

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491845** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.09.19

(51) Int. Cl. **C07D 277/54** (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.16

(54) **ТВЕРДЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРОВ ГЕЛИКАЗЫ-ПРИМАЗЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **22151820.2; 22170332.5**

(32) **2022.01.17; 2022.04.27**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2023/050883**

(87) **WO 2023/135303 2023.07.20**

(71) Заявитель:
**ИННОВЭЙТИВ МОЛЕКУЛЕС ГМБХ
(DE)**

(72) Изобретатель:
**Клейманн Джеральд, Геге Кристиан
(DE)**

(74) Представитель:
Ляджин А.В. (KZ)

(57) Настоящее изобретение предлагает твердые кристаллические формы соединений, полезных в качестве ингибиторов геликазы-примазы, их композиции, способы их получения и способы их применения при лечении инфекции, вызванных простым герпесом, и заболеваний, вызванных этим вирусом.

A1

202491845

202491845

A1

ТВЕРДЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРОВ ГЕЛИКАЗЫ-ПРИМАЗЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к твердым кристаллическим формам противовирусных соединений, полезных в качестве ингибиторов геликазы-примазы, их композиции, способы их получения и способы их применения при лечении инфекций, вызванных простым герпесом, и заболеваний, вызванных этим вирусом.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пандемия вирусных инфекций преследует человечество с древних времен, вызывая слизисто-кожные инфекции, такие как лабиальный герпес и герпес половых органов. Симптомы заболевания часто мешают повседневной деятельности, а иногда инфекции простого герпеса (ВПГ/HSV) становятся причиной опасных для жизни заболеваний (энцефалит) или нарушений зрения (кератит), особенно у новорожденных, пожилых людей и у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты, перенесшие трансплантацию, онкологические больные или пациенты с наследственными иммунодефицитными синдромами или заболеваниями. После заражения альфа-герпесвирусы пожизненно сохраняются в нейронах хозяина в латентной форме, периодически реактивируясь и часто вызывая значительный психосоциальный стресс у пациента. На данный момент не существует лекарства, которое могло бы полностью вылечить это состояние.

До настоящего времени ни вакцины, интерлейкины, интерфероны, терапевтические белки, антитела, иммуномодуляторы, ни препараты маломолекулярного типа, обладающие специфическими или неспецифическими механизмами действия, не продемонстрировали необходимую эффективность или требуемый профиль безопасности, чтобы заменить нуклеозидные препараты ацикловир, валацикловир и фамцикловир в качестве средства первой линии лечения.

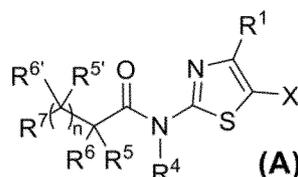
Известные аминотиазолы (например, прителивир, HN0037) являются наиболее мощными противовирусными препаратами, которые разрабатываются на сегодняшний день. Эти противовирусные агенты действуют путем ингибирования геликаз-праймазы герпесвируса, демонстрируют низкую степень резистентности *in vitro* и превосходную эффективность в моделях на животных по сравнению с нуклеозидными препаратами. Тем не менее, их разработка затруднена нецелевой активностью углеродной анхидразы, снижением проникновения в нейрональную ткань и мозг, а также необычным фармакокинетическим профилем.

Вирусы герпеса являются нейротропными вирусами, что означает, что после инфицирования они проникают в нейрональные ткани и оседают в них, что приводит к постоянному присутствию вирусов герпеса в нейронах хозяина в латентной форме и к постоянному нейрональному воздействию. Такое постоянное нейрональное воздействие с латентными формами вирусов герпеса является причиной пожизненного риска рецидивирующих и периодически реактивирующихся герпетических инфекций, которые часто приводят к значительному психосоциальному стрессу у пациента. Такое воздействие вирусов герпеса также является причиной герпетического энцефалита (или энцефалита простого герпеса; ЭПГ/HSE), который, как считается, возникает из-за передачи вируса герпеса с периферического участка на лице после реактивации ВПГ/HSV-1 или из нейрональных тканей по аксону нерва в мозг. Вирус находится в покое в ганглии тройничного черепного нерва или в нейрональных тканях и проникает в мозг, где вызывает ЭПГ/HSE. Поэтому важно обеспечить наличие высокоактивных противовирусных препаратов, позволяющих лечить и устранять также (спящие) вирусы герпеса в нейрональных тканях и нервах, чтобы избежать рецидивов и реактиваций герпетических инфекций или даже тяжелых последствий, таких как ЭПГ/HSE. Известные противовирусные препараты, такие как аминотиазолы, имеющие недостаточную эффективность для проникновения в нейрональные ткани или преодоления гематоэнцефалического барьера для попадания в мозг, не могут предоставить эффективное и радикальное лечение латентных или спящих форм вирусов герпеса или даже ЭПГ/HSE.

В этой патентной заявке раскрыты новые твердые кристаллические формы противовирусных аминотиазольных соединений с более подходящим фармакокинетическим профилем и профилем стабильности (например, за счет улучшенной растворимости и биодоступности, обеспечивающим более высокое проникновение противовирусного препарата в нейрональные ткани и в мозг). Более того, новые твердые кристаллические формы противовирусных аминотиазольных соединений характеризуются улучшенной стабильностью соединений и улучшенной биодоступностью, что делает их более подходящими для фармацевтической разработки и использования в качестве лекарственных средств.

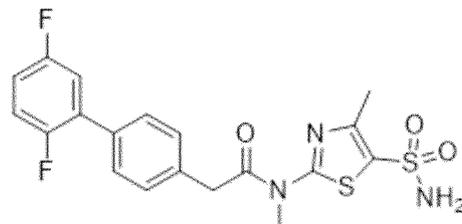
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известны аминотиазолов общей формулы (A)



для использования в качестве противовирусных соединений.

В частности, документы WO2003/007946 и WO2001/047904 раскрывают такие аминотиазолы (A), где X представляет собой сульфонамидный фрагмент. Оба документа описывают соединение со следующей структурой,



которое можно получить способом, описанным в Примере 8 документа WO2003/007946 и в Примере 87 документа WO2001/047904, в виде желтого твердого вещества с температурой плавления 184°C.

Документ WO2017/174640 описывает тиазолиламиды формулы (A), где X представляет собой сульфанимин, сульфимимидам, сульфоксимин или сульфоксимимид.

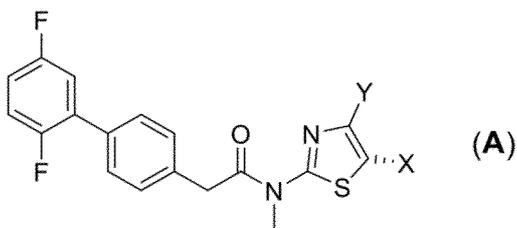
Документ WO2019/068817 описывает энантимеры соединений, согласно WO2017/174640.

Документ WO2020/109389 описывает новое применение аминотиазольных соединений, согласно WO2017/174640 и WO2019/068817, в комбинационной терапии с онколитическими вирусами для лечения рака.

Международная заявка WO2022/090409 описывает дейтерированные аналоги соединений согласно WO2017/174640 и WO2019/068817.

Публикация непатентной литературы Gege et al. «Кандидат на лекарственное средство геликазы-примаза с достаточным проникновением в целевые ткани влияет на латентные нейрональные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса»; Sci. Transl. Med. 2021;13 описывает результаты экспериментальных испытаний с различными противовирусными соединениями-ингибиторами геликаз-примазы, описанными в вышеупомянутом уровне техники.

Во всех этих патентных заявках не описаны и не упомянуты твердые кристаллические формы согласно Формуле (A), как определено в данной заявке.



В частности, указанные документы не уточняют какие-либо конкретные соли или твердые формы.

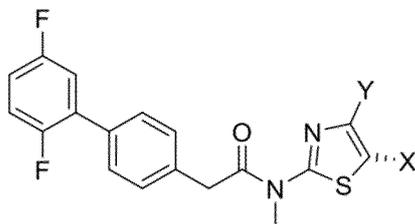
Различные свойства могут изменяться в зависимости от кристаллизации или образования солей, такие как растворимость, скорость растворения, биодоступность, гигроскопичность, вкус, способность к проявлению и физическая/химическая стабильность.

Учитывая наличие большого количества фармацевтически приемлемых противоионов и отсутствие корреляции природы фармацевтически приемлемого противоиона с конечными свойствами соответствующей соли, процесс выбора соли затруднен и его результаты априори непредсказуемы.

Существует необходимость создания кристаллических (солевых) форм противовирусных соединений формулы (A) с улучшенными физико-химическими и фармацевтическими свойствами, не влияющими отрицательно на другие важные параметры, такие как гигроскопичность или биодоступность активного соединения, с конечной целью улучшения производства, обработки, хранения и фармацевтических свойств указанных соединений согласно формулы (A).

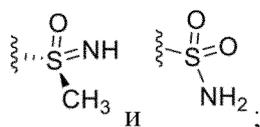
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым твердым формам противовирусных соединений-ингибиторов геликазы-праймазы Формулы (I):



Формула (I):

где X выбран из

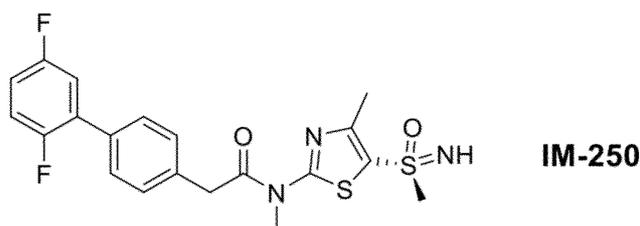


Y выбран из CH₃ и CD₃;

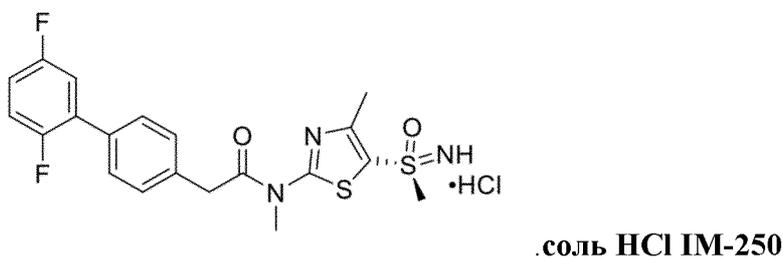
или их фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, гидрат или сольват.

Эти новые формы полезны, например, для лечения пациентов, страдающих заболеваниями, вызванными вирусом простого герпеса. Новые твердые формы по настоящему изобретению могут быть полезны для приготовления лекарственного средства для лечения инфекций и заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса. Новые твердые формы по настоящему изобретению можно использовать в качестве ингибиторов геликазы-примазы.

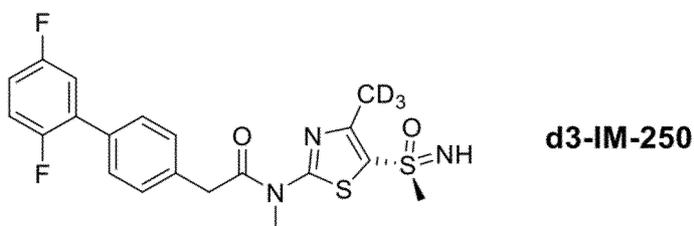
В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к новым твердым формам соединений свободных оснований с химической структурой.



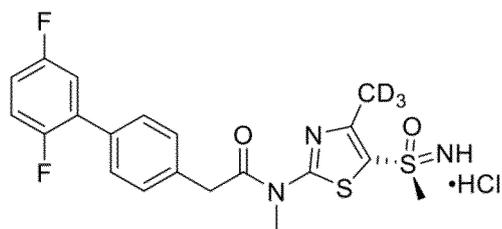
В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к новой твердой форме соли HCl с химической структурой



В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к новой дейтерированной твердой форме соединений свободного основания с химической структурой

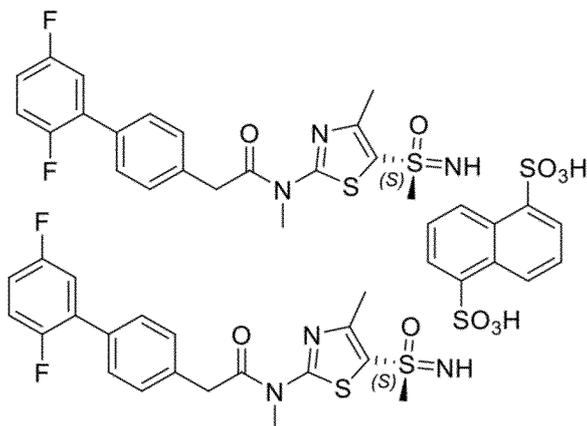


В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к новой твердой форме соли HCl с химической структурой



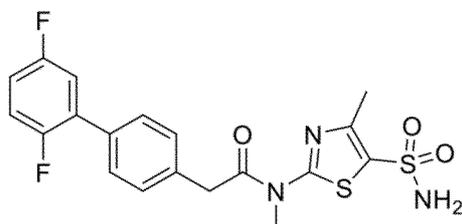
соль HCl d3-IM-250

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к новой твердой форме нападизилата с химической структурой



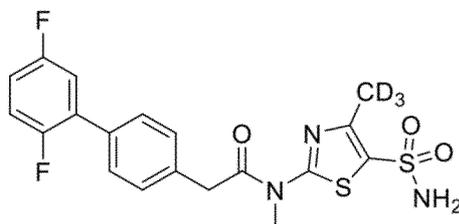
Нападизилат IM-250

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к новой твердой форме с химической структурой



IM-315

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к новой твердой форме с химической структурой



d3-IM-315

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к способу получения этих новых твердых форм.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1 изображает модель рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) **формы I свободного основания IM-250**

Фигура 2 изображает совмещенный термогравиметрический анализ (TGA) и дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) термограмму **формы I свободного основания IM-250**.

Фигура 3 изображает модель XRPD **формы III свободного основания IM-250**

Фигура 4 изображает совмещенный TGA и DSC термограмму **формы III свободного основания IM-250**.

Фигура 5 изображает модель XRPD **соли HCl IM-250**.

Фигура 6 изображает совмещенный TGA и DSC термограмму **соли HCl IM-250**.

Фигура 7 изображает модель XRPD **соли HCl IM-250**, после кристаллизации из EtOH.

Фигура 8 изображает модель XRPD **нападизилата IM-250**.

Фигура 9 изображает совмещенный TGA и DSC термограмму **нападизилата IM-250**.

Фигура 10 изображает модель XRPD **IM-315**.

Фигура 11 изображает DSC термограмму **IM-315**.

Фигура 12 изображает график изменения концентрации в крови с течением времени различных твердых форм **IM-250** в исследовании PK на мышах.

Фигура 13 изображает наложенные профили XRPD (нормализованная шкала) от **формы I свободного основания IM-250**, образца, не подвергавшегося стрессу (внизу), и образцов, хранящихся в течение 2 недель и 4 недель при 40°C/75% относительной влажности и при 60°C.

Фигура 14 изображает модель XRPD **дейтерированного свободного основания IM-250 (d3-IM-250)**.

Фигура 15 изображает TGA термограмму **дейтерированного свободного основания IM-250 (d3-IM-250)**.

Фигура 16 изображает DSC термограмму **дейтерированного свободного основания IM-250 (d3-IM-250)**.

Фигура 17 изображает модель XRPD **дейтерированной соли HCl IM-250 (соли HCl d3-IM-250)**.

Фигура 18 изображает совмещенную TGA и DSC термограмму дейтерированной соли HCl IM-250 (соли HCl d3-IM-250).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В следующем описании представлены определенные конкретные детали, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов реализации изобретения. Однако специалист в данной области техники поймет, что раскрытие может быть реализовано на практике без этих подробностей. Приведенное ниже описание нескольких вариантов осуществления сделано с пониманием того, что настоящее раскрытие следует рассматривать как иллюстрацию заявленного предмета изобретения и не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления. Заголовки, используемые в этом описании, представлены только для удобства и не должны быть истолкованы как ограничивающие формулу изобретения каким-либо образом. Варианты осуществления, проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами осуществления, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если контекст не требует иного, во всем настоящем описании и формуле изобретения слово «содержит» и его варианты, такие как «содержат» и «содержащий», следует истолковывать в открытом, инклюзивном смысле, то есть как «включающий в себя, но не ограничивается».

Ссылка в данном описании на «один вариант реализации» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, появление фраз «в одном варианте реализации» или «в варианте осуществления» в различных местах данного описания не обязательно относится к одному и тому же варианту реализации.

Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах реализации.

Варианты реализации, которые в данном описании относятся к «кристаллической форме», включают кристаллическую форму, соль, сокристалл, гидрат и/или сольват формулы (I), раскрытые здесь.

«Дейтерирование», «меченый дейтерием», «замещенный дейтерием» или «дейтерированный» в смысле настоящего изобретения означает, что один или несколько

атомов водорода соединения формулы (I) заменены/замещены дейтерием (^2H , представленный буквой «D»).

В некоторых соединениях формулы (I) остаток Y представляет собой CD_3 . Неожиданно было обнаружено, что такие дейтерированные соединения аминотиазола проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть полезны для увеличения периода полувыведения соединения формулы (I) по сравнению с соответствующим нейттерированным соединением при введении млекопитающему, например человеку. См., например, Foster в *Trends Pharmacol. Sci.* 1984:5;524. Такие дейтерированные соединения аминотиазола синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или несколько атомов водорода заменены дейтерием (подробности см. в разделе «Эксперименты»).

Неожиданно оказалось, что соединения терапевтического назначения, маркированные или замещенные дейтерием по настоящему изобретению обладают улучшенными свойствами DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственного средства), относящимися к абсорбции, распределению, метаболизму и выведению (ADME). Оказалось, что замена дейтерием дает определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, например, увеличения периода полураспада *in vivo*, снижения требований к дозировке и/или улучшения терапевтического индекса.

Концентрацию дейтерия можно определить по коэффициенту изотопного обогащения. В соединениях по настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный или радиоактивный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как «H» или «водород», подразумевается, что это положение содержит водород с его естественным изотопным составом (около 99,98% водорода). Соответственно, в соединениях по настоящему изобретению любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), означает дейтерий с изотопной чистотой по меньшей мере 50%, предпочтительно изотопной чистотой по меньшей мере 95%, более предпочтительно изотопной чистотой при минимум 99%.

Процент внедрения дейтерия можно определить с помощью количественного анализа, используя ряд традиционных методов, таких как масс-спектрометрия (по площади пика) или количественная оценка оставшихся резидуальных сигналов $^1\text{H-NMR}$ на специфическом месте дейтерирования по сравнению с сигналами внутренних стандартов или другими, недейтерированными сигналами ^1H в соединении.

Следует признать, что в синтезированном соединении происходят некоторые изменения естественного содержания изотопов в зависимости от происхождения химических материалов, используемых в синтезе. Таким образом, препарат

недейтерированных аналогов соединений настоящего изобретения по своей сути будет содержать небольшие количества дейтерированных изотопологов. Концентрация встречающихся в природе стабильных изотопов водорода и углерода, несмотря на это изменение, мала и несущественна по сравнению со степенью стабильного изотопного замещения соединений по настоящему изобретению. См., например, *Comp. Biochem. Physiol.* 1998;119A:725.

Термин «коэффициент изотопного обогащения» в определенном положении, обычно занимаемом водородом, относится к соотношению между содержанием дейтерия в этом положении и естественным содержанием дейтерия в этом положении. Например, коэффициент изотопного обогащения 3500 означает, что количество дейтерия в определенном положении в 3500 раз превышает естественное содержание дейтерия, или что 52,5% соединений содержат дейтерий в определенном положении (т.е. 52,5% замещение дейтерием на данной позиции). Содержание дейтерия в океанах Земли составляет примерно один атом на 6500 атомов водорода (около 154 частей на миллион (ppm)). Таким образом, дейтерий составляет примерно 0,015 процента (0,030 процента по массе) всех природных атомов водорода в океанах на Земле; численность меняется незначительно от одного вида природной воды к другому.

Дейтерированные соединения по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются коэффициентом изотопного обогащения по меньшей мере 6300 или степенью дейтерирования по меньшей мере 95%. Более предпочтительно коэффициент изотопного обогащения по меньшей мере 6500 или степень дейтерирования по меньшей мере 98%.

Любая формула или структура, приведенная здесь, также предназначена для обозначения соединений, содержащих, кроме того, дополнительные изотопно-меченные атомы. Примеры дополнительных изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают дополнительные изотопы водорода, а также изотопы углерода, азота, кислорода и фтора, такие как, помимо прочего, ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F и ^{35}S . Настоящее изобретение также включает различные маркированные изотопами соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие маркированные изотопами соединения могут быть полезны в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/РЕТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/СПЕСТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях или радиоактивное лечение пациентов. Маркированные изотопами соединения по настоящему изобретению и их пролекарства обычно можно получить, выполняя процедуры, раскрытые в схемах или в примерах и препаратах, описанных

ниже, путем замены немаркированными изотопами реагента легкодоступным маркированным изотопом реагентом.

«Фармацевтически приемлемый наполнитель» включает, помимо прочего, любой адъювант, носитель, наполнитель, скользящий агент, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель и /или эмульгатор, или комбинация одного или нескольких из вышеперечисленных веществ, которые были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) или другими национальными аналогами как приемлемые для использования у людей или домашних животных. .

«Фармацевтическая композиция» относится к препарату соединения по настоящему изобретению (например, соединению формулы (I)) и среде (форме введения), общепринятой в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например людям. Такая среда включает все фармацевтически приемлемые наполнители.

Термин «эффективная доза» обозначает количество вещества, которое, при введении, достаточно для предотвращения развития инфекции или облегчения, по крайней мере, частично, симптомов расстройства, заболевания или состояния, подлежащих лечению. Термин "эффективная доза" также относится к количеству вещества, которое достаточно для вызова биологической или медицинской реакции клетки, ткани, системы, животного или человека, которую стремится достичь исследователь, ветеринар, медицинский работник или клиницист.

«Лечение» и «терапия» заболевания включают следующее:

(1) Профилактику или снижение риска развития заболевания, т.е. предотвращение появления клинических симптомов заболевания у субъекта, который может быть подвержен заболеванию или имеет предрасположенность к нему, но еще не испытывает или не проявляет симптомы заболевания,

(2) Подавление заболевания, т.е. приостановка или уменьшение развития заболевания или его клинических симптомов,

(3) Облегчение (излечение) заболевания, т.е. способствование регрессии заболевания или его клинических симптомов

(4) Улучшение или смягчение симптомов или нарушений, вызванных заболеванием.

Термины «субъект» или «пациент» относятся к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения,

наблюдения или эксперимента. Описанные здесь способы могут быть полезны в терапии человека и/или в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации субъектом является млекопитающее (или пациент). В некоторых вариантах реализации субъектом (или пациентом) является человек, домашние животные (например, собаки и кошки), сельскохозяйственные животные (например, крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи) и/или лабораторные животные (например, мыши, крысы, хомяки, морские свинки, свиньи, кролики, собаки и обезьяны). В некоторых вариантах реализации субъектом (или пациентом) является человек. «Человек (или пациент), нуждающийся в этом» относится к человеку, у которого может быть или есть подозрение на инфекцию, заболевание или состояние, при котором определенное лечение может принести пользу; например, лечение соединениями, раскрытыми здесь, в соответствии с настоящей заявкой.

Ссылка «приблизительно» на значение или параметр здесь включает (и описывает) варианты осуществления, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. Например, описание, относящееся к «около x», включает описание «x». Кроме того, формы единственного числа «a» и «the» включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, напр. ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или несколько анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

Упоминание о «приблизительно» значении или параметре здесь включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на это значение или параметр как таковой. Например, описание, относящееся к «приблизительно x», включает описание «x». Также, единичные формы слов включают множественные ссылки, если контекст явно не указывает иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылки на один или несколько анализов и эквиваленты, известные специалистам в данной области.

«Фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относятся к соединениям, солям, композициям, дозированным формам и другим материалам, которые полезны при приготовлении фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения в ветеринарии или у человека.

Термин «по существу, как показано», когда речь идет, например, о модели XRPD, термограмме DSC или термограмме TGA, включает картину, термограмму или спектр, которые не обязательно идентичны изображенным здесь, но которые попадают в пределы экспериментальной погрешности или отклонений, рассматриваемые специалистом в данной области.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая

неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случае, если соединения по настоящему изобретению содержат одну или несколько кислотных или основных групп, описание также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически применимые соли. Таким образом, соединения настоящего изобретения, которые содержат кислотные группы, могут присутствовать в этих группах и могут использоваться согласно изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или солей аммония. Более точные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли аммиака или органических аминов, таких как, например, этиламин, этаноламин, триэтиламин или аминокислоты. Соединения настоящего изобретения, которые содержат одну или несколько основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и использоваться согласно изобретению в форме их аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают хлорид водорода, бромид водорода, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, паратолуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновые кислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пиваловую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, сукцинатную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалисту в данной области. Если соединения настоящего изобретения одновременно содержат в молекуле кислотные и основные группы, описание также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттер-ионы).

Соответствующие соли могут быть получены обычными способами, которые известны специалисту в данной области, например, путем их контактирования с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или путем анионного или катионного обмена с другими соли. Настоящее изобретение также включает все соли соединений настоящего изобретения, которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтических препаратах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Обычно образование солей соединений согласно Формулы (I) может быть выполнено традиционными методами кристаллизации. Предпочтительно кристаллизация проводится путем контакта соединений Формулы (I) с растворителем

или смесью растворителей, хорошо смешивающимися с водой, и добавлением выбранной кислоты или основания для образования соответствующей соли. Полученные кристаллизованные соли изолируются обычными методами, включая, например, фильтрацию, промывание и сушки.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут присутствовать в форме сольватов, таких как сольваты, которые включают в себя в качестве сольвата воду, или фармацевтически приемлемые сольваты, такие как спирты, в частности этанол. «Сольват» образуется в результате взаимодействия растворителя и соединения. Когда растворителем является вода, «сольват» представляет собой «гидрат». Понятно, что соль настоящего изобретения также может включать сольват.

Подходящие растворители для образования солей и сольватов соединений согласно Формуле (I), как здесь определено, включают: ацетонитрил, дихлорметан (DCM), спирты, такие как особенно метанол, этанол, 2-пропанол (изопропанол), альдегиды, кетоны, особенно ацетон, эфиры, например тетрагидрофуран (ТГФ/ТНФ) или диоксан, эфиры, например этиловый эфир, или алканы, такие как особенно пентан, гексан, гептан или циклогексан и вода, а также их смеси.

В некоторых вариантах предусмотрены оптические изомеры, рацематы или другие смеси соединений, как здесь определено, или их фармацевтически приемлемые соли или смеси. Если это необходимо, изомеры могут быть разделены методами, хорошо известными в данной области, например, с помощью жидкостной хроматографии. В таких случаях, одиночный энантиомер или диастереомер, то есть оптически активная форма, может быть получен асимметрическим синтезом или путем разделения. Разделение может быть выполнено, например, традиционными методами, такими как кристаллизация в присутствии агента для разрешения или хроматография с использованием, например, хиральной колонки высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) или хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

«Стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных теми же связями, но имеющему различные трехмерные структуры, которые не могут быть взаимозаменяемыми. Термин «энантиомер» означает каждую индивидуальную оптически активную форму соединения изобретения, имеющую оптическую чистоту или энантиомерный избыток (определенный методами, стандартными в данной области) не менее 80% (т.е. не менее 90% одного энантиомера и не более 10% другого энантиомера), предпочтительно не менее 90%, и более предпочтительно не менее 98%.

Соединения, раскрытые здесь, и их фармацевтически приемлемые соли могут содержать асимметричный центр и, таким образом, приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть

определены в терминах абсолютной стереохимии как *I*- или (*S*)-. Настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные изомеры (+) и (-) или (*R*)- и (*S*)- могут быть приготовлены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с помощью традиционных методов, таких как хроматография и фракционная кристаллизация. Традиционные методы для приготовления/изолирования отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящих оптически чистых прекурсоров или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, HPLC или SFC.

Твердые формы соединений формулы (I)

Твердые формы соединений Формулы (I), включая кристаллические формы и практически чистые формы, могут обеспечивать преимущества в отношении биодоступности и стабильности, подходящие для использования в качестве активного ингредиента в фармацевтическом составе. Удивительно, что, например, **соль HCl IM-250** демонстрирует такие выгодные физические свойства, как хорошая физическая и химическая стабильность, хорошая растворимость в воде и хорошая биодоступность, при этом не является гигроскопичной. Изменения в кристаллической структуре фармацевтического вещества или активного ингредиента могут повлиять на скорость растворения (что может повлиять на биодоступность и т.д.), производственные свойства (например, легкость обработки, возможность постоянного приготовления доз с известной концентрацией) и стабильность (например, термическая стабильность, срок годности и т.д.) фармацевтического лекарственного продукта или активного ингредиента. Такие изменения могут повлиять на приготовление или формулирование фармацевтических составов в различных дозировочных или доставочных формах, таких как растворы или твердые пероральные дозировочные формы, включая таблетки и капсулы. По сравнению с другими формами, такими как некристаллические или аморфные формы, специфические кристаллические формы могут обеспечить желаемую или подходящую гигроскопичность, контроль размера частиц, улучшение скорости растворения, растворимость, чистоту, физическую и химическую стабильность, производственные свойства, выход и/или контроль процесса. Таким образом, твердые (кристаллические) формы соединения Формулы (I) могут предоставить такие преимущества, как улучшение: процесса производства соединения, стабильности или хранения лекарственного продукта на основе соединения, стабильности или хранения активного вещества соединения и/или биодоступности и/или стабильности соединения как активного агента.

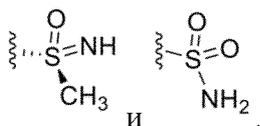
Использование определенных растворителей и/или процессов привело к получению различных твердых форм соединений Формулы (I), описанных здесь,

которые могут проявлять одну или несколько из указанных выше благоприятных характеристик. Процессы приготовления твердых форм, описанные здесь, и характеристика этих твердых форм приведены ниже.

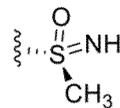
В конкретных вариантах реализации раскрыты новые твердые формы, такие как кристаллические формы соединений формулы (I).

Изобретение относится, в частности, к следующим вариантам реализации:

В предпочтительном варианте реализации в сочетании с любым из приведенных выше или ниже вариантов осуществления X выбран из:



В более предпочтительном варианте осуществления в сочетании с любым из

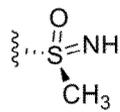


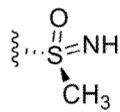
вышеуказанных или нижеуказанных вариантов X равен

В предпочтительном варианте в сочетании с любым из приведенных выше или ниже вариантов Y выбран из CH₃ и CD₃.

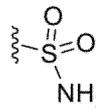
В более предпочтительном варианте в сочетании с любым из приведенных выше или ниже вариантов Y представляет собой CH₃.

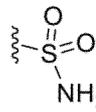
В следующем предпочтительном варианте в сочетании с любым из приведенных

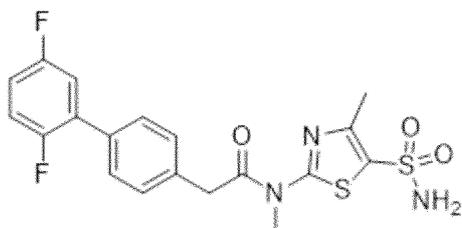


выше или ниже вариантов реализации X выбран из , тогда как Y представляет собой CH₃ или CD₃.

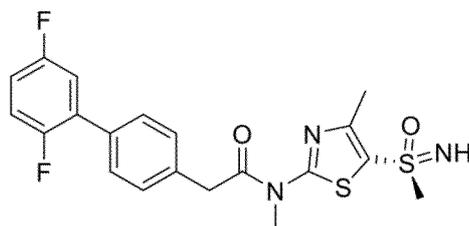
В дополнительном варианте реализации в сочетании с любым из приведенных



выше или ниже вариантов реализации X выбран из , тогда как Y представляет собой CD₃, при этом исключая соединение общей формулы.

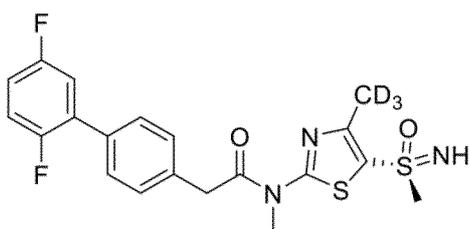


Предпочтительный вариант реализации в сочетании с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации относится к твердой (кристаллической) форме соединения формулы (I), имеющей структуру



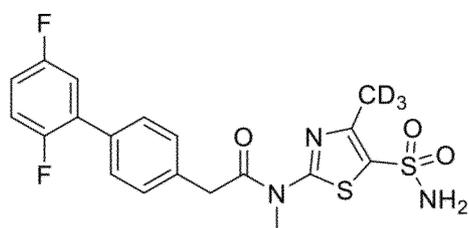
или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, гидрат или сольват

Другой предпочтительный вариант реализации в сочетании с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации относится к твердой (кристаллической) форме соединения формулы (I), имеющей структуру



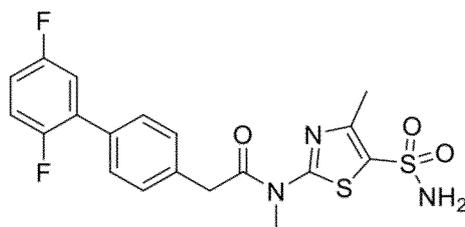
или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, гидрат или сольват.

Другой предпочтительный вариант реализации в сочетании с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации относится к твердой (кристаллической) форме соединения формулы (I), имеющей структуру



или его фармацевтически приемлемый сокристалл, гидрат или сольват.

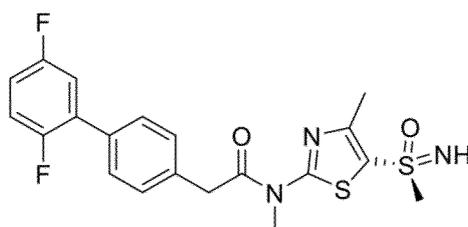
Другой предпочтительный вариант реализации в сочетании с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации относится к твердой (кристаллической) форме соединения формулы (I), имеющей структуру



или его фармацевтически приемлемый сокристалл, гидрат или сольват, которые предпочтительно дополнительно характеризуются тем, что имеют точку плавления 197°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) и/или являются белым твердым веществом.

Свободное основание IM-250

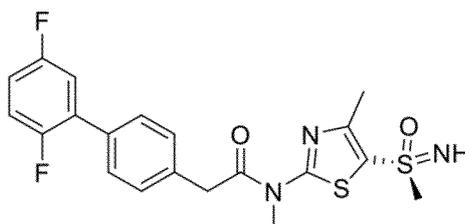
Один из вариантов реализации относится к твердому (кристаллическому) соединению формулы (I), имеющему структуру



в форме свободной основы.

Форма I свободного основания IM-250

В некоторых вариантах реализации такая форма свободного основания IM-250 представляет собой твердую кристаллическую форму, **Форму I свободного основания IM-250**, со структурой



при этом эта твердая **форма I свободного основания IM-250** характеризуется моделью рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), содержащим (характерные пики) отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) на 9,2, 13,7 и 18,7 градусах.

В некоторых вариантах реализации **форма I свободного основания IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,2, 13,7 и 18,7 градусах и одно, два или три отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градусов 2θ) при 14,4, 24,0 и 27,3 градусах.

В некоторых вариантах реализации **форма I свободного основания IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,2, 13,7, 14,4, 18,7, 24,0 и 27,3 градусах.

В некоторых вариантах осуществления **форма I свободного основания IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей по меньшей мере 4 из следующих (характеристических) пиков: 9,2, 13,7, 14,4, 18,7, 24,0 и 27,3 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).

Все значения определены на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1,54 Å.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая **форма I свободного основания IM-250** имеет модель XRPD, отображающую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять из отражения 2θ -й степени с наибольшей интенсивностью на модели XRPD, по существу, как показано на фиг. 1.

Более предпочтительно, такая твердая форма свободного основания, **форма I свободного основания IM-250**, демонстрирует модель рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), по существу такую, как показано на фиг. 1.

Кроме того, такая **форма I свободного основания IM-250** может демонстрировать термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, такую, как показано на фиг. 2.

Кроме того, такая **форма I свободного основания IM-250** может демонстрировать термограмму термогравиметрического анализа (TGA), по существу, такую, как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах реализации кристаллической **формы I свободного основания IM-250** применяется по меньшей мере один, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)-(c): (a) кристаллическая **форма I свободного основания IM-250** имеет модель XRPD по существу, как показано на фиг. 1; (b) кристаллическая **форма I свободного основания IM-250** имеет термограмму DSC, по существу такую, как

показано на фиг. 2; (с) кристаллическая **форма I свободного основания IM-250** имеет термограмму TGA, по существу такую, как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая **форма I свободного основания IM-250** обладает по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя из следующих свойств:

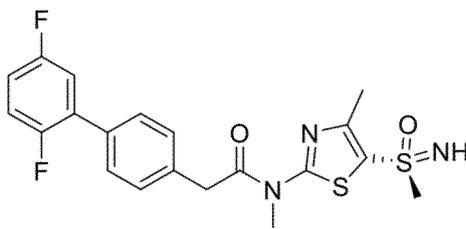
- (a) модель XRPD, по существу такая, как показано на фиг. 1
- (b) термограмма DSC, по существу такая, как показано на фиг. 2
- (c) термограмма TGA, по существу такая, как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления **форма I свободного основания IM-250** имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, включающую эндотерму с началом примерно при 163°C.

Соответственно, твердая **форма I свободного основания IM-250** может дополнительно характеризоваться температурой плавления от 164 до 165°C ($\pm 5^\circ\text{C}$).

Форма III свободного основания IM-250

В некоторых вариантах реализации такая форма свободного основания IM-250 представляет собой твердую кристаллическую форму, **Форму III свободного основания IM-250**, со структурой



при этом эта твердая **форма III свободного основания IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей (характерные пики) отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) на 9,7, 12,3 и 15,6 градусах.

В некоторых вариантах реализации **форма III свободного основания IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,7, 12,3 и 15,6 градусах и одно, два или три отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градус 2θ) при 12,9, 22,7 и 23,8 градусах.

В некоторых вариантах реализации **форма III свободного основания IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,7, 12,3, 12,9, 15,6, 22,7 и 23,8 градусах.

В некоторых вариантах реализации **форма III свободного основания IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей по меньшей мере 4 из следующих (характеристических) пиков: 9.7, 12.3, 12.9, 15.6, 22.7 и 23.8 градуса 2θ (± 0.2 градуса 2θ).

Все значения определены на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1.54 Å.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая **форма III свободного основания IM-250** имеет модель XRPD, отображающую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять из отражения 20-й степени с наибольшей интенсивностью на модели XRPD, по существу, как показано на фиг. 3.

Более предпочтительно, такая твердая форма свободного основания, **форма III свободного основания IM-250**, демонстрирует модель рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), по существу такую, как показано на фиг. 3.

Кроме того, такая **форма III свободного основания IM-250** может демонстрировать термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, такую, как показано на фиг. 4.

Кроме того, такая **форма III свободного основания IM-250** может демонстрировать термограмму термогравиметрического анализа (TGA), по существу, такую, как показано на фиг. 4.

В некоторых вариантах реализации кристаллической **формы III свободного основания IM-250** применяется по меньшей мере одно, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)-(c): (a) кристаллическая **форма III свободного основания IM-250** имеет модель XRPD по существу, как показано на фиг. 3; (b) кристаллическая **форма III свободного основания IM-250** имеет термограмму DSC, по существу такую, как показано на фиг. 4; (c) кристаллическая **форма III свободного основания IM-250** имеет термограмму TGA, по существу такую, как показано на фиг. 4.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая **форма III свободного основания IM-250** обладает по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя из следующих свойств:

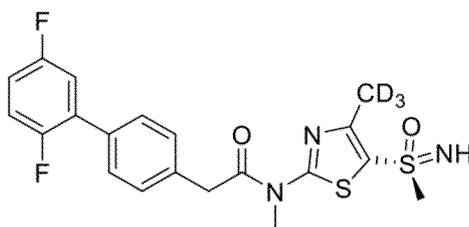
- (a) модель XRPD, по существу такая, как показано на фиг. 3
- (b) термограмма DSC, по существу такая, как показано на фиг. 4
- (c) термограмма TGA, по существу такая, как показано на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления **форма III свободного основания IM-250** имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, включающую эндотерму с началом примерно при 141°C.

Соответственно, твердая форма III свободного основания IM-250 может дополнительно характеризоваться температурой плавления 143°C ($\pm 5^\circ\text{C}$).

Дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250)

Следующий вариант осуществления изобретения относится к твердому (кристаллическому) соединению формулы (I), которое представляет собой дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250), со структурой



при этом это твердое дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250) характеризуется спектром рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), содержащим (характерные пики) отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) на 9,3, 13,7 и 18,6 градусах.

В некоторых вариантах реализации, дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250) характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения степени 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,3, 13,7 и 18,6 градусах и одно, два, три или четыре отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 14,4, 15,3, 15,5 и 24,1 градусах.

В некоторых вариантах реализации, дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250) характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения степени 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,3, 13,7, 14,4, 15,3, 15,5, 18,6 и 24,1 градусах.

В некоторых вариантах реализации, дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250) характеризуется моделью XRPD содержащей по меньшей мере 4 из следующих (характеристических) пиков: 9,3, 13,7, 14,4, 15,3, 15,5, 18,6 и 24,1 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).

Все значения определены на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1,54 Å.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250) имеет модель XRPD, отображающую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере

восемь или по меньшей мере девять из отражения 20-й степени с наибольшей интенсивностью на модели XRPD, по существу, как показано на фиг. 14.

Более предпочтительно, такая твердая форма свободного основания, **дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250)**, демонстрирует рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), по существу такую, как показано на фиг. 14.

Кроме того, такое **дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250)** может демонстрировать термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, такую, как показано на фиг. 16.

Кроме того, такое **дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250)** может демонстрировать термограмму термогравиметрического анализа (TGA), по существу, такую, как показано на фиг. 15.

В некоторых вариантах реализации кристаллического **дейтерированного свободного основания IM-250 (свободного основания d3-IM-250)** применяется по меньшей мере одно, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)-(c): (a) кристаллическое **дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250)** имеет модель XRPD по существу, как показано на фиг. 14; (b) кристаллическое **дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250)** термограмму DSC, по существу такую, как показано на фиг. 16; (c) кристаллическое **дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250)** имеет термограмму TGA, по существу такую, как показано на фиг. 15.

В некоторых вариантах реализации кристаллического **дейтерированного свободного основания IM-250 (свободного основания d3-IM-250)** обладает по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя из следующих свойств:

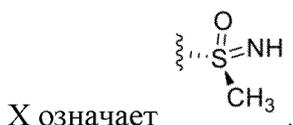
- (a) модель XRPD, по существу такая, как показано на фиг. 14
- (b) термограмма DSC, по существу такая, как показано на фиг. 16
- (c) термограмма TGA, по существу такая, как показано на фиг. 16.

В некоторых вариантах осуществления, **дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250)** имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, включающую эндотерму с началом примерно при 163°C.

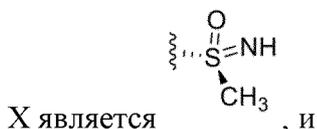
Соответственно, твердое **дейтерированное свободное основание IM-250 (свободное основание d3-IM-250)** может дополнительно характеризоваться температурой плавления от 163 до 165°C ($\pm 5^\circ\text{C}$).

Выбранные солевые формы соединений по изобретению

Следующий вариант осуществления изобретения относится к выбранным солевым формам соединений формулы (I), предпочтительно соединений формулы (I), где



Особенно предпочтительными являются соли HCl и соли нападизилатов соединений по настоящему изобретению, такие как, в частности, соли HCl и соли нападизилатов соединений формулы (I), где соли HCl являются наиболее предпочтительными, и где

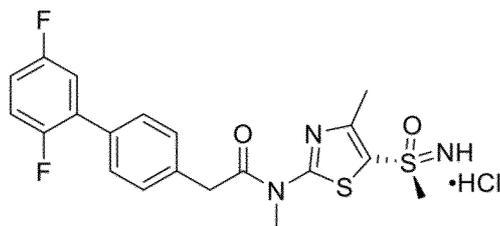


Y выбран из CH₃ и CD₃;

и его гидрат или сольват.

Соли HCl IM-250

Следующий вариант осуществления изобретения относится к HCl-соли соединения IM-250, которая представляет собой соль HCl IM-250 со структурой



В одном варианте осуществления изобретения такая соль HCl IM-250 характеризуется моделью XRPD, содержащей (характеристические пики) отражения 2θ степени (±0,3 градуса 2θ) при 13,7, 17,7 и 22,8 градусах.

В некоторых вариантах реализации соль HCl IM-250 характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени (±0,3 градуса 2θ) при 13,7, 17,7 и 22,8 градусах и одно, два или три отражения 2θ степени (±0,3 градуса 2θ).) при 17,0, 19,8 и 21,8 градусах.

В некоторых вариантах реализации **соль HCl IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,3$ градуса 2θ) при 13,7, 17,0, 17,7, 19,8, 21,8 и 22,8 градусах.

В некоторых вариантах реализации **соль HCl IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей по меньшей мере 4 из следующих пиков: 13,7, 17,0, 17,7, 19,8, 21,8 и 22,8 градуса 2θ ($\pm 0,3$ градуса 2θ).

Все значения определены на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1,54 Å.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая **соль HCl IM-250** имеет модель XRPD, показывающую по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять из отражения 20-й степени с наибольшей интенсивностью, как на модели XRPD, по существу, как показано на фиг. 5.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая **соль HCl IM-250** имеет модель XRPD, показывающую по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять из отражения 20-й степени с наибольшей интенсивностью, как на модели XRPD, по существу, как показано на фиг. 7.

В некоторых вариантах реализации такая твердая **соль HCl** в форме **соли HCl IM-250** демонстрирует рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), по существу такую, как показано на фиг. 5.

В некоторых вариантах реализации такая твердая **соль HCl** в форме **соли HCl IM-250** демонстрирует рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), по существу такую, как показано на фиг. 7.

Кроме того, такая **соль HCl IM-250** может демонстрировать термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую, как показано на фиг. 6.

Кроме того, такая **соль HCl IM-250** может демонстрировать термограмму термогравиметрического анализа (TGA), по существу, такую, как показано на фиг. 6.

В некоторых вариантах реализации кристаллической **соли HCl IM-250** применяется по меньшей мере одно, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)-(c): (a) кристаллическая **соль HCl IM-250** имеет модель XRPD по существу, как показано на фиг. 5; (b) кристаллическая **соль HCl IM-250** имеет термограмму DSC, по существу такую, как показано на фиг. 6; (c) кристаллическая **соль HCl IM-250** имеет термограмму TGA, по существу такую, как показано на фиг. 6.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая **соль НСІ ІМ-250** обладает по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя из следующих свойств:

- (a) модель XRPD, по существу такая, как показано на фиг. 5
- (b) термограмма DSC, по существу такая, как показано на фиг. 6
- (c) термограмма TGA, по существу такая, как показано на фиг. 6.

В некоторых вариантах реализации кристаллической **соли НСІ ІМ-250** применяется по меньшей мере одно, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)-(c): (a) кристаллическая **соль НСІ ІМ-250** имеет модель XRPD, по существу, такую, как показано на фиг. 7; (b) кристаллическая **соль НСІ ІМ-250** имеет термограмму DSC, по существу такую, как показано на фиг. 6; (c) кристаллическая соль НСІ ІМ-250 имеет термограмму TGA, по существу такую, как показано на фиг. 6.

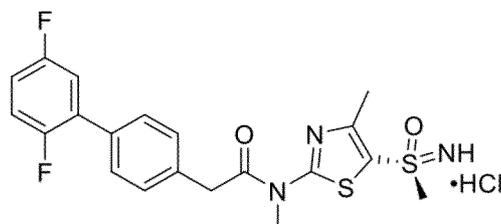
В некоторых вариантах реализации кристаллическая **соль НСІ ІМ-250** обладает по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя из следующих свойств:

- (a) модель XRPD, по существу такая, как показано на фиг. 7
- (b) термограмма DSC, по существу такая, как показано на фиг. 6
- (c) термограмма TGA, по существу такая, как показано на фиг. 6.

В некоторых вариантах реализации **соль НСІ ІМ-250** имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы около 9,8% при нагревании с температурой начала/конца около 151/170°C.

В некоторых вариантах реализации **соль НСІ ІМ-250** имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую температуру начала разложения около 221°C.

В некоторых вариантах реализации представлена здесь **соль ІМ-250** со структурой

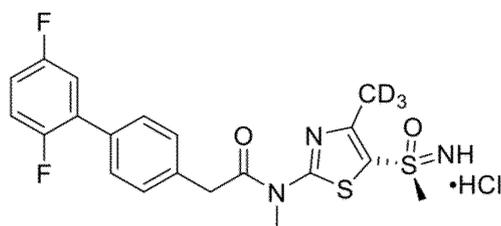


где гидрохлорид и (S)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид находятся в молярном соотношении 1:1±0,2.

Неожиданно оказалось, что соль HCl, **соль HCl IM-250**, демонстрирует несколько преимуществ в отношении химической и физической стабильности, (отсутствия) гигроскопичности и улучшенной биодоступности, в то время как другие испытанные соли, как показано в примерах ниже, оказались менее выгодными. Соответственно, соединение, **соль HCl IM-250**, является особенно предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения.

Дейтерированная соль HCl IM-250 – соль HCl d3-IM-250

Следующий вариант осуществления изобретения относится к HCl-соли соответствующего дейтерированного соединения **соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** со структурой



соль HCl d3-IM-250

В одном варианте осуществления изобретения такая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** характеризуется моделью XRPD, содержащей (характеристические пики) отражения 2θ степени ($\pm 0,3$ градуса 2θ) при 13,8, 17,8 и 21,8. градусах.

В некоторых вариантах реализации **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,3$ градуса 2θ) при 13,8, 17,8 и 21,8 градусах и одним, двух, трех, четыре или пять отражений 2θ степени ($\pm 0,3$ градуса 2θ) при 11,3, 11,9, 19,8, 21,0 и 21,3 градусах.

В некоторых вариантах реализации **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,3$ градуса 2θ) при 11,3, 11,9, 13,8, 17,8, 19,8, 21,0, 21,3. и 21,8 градуса.

В некоторых вариантах реализации **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** характеризуется моделью XRPD, содержащей по меньшей мере 4 из следующих пиков: 11,3, 11,9, 13,8, 17,8, 19,8, 21,0, 21,3 и 21,8 градуса. 2θ ($\pm 0,3$ градуса 2θ).

Все значения определены на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1,54 Å.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** имеет моделью XRPD, отображающую по меньшей мере

два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять из отражения 20-й степени с наибольшей интенсивностью, как на модели XRPD, по существу, как показано на фиг. 17.

В некоторых вариантах реализации такая твердая соль HCl в виде **дейтерированной соли HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** демонстрирует рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), по существу такую, как показано на фиг. 17.

Кроме того, такая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** может демонстрировать термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, такую, как показано на фиг. 18.

Кроме того, такая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** может демонстрировать термограмму термогравиметрического анализа (TGA), по существу, такую, как показано на фиг. 18.

В некоторых вариантах реализации кристаллической **дейтерированной соли HCl IM-250 (соли HCl d3-IM-250)** применяют по меньшей мере один, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)-(c): (a) кристаллическая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** имеет модель XRPD, по существу такую, как показано на фиг. 17; (b) кристаллическая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** имеет термограмму DSC, по существу такую, как показано на фиг. 18; (c) кристаллическая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** имеет термограмму TGA, по существу такую, как показано на фиг. 18.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** обладает по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя из следующих свойств:

- (a) модель XRPD, по существу такая, как показано на фиг. 17
- (b) термограмма DSC, по существу такая, как показано на фиг. 18
- (c) термограмма TGA, по существу такая, как показано на фиг. 18.

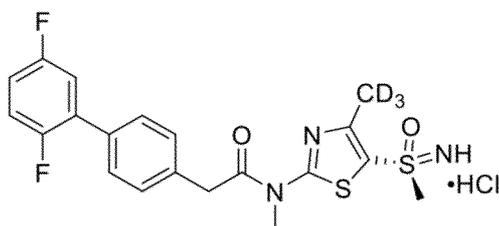
В некоторых вариантах реализации **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы около 7,8% при нагревании с температурой начала/конца около 149/167°C.

В некоторых вариантах реализации **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую температуру начала разложения около 225°C.

В некоторых вариантах реализации **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, включающую эндотерму с началом примерно при 188°C.

Соответственно, твердая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** может дополнительно характеризоваться температурой плавления от 188 до 194°C ($\pm 5^\circ\text{C}$).

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложена **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** со структурой

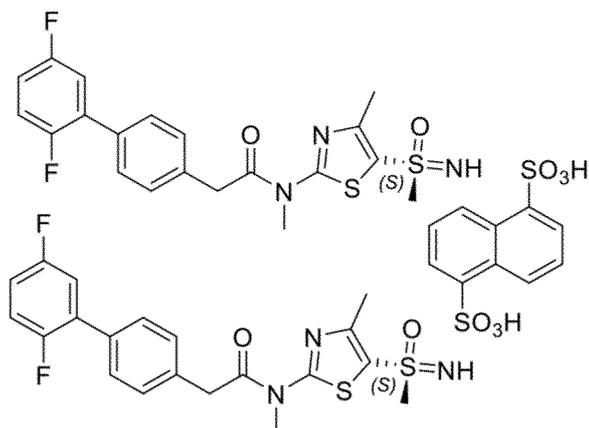


где гидрохлорид и (S)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-(метил-d3)-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид находятся в молярном соотношении 1:1 \pm 0,2.

Дейтерированная соль HCl, **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)**, неожиданно продемонстрировала несколько преимуществ в отношении химической и физической стабильности, (отсутствия) гигроскопичности и улучшенной биодоступности, в то время как другие испытанные соли были менее выгодно. Соответственно, кристаллическая **дейтерированная соль HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** представляет собой особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения.

Нападизилатная соль IM-250

Следующий вариант осуществления изобретения относится к соли нафталиндисульфоновой кислоты соединения IM-250, которая представляет собой **нападизилат IM-250** со структурой



В одном варианте осуществления изобретения такой **нападизилат IM-250** характеризуется наличием модели XRPD, содержащей (характеристические пики) отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,1, 14,5 и 18,1 градусах.

В некоторых вариантах реализации **нападизилат IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,1, 14,5 и 18,1 градусах и одно, два или три отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 15,6, 19,1 и 20,9 градусах.

В некоторых вариантах реализации **нападизилат IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,1, 14,5, 15,6, 18,1, 19,1 и 20,9 градусах.

В некоторых вариантах реализации **нападизилат IM-250** характеризуется моделью XRPD, содержащей по меньшей мере 4 из следующих пиков: 9,1, 14,5, 15,6, 18,1, 19,1 и 20,9 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).

Все значения определены на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1,54 Å.

В некоторых вариантах реализации кристаллический **нападизилат IM-250** имеет модель XRPD, отображающую по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять из отражения 20-й степени с наибольшей интенсивностью, как на модели XRPD, по существу, как показано на фиг. 8.

Более предпочтительно, такая твердая форма **нападизилата IM-250** демонстрирует рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), по существу такую, как показано на фиг. 8.

Кроме того, такой **нападизилат IM-250** может демонстрировать термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую, как показано на фиг. 9.

Кроме того, такой **нападизилат IM-250** может демонстрировать термограмму термогравиметрического анализа (TGA), по существу такую, как показано на фиг. 9.

В некоторых вариантах реализации кристаллического **нападизилата IM-250** применяется по меньшей мере одно, по меньшей мере два или все из следующих пунктов (a)-(c): (a) кристаллический **нападизилат IM-250** имеет модель XRPD, по существу такую, как показано на фиг. 8; (b) кристаллический **нападизилат IM-250** имеет термограмму ДСК, по существу такую, как показано на фиг. 9; (c) кристаллический **нападизилат IM-250** имеет термограмму TGA, по существу такую, как показано на фиг. 9.

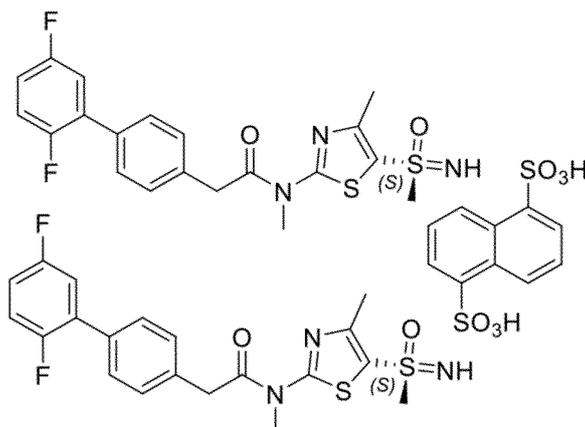
В некоторых вариантах реализации кристаллический **нападизилат IM-250** обладает по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя из следующих свойств:

- (a) модель XRPD, по существу такая, как показано на фиг. 8
- (b) термограмма DSC, по существу такая, как показано на фиг. 9
- (c) термограмма TGA, по существу такая, как показано на фиг. 9.

В некоторых вариантах реализации **нападизилат IM-250** имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, включающую экзотерму с началом примерно при 223°C.

Соответственно, твердый **нападизилат IM-250** может дополнительно характеризоваться температурой плавления 230°C ($\pm 5^\circ\text{C}$).

В некоторых вариантах реализации здесь представлен **нападизилат IM-250** со структурой

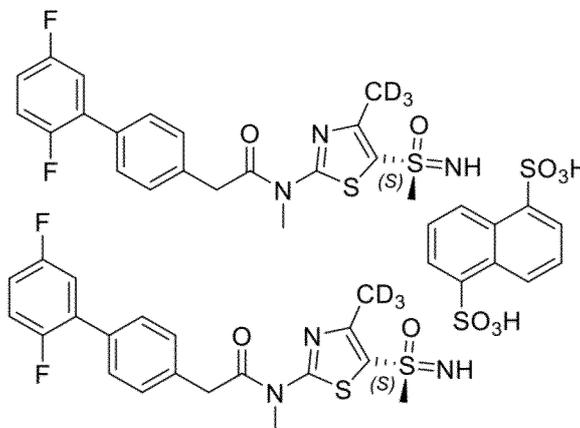


где нафталин-1,5-дисульфоновая кислота и (S)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид находится в молярном соотношении 1:2 \pm 0,2.

Неожиданно оказалось, что нападизилатная соль, **нападизилат IM-250**, демонстрирует несколько преимуществ в отношении химической и физической стабильности, (отсутствия) гигроскопичности и улучшенной биодоступности, в то время как другие испытанные соли, как показано в примерах ниже, оказались менее выгодными. Соответственно, соединение, **нападизилатная соль IM-250**, представляет собой особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения.

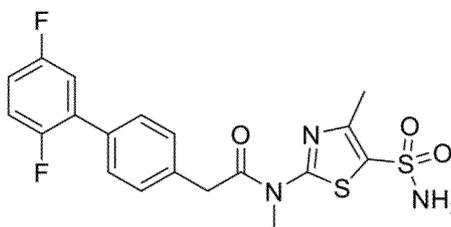
Дейтерированная соль нападизилата IM-250 – Napadisylate d3-IM-250

В другом варианте осуществления изобретения **нападизилатная соль IM-250** также может присутствовать в дейтерированной форме соли нафталиндисульфоновой кислоты дейтерированного соединения **IM-250**, представленной структурой



Твердая форма IM-315

Следующий вариант осуществления изобретения относится к твердому (кристаллическому) соединению формулы (I), которое представляет собой **IM-315** со структурой



причем эта твердая форма **IM-315** характеризуется наличием модели XRPD, содержащей (характеристические пики) отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 6,4, 12,5 и 18,3 градусах.

В некоторых вариантах осуществления **IM-315** характеризуется моделью XRPD, содержащей отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 6,4, 12,5 и 18,3 градусах и одно или два отражения 2θ степени ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 22,3 и 18,3 градуса. 23,1 градуса.

В некоторых вариантах реализации **IM-315** имеет дифрактограмму дифрактограммы, включающую отражения под углом 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 6,4, 12,5, 18,3, 22,3 и 23,1 градусах.

В некоторых вариантах реализации **IM-315** имеет модель XRPD, содержащую по меньшей мере 3 из следующих пиков: 6,4, 12,5, 18,3, 22,3 и 23,1 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).

Все значения определены на дифрактометре с использованием $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения на длине волны 1,54 Å.

В некоторых вариантах реализации кристаллический **IM-315** имеет модель XRPD, отображающую по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять из отражения 20-й степени с наибольшей интенсивностью, как на модели XRPD, по существу, как показано на фиг. 10.

Более предпочтительно, чтобы такая твердая форма, **IM-315**, имела рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), по существу такую, как показано на фиг. 10.

Кроме того, такой **IM-315** может демонстрировать термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, такую, как показано на фиг. 11.

В некоторых вариантах реализации кристаллического **IM-315** применяется по меньшей мере одно или все из следующих пунктов (a)-(b): (a) кристаллический **IM-315** имеет модель XRPD, по существу такую, как показано на фиг. 10; (b) кристаллический **IM-315** имеет термограмму DSC, по существу такую, как показано на фиг. 11.

В некоторых вариантах реализации кристаллический **IM-315** обладает по меньшей мере одним или по меньшей мере двумя из следующих свойств:

(a) модель XRPD, по существу такая, как показано на фиг. 10

(b) термограмма DSC, по существу такая, как показано на фиг. 11

Кроме того, такая форма **IM-315** имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, включающую экзотерму с началом примерно при 196°C.

Соответственно, твердая форма **IM-315** может дополнительно характеризоваться температурой плавления 197°C ($\pm 5^\circ\text{C}$).

Как описано в примере 5, форма **IM-315** согласно настоящему изобретению присутствует в виде белого твердого вещества.

Напротив, соединение примера № 87, раскрытое в WO 2003/007946 и WO 2001/047904, характеризуется тем, что имеет точку плавления 184°C и получается в виде светло-желтого твердого вещества. При этом **IM-315** согласно настоящему изобретению отличается от примера соединения № 87 из WO 2003/007946 и WO 2001/047904, и можно сделать вывод, что настоящая форма **IM-315** представляет собой новую полиморфную форму, отличную от примера соединения № 87 WO2003/007946 и WO2001/047904.

Формы применения и медицинское использование твердых форм соединений Формулы (I)

Следующий аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической форме, содержащей одно или несколько из соединений любого из вышеописанных вариантов реализации.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям любого из вышеописанных вариантов реализации для использования в качестве лекарственного средства.

В частности, изобретение относится к описанным соединениям для применения в лечении или профилактике заболеваний или расстройств, связанных с вирусными инфекциями.

Еще более конкретно, изобретение относится к описанным соединениям для применения в лечении или профилактике заболеваний или расстройств, связанных с вирусными инфекциями, вызванными вирусами герпеса, такими как, в частности, вирусами простого герпеса, то есть для использования в лечении или профилактике герпетических инфекций, таких как инфекции простого герпеса.

В еще одном аспекте изобретение относится к описанным соединениям для лечения и устранения латентных (спящих) форм вирусов герпеса в нервной ткани и нервах, предпочтительно для предотвращения или предотвращения рецидивов и реактивации инфекций герпеса или даже серьезных последствий, связанных с ними, таких как энцефалит простого герпеса (ЭПГ/HSV).

В дальнейшем аспекте изобретение относится к описанным соединениям для использования в лечении или профилактике нейродегенеративных заболеваний, вызванных вирусами, таких как, в частности, болезнь Альцгеймера, вызванная вирусами, особенно вирусами простого герпеса.

В другом аспекте изобретение относится к описанным соединениям для использования в лечении и профилактике инфекций герпеса, особенно инфекций

простого герпеса, у пациентов, имеющих герпес лабиалис, герпес гениталис и герпес-связанный кератит, болезнь Альцгеймера, энцефалит, пневмонию, гепатит; у пациентов с подавленной иммунной системой, таких как пациенты с ВИЧ, онкологические больные, пациенты с генетическими иммунодефицитами, пациенты после трансплантации; у новорожденных детей и младенцев; у пациентов с положительным тестом на герпес, особенно у пациентов с герпесом простого герпеса, у пациентов для подавления рецидивов (терапия подавления); или для использования у пациентов, особенно у пациентов с герпесом, особенно у пациентов с герпесом простого герпеса, которые устойчивы к нуклеозидным противовирусным препаратам, таким как ацикловир, пенцикловир, фамцикловир, ганцикловир, валацикловир и/или фоскарнет или зидовудин.

Соединения по настоящему изобретению рассматриваются для использования в профилактике и лечении указанных расстройств и заболеваний у людей, а также у животных.

Соответственно, изобретение относится к использованию описанных здесь соединений для приготовления лекарственного средства.

Далее изобретение относится к методу предотвращения или лечения заболевания или расстройства, связанного с вирусными инфекциями, таким как заболевание или расстройство, связанное с вирусными инфекциями, вызванными вирусами герпеса, в частности вирусами простого герпеса, а также к методу лечения и устранения латентных (дремлющих) форм вирусов герпеса в нейронной ткани и нервах, предпочтительно для предотвращения или предупреждения рецидивов и реактивации инфекций герпеса или даже серьезных последствий, связанных с этим, таких как энцефалит простого герпеса (ЭПГ/HSE), или методу предотвращения или лечения нейродегенеративных заболеваний, вызванных вирусами, таких как, в частности, болезнь Альцгеймера, при этом указанные методы включают введение человеку или животному, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или состава, содержащего указанные соединения, как описано здесь.

В практическом применении соединения, используемые в настоящем изобретении, могут быть комбинированы в качестве активного ингредиента с фармацевтическим носителем согласно обычным фармацевтическим технологиям. Носитель может принимать различные формы в зависимости от желаемой формы подготовки для введения, например, оральной или парентеральной (включая внутривенную). При подготовке составов для оральных дозированных форм могут использоваться любые из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т. д. в случае жидких оральных препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители,

грануляторы, смазочные вещества, связывающие агенты, агенты для разложения и т. д. в случае твердых оральных препаратов, таких как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые оральные препараты предпочтительнее жидких.

Из-за их удобства в применении таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные формы оральных дозированных единиц, в которых очевидно используются твердые фармацевтические носители. При необходимости таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными методами. Такие составы и препараты должны содержать не менее 0,1% активного соединения. Процент активного соединения в этих составах может, конечно, варьироваться и удобно составлять от примерно 2,0% до примерно 60,0% от веса единицы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных составах должно быть таким, чтобы обеспечить эффективную дозу. Активные соединения также могут быть введены интраназально, например, в виде жидких капель или спрея, а также в виде глазных капель.

Таблетки, пилюли, капсулы и тому подобное могут также содержать связующее вещество, такое как камедь трагаканта, акация, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дигидрат фосфата кальция; агент для разрушения, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазочное вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Когда форма дозировки – это капсула, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло.

Различные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или для модификации физической формы дозированной единицы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать, помимо активного ингредиента, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый аромат.

Соединения, используемые в настоящем изобретении, также могут вводиться парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений могут быть приготовлены в воде с добавлением подходящего поверхностно-активного вещества, такого как гидрокси-пропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, пригодные для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой в такой степени, чтобы обеспечить легкость

введения с помощью шприца. Она должна быть стабильной при производстве и хранении и должна быть защищена от загрязнения микроорганизмами, такими как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиолы (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), подходящие их смеси и растительные масла.

Любой подходящий способ введения может быть использован для предоставления млекопитающему, особенно человеку, эффективной дозы соединения настоящего изобретения. Например, могут быть использованы оральный, ректальный, топический, парентеральный (включая внутривенный), окулюарный, легочный, назальный и другие способы. Форма дозировки включает таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, гели, мази, аэрозоли и другие. Предпочтительно соединения настоящего изобретения применяются перорально или топически в виде глазных капель, кремов или гелей, а более предпочтительно – перорально.

Эффективная дозировка активного ингредиента может варьироваться в зависимости от конкретного соединения, способа введения, состояния, которое лечится, и тяжести этого состояния. Такая дозировка может быть легко определена специалистом в данной области.

Соединения настоящего изобретения также могут быть представлены в комбинации с другими активными ингредиентами, особенно с одним или несколькими активными веществами, которые оказывают благоприятное действие при лечении любых описанных здесь расстройств или заболеваний. Особенно предпочтительно, чтобы соединения настоящего изобретения были представлены в составе в сочетании с как минимум одним дополнительным активным веществом, эффективным при лечении заболевания или расстройства, связанного с вирусными инфекциями (антивирусными активными соединениями), в частности заболевания или расстройства, вызванного вирусами герпеса, такими как, в частности, вирусами простого герпеса. Это относится к так называемой комбинированной терапии. Как минимум одно дополнительное активное вещество (иммуномодуляторы, например, глюкокортикоиды), эффективное при лечении заболевания или расстройства, связанного с вирусными инфекциями, или предпочтительно антивирусные активные соединения, выбранные из группы, состоящей из нуклеозидных препаратов, таких как ацикловир, валацикловир, пеницилловир, ганцикловир, фамцикловир и трифлуридин, а также таких соединений, как фоскарнет и зидовудин.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, как описано выше, и как минимум один фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество и/или как минимум одно дополнительное активное вещество, эффективное при лечении

заболевания или расстройства, связанного с вирусными инфекциями (антивирусные активные соединения).

Другой аспект изобретения относится к применению описанных здесь соединений, которые действуют как ингибиторы геликазы-примазы, в комбинированной терапии с онколитическими вирусами для лечения опухолей, рака или неоплазий.

Дополнительное воплощение этого аспекта изобретения относится к фармацевтической композиции, используемой в качестве антидота в комбинированной терапии с онколитическими вирусами для лечения рака, которая содержит как минимум один ингибитор геликазы-примазы, определенный в любом описанном воплощении, который действует на контроль, модуляцию, ингибирование или блокирование активности онколитических вирусов, чувствительных к указанным ингибиторам, используемым в терапии рака. Такая композиция может также содержать как минимум один фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество и/или как минимум одно дополнительное активное вещество, такое как антивирусные активные соединения или иммуномодулирующие соединения, включая ингибиторы контрольных точек, которые эффективны при лечении заболевания или расстройства, связанного с онколитическими вирусными инфекциями, используемыми в лечении рака.

Дополнительное воплощение этого аспекта изобретения относится к соединениям ингибиторов геликазы-примазы или фармацевтическим композициям настоящего изобретения для использования в комбинированной терапии с онколитическими вирусами, как описано в деталях в WO2020/109389, где рак, который подлежит лечению, является солидным раком, предпочтительно раковым заболеванием, выбранным из печени, легких, толстой кишки, поджелудочной железы, почек, головного мозга, меланомы и глиобластомы и т.д.

Дополнительное воплощение этого аспекта изобретения относится к соединениям ингибиторов геликазы-примазы или фармацевтическим композициям настоящего изобретения для использования в комбинированной терапии с онколитическими вирусами, как описано в WO2020/109389, где онколитическими вирусами являются онколитические вирусы герпеса.

Дополнительное воплощение этого аспекта изобретения относится к соединениям ингибиторов геликазы-примазы или фармацевтическим композициям настоящего изобретения для использования в комбинированной терапии с онколитическими вирусами, как описано в WO2020/109389, где терапия рака включает инфузию, инъекцию, внутритуморную инъекцию или местное или трансдермальное применение онколитических вирусов или инфицированных онколитическими вирусами клеток и/или ингибиторов геликазы-примазы или фармацевтической композиции, содержащей их.

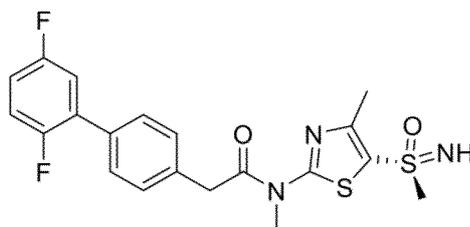
Дополнительное воплощение этого аспекта изобретения относится к соединениям ингибиторов геликазы-примазы или фармацевтическим композициям настоящего изобретения для использования в комбинированной терапии с онколитическими вирусами, как описано в WO2020/109389, где онколитические вирусы или инфицированные онколитическими вирусами клетки выбираются из онколитических диких штаммов, клинических изолятов или лабораторных штаммов герпесвирусов, или из генетически модифицированных или мутационных, опционально аттенуированных или активированных онколитических герпесвирусов.

Дополнительное воплощение этого аспекта изобретения относится к комплекту, содержащему как минимум одно соединение ингибиторов геликазы-примазы или фармацевтическую композицию настоящего изобретения для использования в комбинированной терапии с онколитическими вирусами, как описано в WO2020/109389, и как минимум один онколитический вирус, выбранный из диких штаммов, лабораторных штаммов, клинических изолятов и генетически модифицированных или мутационных онколитических вирусов.

Дополнительное воплощение этого аспекта изобретения относится к указанному комплекту для использования в лечении рака, как определено здесь.

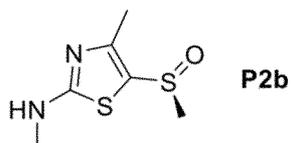
Соединения ингибиторов геликазы-примазы, фармацевтические композиции или комплекты для использования в комбинированной терапии с онколитическими вирусами, как описано здесь, могут применяться для одной или нескольких из следующих групп пациентов: новорожденные; пациенты с герпесом, в частности пациенты, инфицированные онколитическими герпес-вирусами, для подавления рецидивов или выделения онколитических вирусов; пациенты, в частности пациенты с герпесом, особенно инфицированные онколитическими герпес-вирусами, которые резистентны к нуклеозидным антивирусным терапиям, таким как ацикловир, пэнцикловир, фамцикловир, ганцикловир, валацикловир и/или фоскарнет или зидовудин.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к подготовке соединений со следующей структурой:

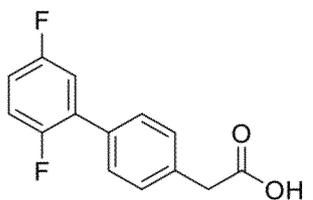


или их фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, гидрата или солвата,

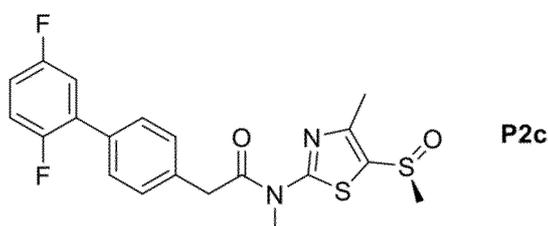
(a) включающей этап контакта соединения **P2b**:



С соединением:

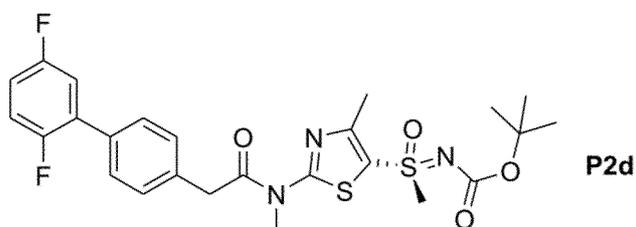


(b) этап контакта соединения **P2c**:

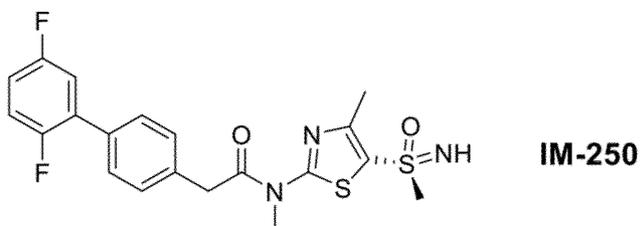


с $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, *tert*-бутилкарбаматом, оксидом магния и (диацетокси)иодбенzenом,

при условиях, достаточных для образования соединения **P2d**:

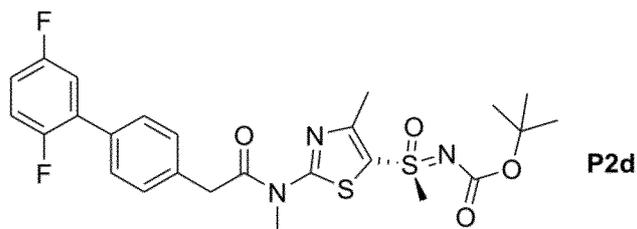


(с) этап снятие защиты с соединения **P2d** в условиях, достаточных для образования соединения со структурой

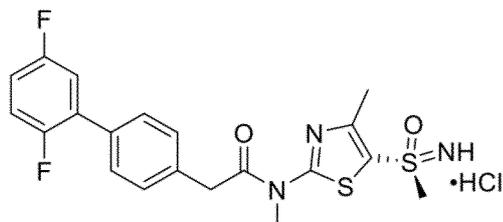


(d) необязательно преобразование соединения **IM-250** в его фармацевтически приемлемую соль, сокристалл, гидрат или сольват.

Дополнительный вариант реализации относится к описанному выше способу, где соединение **P2d**:

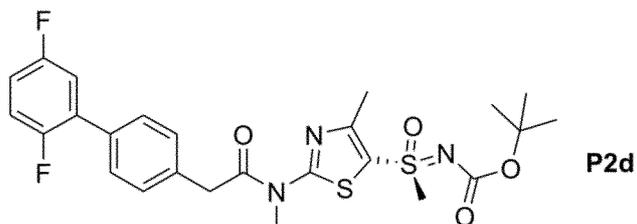


снимают защиту на стадии (с) с помощью соляной кислоты с образованием соли HCl соединения IM-250, соответствующей соединению соли HCl IM-250:



В предпочтительном варианте соль HCl IM-250 перекристаллизовывают из изопропанола или этанола, предпочтительно из этанола.

В другом варианте осуществления описанного выше способа соединение P2d:



снимают защиту на стадии (с) с помощью 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты тетрагидрата для образования нафтадизилатной соли соединения IM-250.

Аналогичным образом можно получить соответствующие дейтерированные соединения, включая этап дейтерирования в позиции, соответствующей Y в Формуле (I).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сокращения

HPMC - гидроксипропилметилцеллюлоза

DMF - диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

DSC - дифференциальный сканирующий калориметр

EA – этилацетат

EDCI•HCl - 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид

FCC - колоночная флэш-хроматография на силикагеле

HOBT - 1-гидроксibenзотриазол

PE - петролейный эфир

rt - комнатная температура

SFC - сверхкритическая жидкостная хроматография

TFA - трифторуксусная кислота

TGA - термогравиметрический анализ

THF - тетрагидрофуран

XRPD - рентгеновская порошковая дифракция

Экспериментальная часть

Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD)

Анализ XRPD проводился на дифрактометре Bruker D2 Phase с использованием медного анода, моно-кристаллического силиконового держателя образцов и детектора с чувствительностью к положению (LynxEye). Порошковый образец был загружен на плоский моно-кристаллический силиконовый держатель таким образом, чтобы избежать предпочтительной ориентации и обеспечить плоскостность поверхности образца. Условия работы прибора были следующими: температура и атмосфера окружающей среды; напряжение рентгеновского генератора 30 кВ и сила тока 10 мА; источник рентгеновского излучения: мишень медь; излучение $K\alpha_1 = 0,15406$ нм, $K\alpha_2 = 0,15444$ нм, отношение $K\alpha_2/K\alpha_1 = 0,5$, фильтр $K\beta$ Nickel; щель: анти-дивергентная 1 нм, щель Соллерса $2,5^\circ$; гониометр: угловой сектор анализировался от 4° до 45° или от 4° до 50° для 2θ , размер шага $0,07^\circ$ для 2θ ; скорость вращения держателя образцов: 30 об/мин; детекция: время экспозиции на каждый размер шага гониометра 1 с.

Дифференциальный сканирующий калориметр (DSC)

Анализ DSC проводился на анализаторе Q1000 от TA Instruments. Образец для анализа взвешивался в алюминиевой капсуле, которая затем была запаяна и помещена в калориметрическую печь. Условия работы прибора следующие: температурный режим нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}$; конечная температура 230°C или 240°C ; газ-носитель: азот (Messer "qualité Azote 5.0") с расходом 50 мЛ/мин.

Термогравиметрический анализ (TGA)

Анализ TGA проводился на приборе TA Instruments TGA Hi-Res 2950. Образец помещался в открытое алюминиевое ведро и анализировался следующим образом: масса образца 5 мг; температурный режим нагрева 10°C/мин; конечная температура 500°C; газ-носитель: азот (Messer "qualité Azote 5.0") с расходом 95-105 мл/мин.

Пример 1: Синтез формы I свободного основания IM-250

Целевое соединение было получено путём разделения рацемической смеси (как описано в Примере 7 WO2019/068817) с использованием хиральной SFC (хроматография с суперчистыми жидкостями), где в качестве стационарной фазы использовался Chiralcel OJ, а в качестве подвижной фазы - 60/40 об.% CO₂/IPA, и дополнительные данные следующие:

Прибор: SFC-200 (Thar, Waters)

Колонка: OJ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Скорость потока: 100 г/мин

Обратное давление: 100 бар

Детектирующая длина волны: 214 нм

Время цикла: 6 мин

Образец раствора: 70 г, растворённые в 2000 мл дихлорметана

Объём инъекции: 3 мл

Целевое соединение **формы I свободного основания IM-250** можно получить удалением подвижной фазы (растворителя) первого элюента-энантиомера (время удерживания: 3,25 мин) после испарения CO₂ и удаления IPA с помощью ротационного испарителя при 40°C.

Был проведён анализ XRPD. Рисунок 1 показывает модель XRPD **формы I свободного основания IM-250**. Пики XRPD были идентифицированы и включены в Таблицу 1 ниже.

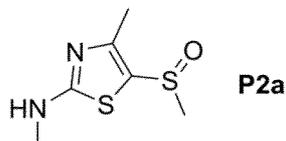
Таблица 1: Положения пиков XRPD (°2 θ) и интенсивности

°2-Тета (°2 θ)	Относительная интенсивность (%)
7.7	11

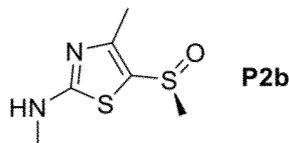
°2-Тета (°2Θ)	Относительная интенсивность (%)
9.1	46
9.2	64
13.3	25
13.7	100
13.8	76
14.4	54
15.3	15
15.5	19
16.8	10
18.1	10
18.7	72
19.3	22
23.4	15
24.0	39
24.6	18
26.0	22
26.4	29
26.7	28
27.3	37
30.6	10

Были проведены анализы TGA и DSC. Фиг. 2 показывает наложение термограмм DSC и TGA для **формы I свободного основания IM-250**.

Анализ TGA (правая кривая) показал, что твердые вещества теряли около 0,1% массы при температуре ниже примерно 160°C и около 76% массы при температуре от 240 до 300°C (декомпозиция). Анализ DSC выявил эндотерму с началом при температуре около 163°C и пиком при 164°C (энтальпия перехода –83 Дж/г).

Пример 2: Синтез формы III свободного основания IM-250Шаг 1: *N*,4-Диметил-5-(метилсульфинил)тиазол-2-амин (**P2a**)

К раствору *N*,4-диметил-5-(метилтио)тиазол-2-амина (как описано в Примере P4a WO2019/068817) (80 г, 0,46 моль) в CH₂Cl₂ (1,0 л) при комнатной температуре была добавлена метахлорпербензойная кислота (83 г, 85%, 0,46 моль), и смесь перемешивалась в течение 30 минут. Затем была добавлена насыщенная раствор NaHCO₃. Смесь экстрагировалась CH₂Cl₂ (1,5 л) и промывалась рассолом (500 мл). Органический слой был высушен над Na₂SO₄, отфильтрован, сконцентрирован и очищен с помощью FCC (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1), с получением указанного в заголовке соединения **P2a** (58 г, 66%) в виде желтого твердого вещества.

Шаг 2: (-)-(S)-*N*,4-Диметил-5-(метилсульфинил)тиазол-2-амин (**P2b**)

Целевое соединение **P2b** было получено путём разделения рацемической смеси **P2a** с использованием хиральной SFC-хроматографии, с использованием следующего оборудования и условий:

Инструмент: SFC-80 (Тар, Уотерс)

Колонка: IC 20×250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C.

Подвижная фаза: CO₂/MeOH с 0,2% NH₃ = 65/35.

Скорость потока: 80 г/мин.

Обратное давление: 100 бар

Детектирующая длина волны: 214 нм

Время цикла: 5,6 мин.

Образец раствора: 58 г растворено в 1 л.

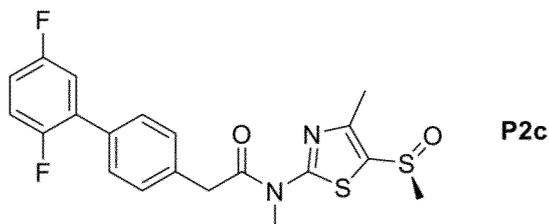
Объем инъекции: 1,5 мл.

Соединение **P2b** получали в виде бледно-желтого твердого вещества (22,5 г) в качестве первого элюируемого энантиомера (время удерживания: 2,38 мин).

Он имеет отрицательное оптическое вращение $[\alpha]_{589\text{ nm}}^{20} -33,5^\circ$ ($c = 1,00$ г/100 мл MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): 8,22 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,84 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). Найдено MS: 191,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

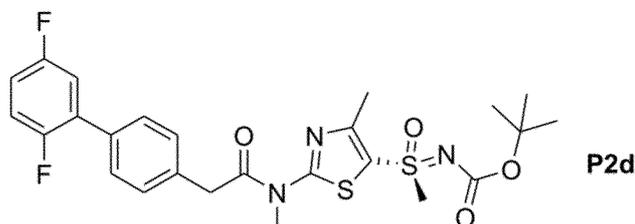
Шаг 3: (S)-2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(метилсульфинил)тиазол-2-ил)ацетамид (P2c)



2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусная кислота (96,4 г, 389 ммоль) и НОВт (78,7 г, 583 ммоль) растворяли в DMF (800 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли соединение **P2b** (74,0 г, 389 ммоль) и EDCI·HCl (112 г, 583 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали в вакууме, повторно растворяли в EA (1,0 л) и промывали водой (2×0,5 л). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали FCC (PE:EA = 1:2) с получением соединения P2c (145 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): 7,57 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 2H), 7,46-7,36 (м, 4H), 7,30-7,24 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,41 (с, 3H). Найдено MS: 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Шаг 4: (S)-2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-N-((1,1-диметилэтоксикарбонил)сульфонимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид (P2d)

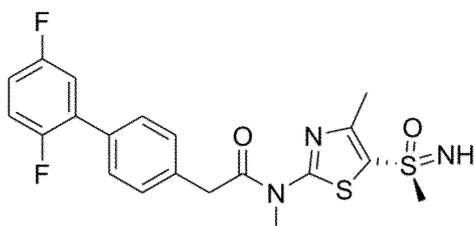


К раствору соединения **P2c** (145 г, 345 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 л) были добавлены оксид магния (55,2 г, 1,38 моль), терт-бутилкарбамат (80,7 г, 690 ммоль), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (14,5 г, 32,8 ммоль) и (диацетокси)йодбензол (167 г, 517 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Затем добавляли дополнительно $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (4,8 г, 11 ммоль), MgO (18,4 г, 460 ммоль), *терт-бутилкарбамат* (26,9 г, 230 ммоль) и (диацетокси)йодбензол (55,5 г, 172 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Затем смесь фильтровали через слой

целита, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали FCC (PE:EA = 1:1) с получением соединения **P2d** (160 г, 87%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Гц, 2H), 7.45-7.35 (м, 4H), 7.29-7.24 (м, 1H), 4.26 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.47 (с, 3H), 2.51 (с, 3H), 1.32 (с, 9H). Найдено MS: 536.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Шаг 5: (S)-2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфон-имидоил)тиазол-2-ил)ацетамид (свободное основание IM-250)



свободное основание IM-250

При температуре окружающей среды соединение **P2d** (160 г, 299 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору кислоты TFA (80 мл) в CH_2Cl_2 (0,5 л) и перемешивание продолжали в течение 90 мин. Смесь концентрировали, затем растворяли в CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 ($3 \times 0,5$ л), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали FCC (PE:EA = 1:2) с получением **формы III свободного основания IM-250** (120 г, 92%) в виде белого твердого вещества после удаления органических растворителей на роторном испарителе при 30°C .

Был проведен XRPD-анализ. На Фиг. 3 показана модель XRPD **формы III свободного основания IM-250**. Пики XRPD были идентифицированы и включены в Таблицу 2 ниже.

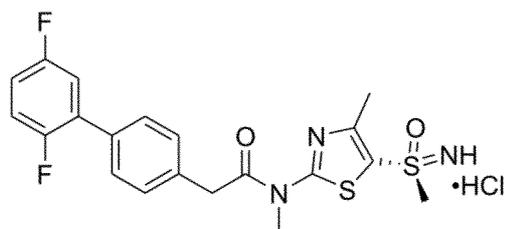
Таблица 2: Положения пиков XRPD (2θ) и интенсивности

2θ -Тета (2θ)	Относительная интенсивность (%)
9.7	28
12.3	79
12.9	40
13.6	12
15.6	100

°2-Тета (°2θ)	Относительная интенсивность (%)
16.1	21
17.4	28
18.3	12
19.4	18
20.3	11
20.9	16
21.4	19
21.7	12
22.7	34
23.0	10
23.8	32
24.7	10
26.0	23
27.4	17
27.9	17
29.0	14
29.5	11

Были проведены анализы TGA и DSC. На фиг. 4 показано наложение термограммы DSC и TGA **формы III свободного основания IM-250**. Анализ TGA (правая кривая) показал, что твердые вещества теряют около 0,2% массы при температуре ниже примерно 130°C и что твердые вещества теряют примерно 75% массы при температуре примерно 240-300°C (разложение). DSC-анализ выявил эндотерму с началом около 141°C и пиком при 143°C (энтальфия перехода –83 Дж/г), экзотерму с пиком при 148°C (энтальфия перехода 43 Дж/г) для рекристаллизации и эндотерму с началом около 163°C и пиком при 164°C (энтальфия перехода –52 Дж/г).

Пример 3: Синтез соли HCl IM-250



соль HCl IM-250

Форму I IM-250 (205 мг, 470 мкмоль) растворяли в ацетоне (150 мл) с перемешиванием на ротационном испарителе при 50°C и атмосферном давлении. Затем добавили объем 1N HCl, соответствующий соотношению 1:1. Затем растворитель выпаривали досуха при 50°C, получая пленку. Эту пленку ресуспендировали и растворяли в EtOH (4 мл) при комнатной температуре. Затем растворитель выпаривали досуха при 50°C, получая меренгу. Эту пленку ресуспендировали и растворяли в изопропанолем (1 мл) при 50°C, выдерживали при комнатной температуре, приводя к частичному расслоению (приблизительно через 30 мин), а затем снова нагревали до 50°C для повторного растворения. Очень быстро произошла сильная кристаллизация. Был проведен один дополнительный цикл нагрева (50°C) и охлаждения (КТ) (каждые 20 мин), и образец выдерживался при комнатной температуре в течение 2 дней. Надосадочный растворитель удаляли и порошок окончательно сушили в динамическом вакууме (70°C, 40 мин) с получением **соли HCl IM-250** в виде бесцветных кристаллов.

Был проведен XRPD-анализ. На фиг. 5 показана модель XRPD **соли HCl IM-250**. Пики XRPD были идентифицированы и включены в Таблицу 3 ниже.

Таблица 3: Положения пиков XRPD (2θ) и интенсивности

2θ -Тета (2θ)	Относительная интенсивность (%)
9.1	24
11.2	13
11.8	20
13.7	100
14.1	17
16.4	23
17.0	55
17.3	21
17.7	98

°2-Тета (°2Θ)	Относительная интенсивность (%)
18.2	34
19.4	26
19.8	42
21.1	23
21.3	33
21.8	33
22.6	15
22.8	62
23.4	11
23.7	11
24.0	15
24.2	16
25.0	30
26.3	35
26.9	12
27.1	19
27.4	11
27.7	22
32.0	11

Были проведены анализы TGA и DSC. На фиг. 6 показано наложение термограммы DSC и TGA соли HCl IM-250. Анализ TGA (правая кривая) показал потерю массы 9,8% при нагревании с температурой начала/конца 151/170°C, прежде чем можно было обнаружить основное термическое разложение с температурой начала 221°C. Потеря массы на 9,8% может быть связана с уходом фрагмента HCl. DSC-анализ не выявил истинной температуры плавления. Неразрешенные двойные эндотермические явления, наблюдаемые при 160°C, сопровождаются потерей фрагмента HCl, наблюдаемую на профиле TGA.

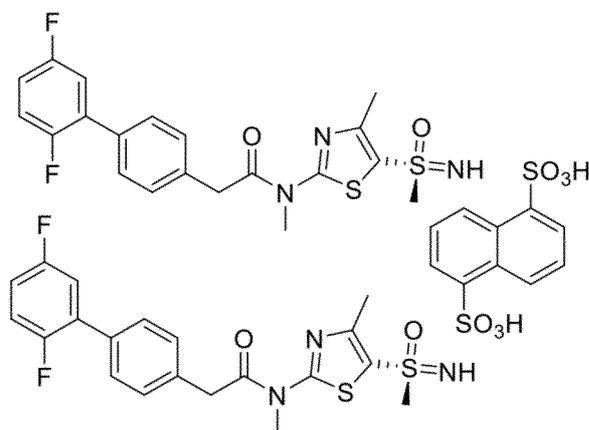
Альтернативный синтез соли HCl IM-250 с EtOH:

Форму III IM-250 (4,75 г) растворяли в ацетоне (150 мл) с перемешиванием на ротационном испарителе при комнатной температуре и атмосферном давлении. Затем добавили объем 1N HCl, соответствующий соотношению 1:1. Растворитель был частично удален (около 100 мл) при 50°C. Для лучшего захвата воды, принесенной раствором HCl, в раствор было добавлено EtOH (50 мл) перед повторным испарением до остаточного объема в несколько миллилитров (вязкая жидкость). Образец затем был возвращен при комнатной температуре, что привело к началу кристаллизации. Затем к образцу добавляли дополнительное количество EtOH (50 мл) (с целью лучшего удаления воды, принесенной с раствором HCl), что вызвало неожиданный рост кристаллизации. Был проведен XRPD-анализ. На фиг. 7 показана модель XRPD соли IM-250 HCl. Идентифицированные пики XRPD были аналогичны показанным на фиг. 5, что указывает на то, что был получен тот же полиморф HCl.

Альтернативный синтез соли HCl IM-250 методом прямого Вос-депротектирования:

Соединение **P2d** было растворено в ацетоне (10 экв.), нагрето до 50°C, после чего добавлен HCl (4N в диоксане, 4 экв.). После полного превращения смесь была охлаждена до комнатной температуры, отфильтрована и промыта ацетоном. Продукт был высушен в вакууме при 50°C и взвешен в 3,5% водном растворе HCl (10 экв.) при комнатной температуре в течение 1 часа, затем отфильтрован, промыт 3,5% водным раствором HCl (10 экв.) и высушен в вакууме при 50°C для получения сырой соли HCl, которая затем была перекристаллизована в EtOH для получения чистой соли HCl IM-250.

Пример 4: Синтез нападизилата IM-250



нападизилат IM-250

Форму I IM-250 (150 мг, 344 мкмоль) и 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты тетрагидрат (124 мг, 344 мкмоль) взвешивают в стеклянной колбе. Добавляется смесь MeOH (5 мл) и THF (5 мл), и суспензия перемешивается на ротационном испарителе при 50°C и атмосферном давлении до полного растворения. Растворители затем выпариваются до сухого остатка при 50°C, чтобы получить пленку. Эта пленка повторно растворяется в смеси воды (1 мл) и EtOH (1 мл) и перемешивается при 40°C и атмосферном давлении в течение нескольких минут, что приводит к частичному растворению. Дополнительно добавляется смесь воды (1 мл) и EtOH (1 мл), что приводит к полному растворению после примерно 20 минут перемешивания при 55°C и атмосферном давлении. Очень быстро происходит сильная кристаллизация мелких частиц. Затем выполняются два цикла нагревания (15 мин при 60°C) и охлаждения (15 мин при комнатной температуре). В конце образец сохраняется при комнатной температуре на ночь. Сверхжидкость удаляется из колбы. Порошок высушивается при комнатной температуре в течение 15 минут и затем под вакуумом в течение 45 минут при 70°C для получения **нападисилата IM-250** в виде бесцветных кристаллов.

Был проведен XRPD-анализ. На фиг. 8 показана модель XRPD **нападисилата IM-250**. Пики XRPD были идентифицированы и включены в Таблицу 4 ниже.

Таблица 4: Положения пиков XRPD (2θ) и интенсивности

2θ -Тета (2θ)	Относительная интенсивность (%)
9.1	38
11.0	10
13.4	33
14.5	100
14.9	19
15.6	39
16.5	30
17.0	20
17.3	15
17.6	13
18.1	58

°2-Тета (°2Θ)	Относительная интенсивность (%)
18.5	10
19.1	37
20.3	14
20.7	28
20.9	37
21.3	15
21.8	17
22.3	36
22.7	11
23.2	28
23.6	16
24.5	28
24.8	13
25.3	10
25.4	12
26.2	11
26.7	20
27.3	16

Были проведены анализы TGA и DSC. На фиг. 9 показано наложение термограммы DSC и TGA **нападисилата IM-250**. Анализ TGA (правая кривая) показал, что твердые вещества теряют около 0,8% веса при температуре ниже примерно 110°C и что твердые вещества теряют около 67% веса при примерно 150-370°C (разложение). DSC-анализ выявил экзотерму с началом примерно при 223°C и пиком при 230°C (энтальфия перехода 152 Дж/г).

Сравнительный пример 4: Синтез дополнительных форм солей IM-250

Были протестированы несколько дополнительных сильных кислот (например, бромистоводородная кислота, серная кислота, камфоровая кислота, 1,2-этансульфоновая

кислота, толуолсульфоновая кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота) в микрокристаллизационных экспериментах в различных кристаллизационных средах, таких как вода или чистые органические растворители (например, метанол, ацетонитрил, изопропиловый спирт, этанол, ацетон, тетрагидрофуран) или смеси этих органических растворителей с водой (50/50 объем/объем). Контр-ионы тестировались в молярном соотношении 1/1 (**Форму I свободного основания IM-250** / контр-ион). После кристаллизационных экспериментов образцы (соответствующие всем парам контр-ион / кристаллизационная среда) были проанализированы для выявления пар "контр-ион / кристаллизационная среда", которые привели к кристаллизации. Это позволило определить "попадания в кристаллизацию", которые затем были далее охарактеризованы.

Макроскопическое наблюдение за экранами показало, что тестируемые кислоты в сочетании с **Формой I свободного основания IM-250** приводят лишь к небольшому количеству твердых остатков. Кроме того, в образцах не были обнаружены явно видимые морфологии кристаллов. Напротив, твердые остатки с значительным количеством материала были обнаружены для образцов **Формы I свободного основания IM-250**, кристаллизованных отдельно в различных средах (растворителях или смесях растворителей и воды). Например, для бромистоводородной кислоты и азотной кислоты сочетание с **Формой I свободного основания IM-250** привело к твердым остаткам с значительным количеством материала только в нескольких образцах. Для серной кислоты, этанedisульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты и метансульфоновой кислоты сочетание с **Формой I свободного основания IM-250** привело к жидким/стекловидным остаткам с твердыми остатками только в нескольких образцах. Для камфоровой кислоты и нафталинсульфоновой кислоты сочетание с IM-250 свободной основой Форма I привело к жидким/стекловидным остаткам с несколькими твердыми остатками или без твердых остатков. Для каждого из протестированных контр-ионов количество случаев кристаллизации и качество полученных материалов были учтены для выбора подходящего образца для дальнейшей характеристики (с учетом соответствующих контрольных образцов) и последующего масштабирования. Определенное количество пар "**Форма I свободного основания IM-250** / контр-ион / кристаллизационная среда" было выбрано для наблюдения с помощью оптической микроскопии под перекрестно поляризованным светом. Морфология кристаллов (когда наблюдаются четко определенные формы кристаллов) была сравнена между различными образцами и проанализирована с помощью XRPD. Из множества возможностей только несколько перспективных XRPD были получены и масштабированы для дальнейшего исследования на разработку. В следующих абзацах описаны некоторые репрезентативные попытки.

Соль гидробромида IM-250

Около 150 мг Формы I свободного основания IM-250 сначала растворяли в 5 мл ацетона (перемешивание на ротационном испарителе при 30°C и атмосферном давлении). Затем добавляли объем 48% гидробромной кислоты, соответствующий соотношению 1:1. Растворитель затем испаряли до сухого остатка при 40°C, что приводило к образованию корки/меренги. Пленку повторно диспергировали и растворяли в 6 мл THF при комнатной температуре и атмосферном давлении, что очень быстро приводило к сильной кристаллизации. Затем были проведены несколько циклов (2) нагревания (15 мин при 40°C) и охлаждения (15 мин при комнатной температуре), чтобы попытаться увеличить размер и качество кристаллов.

Образец затем оставляли при комнатной температуре на несколько часов. Поскольку только небольшое количество надосадочной жидкости можно было легко удалить (кристаллы занимали весь начальный объем раствора), образец был отфильтрован под вакуумом. Изолированный порошок в конечном итоге сушили под динамическим вакуумом в течение 10 минут при комнатной температуре и затем около 30 минут при 60°C. Микроскопические изображения изолированного образца продемонстрировали высокую двойную преломляемость частиц, наблюдаемую между перекрестными поляризаторами и анализатором, что указывало на хорошую кристаллизацию образца.

Наложенные профили XRPD показали, что образец **свободного основания IM-250**, кристаллизованный с 1 экв гидробромной кислоты, имеет модель XRPD, которая отличается от исходной модели **Форма I свободного основания IM-250**.

При нагревании в профиле TGA были обнаружены различные потери массы перед основным термическим разложением, обнаруженным с температурой начала 223°C: 1) первая потеря массы 0,5%, обнаруженная с температурами начала/конца 17/25°C; может соответствовать удалению воды и/или растворителя, который просто адсорбировался бы на порошке; 2) Вторая потеря массы на 3,5% обнаружена при температуре начала/конца 78/85°C; 3) Третья потеря массы 5,7% обнаружена при температуре начала/конца 103/115°C; и 4) четвертая потеря массы 5,7%, обнаруженная при температуре начала/конца 124/130°C.

FTIR-анализ выделяющегося газа в результате анализа TGA показал, что FTIR-спектр THF лучше всего соответствует FTIR-спектру летучих веществ, покидающих образец во время потерь массы 3,5% и 5,7%. Поэтому гипотеза о кристаллизации сольватированной формы была вероятной.

Процент **свободного основания IM-250** в образце соли, определенный путем сравнения со свободным основанием, с помощью HPLC составил 78,1% (для сравнения

с 84,3% теоретического процентного содержания **свободного основания ИМ-250** в целевой **гидробромидной соли ИМ-250** со соотношении 1:1.).

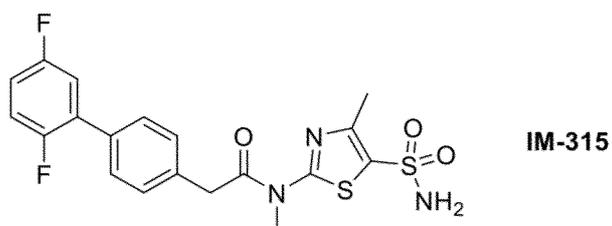
Этот результат ниже ожидаемого подтверждает, что этот образец, вероятно, кристаллизован в сольватированную форму.

Профиль HPLC показывает очень незначительную деградацию активного ингредиента в выделенном твердом веществе с появлением нескольких новых примесей (% чистоты при 285 нм = 99,5% по сравнению с % чистоты = 99,8% исходного свободного основания).

Таким образом, в THF были получены кристаллические образцы **гидробромидной соли ИМ-250**. К сожалению, результаты анализов HPLC и TGA-FTIR показывают, что полученная гидробромидная соль на самом деле является сольватом THF, что делает ее непригодной для разработки. Эксперименты были повторены со второй партией и дали тот же результат.

Эти сравнительные эксперименты с **гидробромидной солью ИМ-250** подчеркивают, что из множества возможностей генерирования кристаллов в матрице «**Свободное основание ИМ-250/противоион/кристаллизационная среда**», на удивление, лишь немногие установки в конечном итоге предоставили формы соли ИМ-250, пригодные для дальнейшей разработки в качестве лекарственного средства, такие как, например, **нападизилат ИМ-250** и **соль HCl ИМ-250**.

Пример 5: Синтез кристаллического 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-сульфоилтиазол-2-ил) ацетамид ИМ-315



2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусную кислоту (22,0 г, 88,7 ммоль) и НОВт (18,0 г, 133 ммоль) растворяли в DMF (0,4 л) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 4-метил-2-(метиламино)тиазол-5-сульфонамид (18,4 г, 88,7 ммоль) и EDCI·HCl (26,0 г, 133 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли EtOAc (0,5 л) и промывали водой (2 x 250 мл) и рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали FCC (PE:EA = 1:2) с получением **ИМ-315** (25,2 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.65 (с, 2H), 7.60-7.52 (м, 2H), 7.46-7.33 (м, 4H), 7.30-7.22 (м, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.72 (с, 3H), 2.48 (с, 3H). Найдено MS: 438.0 [M+H]⁺.

Был проведен XRPD-анализ. На фиг. 10 показана модель XRPD **IM-315**. Пики XRPD были идентифицированы и включены в Таблицу 5 ниже.

Таблица 5: Положения пиков XRPD (2θ) и интенсивности

2θ -Тета (2θ)	Относительная интенсивность (%)
6.4	37
9.8	13
12.5	100
13.8	10
15.7	15
16.6	14
18.3	63
18.6	13
18.8	15
22.3	24
22.6	15
23.1	19
24.3	13
24.4	10
27.4	11

Был проведен DSC-анализ. На фиг. 11 представлена термограмма DSC **IM-315**. DSC-анализ выявил экзотерму с началом примерно при 196°C и пиком при 197°C (энтальфия перехода 117 Дж/г). Примечательно, что эта температура плавления выше по сравнению с заявленной температурой плавления 184°C, описанной в примере 8 WO2003/007946 и примере 87 WO 2001/047904, который был получен путем суспендирования выпаренной реакционной смеси в воде и изопропанол.

Пример 6: Относительная биодоступность у самцов мышей

Относительная биодоступность кристаллической формы и различных солей по сравнению с суспензией **IM-250** (полученной из раствора в DMSO) после однократного перорального введения самцам мышей C57bl/6 была исследована. Животным (по 3 в группе) прекращали давать корм примерно за 2 часа до введения. Суспензия готовилась из раствора в DMSO, который был разведён 1:20 с 0,5% НРМС в PBS, подвергнут ультразвуковому воздействию и перорально введён с объёмом 5 мл/кг. Суспензии кристаллической и различных солевых форм готовились непосредственно путём добавления порошка в 0,5% НРМС в PBS, подвергались ультразвуковому воздействию и перорально вводились с объёмом 5 мл/кг. Образцы крови были взяты через 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 5 ч, 12 ч и 24 ч с помощью капиллярного микросемплирования, а биоанализ проводился с использованием некриалического LC-MS. Площадь под кривой (AUC_{0-24 ч}) и относительная биодоступность по отношению к суспензии **IM-250** были рассчитаны. Дозы для солей были скорректированы до 10 мг/кг свободного **IM-250**.

Фиг. 12 показывает концентрацию в крови в зависимости от времени. Были получены следующие данные (Таблица 6):

Таблица 6: Площадь под кривой (AUC_{0-24 h}) и относительная биодоступность IM-250 у мышей-самцов

Образец	AUC_{0-24 h} (нг/мл*ч)	относительная биодоступность (%)
суспензионный IM-250 из DMSO (эталонный стандарт)	66406	—
Свободное основание Форма I IM-250	7683	12
Нападизилат IM-250	48241	73
соль HCl IM-250	68289	103

Пример 7: Химическая и физическая стабильность

Химическая и физическая ускоренная стабильность кристаллического материала была изучена, чтобы предвидеть потенциальные проблемы со стабильностью при хранении или старении. Кристаллы хранили в течение 1 месяца при 40°C/75% относительной влажности (ОВ), а также в течение 1 месяца при 60°C (и % HR <10% ОВ). Химическую стабильность оценивали методом HPLC путем внешней стандартизации по сравнению со свежеприготовленным (ненапряженным) стандартным раствором. С этой целью для каждого состояния хранят шесть образцов (точно взвешенных): 3 для 2-недельной стабильности и 3 для 4-недельной стабильности. Физическую стабильность

также оценивали с помощью анализов XRPD и DSC путем сравнения профилей XRPD и DSC образцов, подвергшихся нагрузке, с профилями неиспытанного образца. Для этой цели еще два образца (по одному на каждый момент времени) хранятся при каждом условии (соответственно 40°C/75% относительной влажности и 60°C).

Результаты химической стабильности

Результаты (3 независимых анализа) анализов HPLC (UV при 285 нм) для **формы I свободного основания IM-250** представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Оценка химического разложения после воздействия температуры и влажности.

Стрессовое состояние	Момент времени	% оставшегося неизмененного соединения	Профиль примесей по сравнению со стандартным профилем
40°C/75% относительной влажности	2 недели	99.4 (%CV = 0.3%)	Аналогично стандартному профилю Никаких дополнительных примесей
	4 недели	100.2 (%CV = 1.5%)	Аналогично стандартному профилю Никаких дополнительных примесей
60°C	2 недели	99.6 (%CV = 1.2%)	Аналогично стандартному профилю Никаких дополнительных примесей
	4 недели	101.4 (%CV = 0.6%)	Аналогично стандартному профилю Никаких дополнительных примесей
<p>% оставшегося неизмененного соединения определяют по сравнению со стандартными растворами.</p> <p>Контейнер: открытый (только для хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75%), стеклянные флаконы, защищенные от света.</p>			

Учитывая эти результаты, **форму I свободного основания IM-250** можно считать химически стабильной в виде нерасфасованного порошка, по крайней мере, в течение 4 недель после хранения при 40°C/75% относительной влажности и при 60°C.

Результаты физической стабильности

В Таблице 8 показаны результаты физической DSC-характеристики нерасфасованного образца **формы I свободного основания IM-250**, хранившегося в течение 2 и 4 недель при 40°C/75% относительной влажности и при 60°C, по сравнению с исходной характеристикой. Дифрактограммы XRPD в стрессовых условиях были аналогичны исходной дифрактограмме. На фиг. 13 показаны модели XRPD в шахматном порядке для **формы I свободного основания IM-250** для ненагруженного образца и образцов, хранившихся в течение 2 и 4 недель при 40°C/75% относительной влажности и при 60°C.

Таблица 8. Оценка физической стабильности формы I свободного основания IM-250 методом DSC после воздействия температуры и влажности.

Стрессовое состояние	Момент времени	Переход	Температура (°C)		Энтальпийный переход (Дж/г)
			Пик начала		
отсутствует	первоначальный анализ	Сильный эндотерм (плавление)	163	164	-83
40°C/75% относительной влажности	2 недели	Сильный эндотерм (плавление)	163	165	-77
	4 недели	Сильный эндотерм (плавление)	163	165	-80
60°C	2 недели	Сильный эндотерм (плавление)	163	164	-85
	4 недели	Сильный эндотерм (плавление)	163	165	-80

В заключение, **форму I свободного основания IM-250** можно считать физически стабильной в виде нерасфасованного порошка, по крайней мере, в течение 4 недель после хранения при 40°C/75% относительной влажности и при 60°C.

Пример 8: Тестирование стабильности ICH

Долгосрочная и ускоренная химическая и физическая стабильность была оценена в организации контрактного производства. Образцы **соли HCl IM-250** были первично упакованы в двойные полиэтиленовые пакеты (50 мкм, Semadeni, например, кат. № 2439, с каждой биркой, завязанной пластиковой скруткой). Вторичная упаковка представляла собой бочку из ПВП (Полиэтилен высокой плотности), закрытую завинчивающейся крышкой из ПВП (CurTec). Условия хранения составляли 25±2°C/60±5% относительной влажности и 40±2°C/75±5% относительной влажности. Полученные результаты были такими, как показано в Таблице 9.

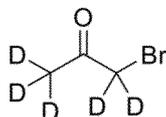
Таблица 9:

Тест	Исходный	6 месяцев 25°C	6 месяцев 40°C
Цвет и внешний вид	от белого до почти белого твердого вещества	от белого до почти белого твердого вещества	от белого до почти белого твердого вещества
Чистота (площадь HPLC %)	99.2%	99.2%	99.1%
Анализ (HPLC, % масс., как есть)	98.5%	97.9%	98.6%
Хиральная чистота (площадь HPLC %)	99.8%	99.9%	99.9%
Содержание воды (% по весу)	0.08%	0.08%	0.10%
Идентификация по XRPD	соответствует эталонному	не тестировался	соответствует эталонному

В заключение, **соль HCl IM-250** можно считать физически стабильной в виде нерасфасованного порошка, по крайней мере, через 6 месяцев после хранения при 25°C и при 40°C.

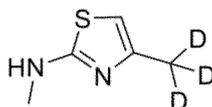
Пример 9: Синтез дейтерированного свободного основания IM-250 (свободное основание d3-IM-250).

Шаг 1: 1-Бромпропан-2-он-1,1,3,3,3-d5 (9a)



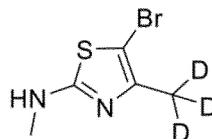
Br₂ (2,5 г, 15 ммоль) добавляли к пропан-2-он-d₆ (2,0 г, 31 ммоль) при комнатной температуре и после перемешивания в течение 2 часов смесь немедленно использовали на следующей стадии.

Шаг 2: N-Метил-4-(метил-d3)тиазол-2-амин (9b)



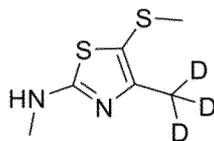
К раствору соединения **9a** в EtOH (20 мл) добавляли 1-метилтиомочевину (1,4 г, 15 ммоль) при 75°C и после перемешивания в течение 2 ч добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагировали EA (2 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали FCC (EA:PE = 1:1) с получением соединения **9b**.

Шаг 3: 5-Бром-N-метил-4-(метил-d3)тиазол-2-амин (9c)



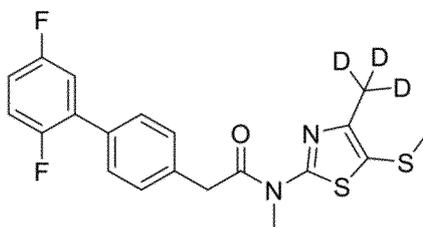
К раствору соединения **9b** (400 мг, 3,0 ммоль) в CHCl₃ (4 мл) добавляли Br₂ (740 мг, 4,7 ммоль) при комнатной температуре и после перемешивания в течение ночи добавляли воду (10 мл). pH довели до 8 насыщенным раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали CHCl₃ (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения **9c** в виде твердого вещества.

Шаг 4: N-Метил-4-(метил-d3)-5-(метилтио)тиазол-2-амин (9d)



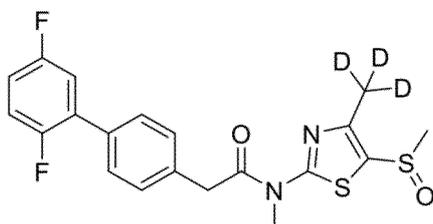
К раствору соединения **1c** (350 мг, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли MeSNa (230 мг, 3,2 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи смесь выпаривали с получением масла, которое затем очищали FCC (EA:PE = 1:1) с получением соединения **9d** в виде желтого твердого вещества.

Шаг 5: 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-(метил- d_3)-5-(метилтио)тиазол-2-ил)ацетамид (**9e**)



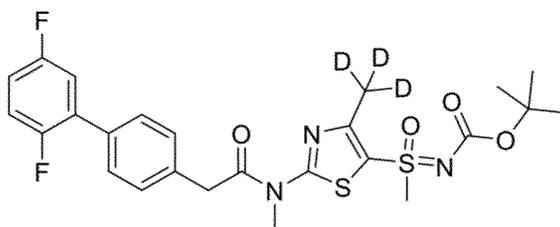
К раствору 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (140 мг, 0,56 ммоль), NATU (322 мг, 0,85 ммоль) и Et₃N (171 мг, 0,85 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,0 мл) добавляли соединение **9d** (100 мг, 0,56 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи смесь промывали водой (2 x 2,5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали FCC (PE:EA = 2:1) с получением соединения **9e** в виде белого твердого вещества.

Шаг 6: 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-(метил- d_3)-5-(метилсульфинил)тиазол-2-ил)ацетамид (**9f**)



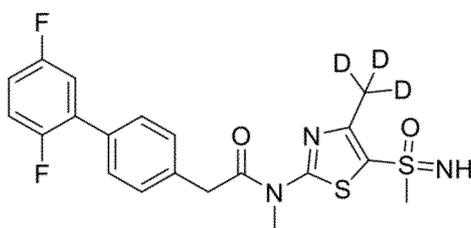
К раствору соединения **9e** (180 мг, 0,44 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли метахлорпероксибензойную кислоту (76 мг, чистота 85%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, распределяли между CH₂Cl₂ и 5-процентным раствором карбоната натрия. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали FCC (PE:EA = 1:2) с получением соединения **9f** в виде белого твердого вещества.

Шаг 7: *tert*-Бутил ((2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-*N*-метилацетида)-4-(метил-*d*₃)тиазол-5-ил)(метил)(оксо)-*l*₆-сульфанилиден)карбамат (**9g**)



MgO (57 мг, 1.40 ммоль), *tert*-бутилкарбамат (83 мг, 0.70 ммоль), Rh₂(OAc)₄ (15 мг, 33 мкмоль) и (диацетокси)йодбензол (171 мг, 0.52 ммоль) были добавлены в раствор соединения **9f** (150 мг, 0.35 ммоль) в CH₂Cl₂ (2.5 мл). Смесь перемешивалась при 40°C в течение ночи, затем остужалась до комнатной температуры и фильтровалась через слой целлита. Растворитель был удален под сниженным давлением, и неочищенный продукт был очищен методом FCC (PE:EA = 1:1), чтобы получить соединение **9g** в виде белого твердого вещества.

Шаг 8: 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-*N*-метил-*N*-(4-(метил-*d*₃)-5-(*S*-метилсульфон-имидоил)тиазол-2-ил)ацетамид (**9h**)

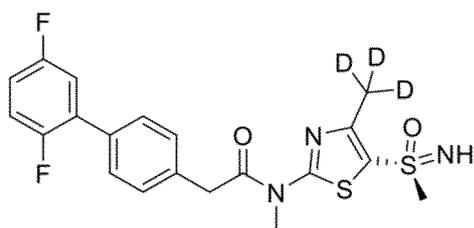


(**9h**)

При температуре окружающей среды соединение **9g** (150 мг, 0,28 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трифторуксусной кислоты (2 мл) в CH₂Cl₂ (8 мл). Перемешивание продолжали в течение 1 часа, затем смесь концентрировали, растворяли в CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 x 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью prep-HPLC с получением соединения **9h** в виде белого твердого вещества.

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.57 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 4.69 (c, 1H), 4.23 (c, 2H), 3.72 (c, 3H), 3.14 (c, 3H). MS: 439.1 [M+1]⁺.

Шаг 9: (*S*)-2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-*N*-метил-*N*-(4-(метил-*d*₃)-5-(*S*-метилсульфон-имидоил)тиазол-2-ил)ацетамид (дейтерированное свободное основание IM-250, свободное основание *d*₃-IM-250)



**дейтерированное свободное основание
IM-250**

Целевое соединение было получено путём разделения рацемической смеси **9h** с использованием хиральной SFC-хроматографии, где в качестве стационарной фазы использовался Chiralcel OJ, а в качестве подвижной фазы 55/45 об.% CO₂/IPA и дополнительные данные следующие:

Прибор: SFC-150 (Thar, Waters)

Колонка: OJ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Скорость потока: 100 г/мин

Обратное давление: 100 бар

Детектирующая длина волны: 214 нм

Время цикла: 3.7 мин

Образец раствора: 300 мг, растворённые в 40 мЛ MeOH

Объём инъекции: 1.0 мЛ

Целевое соединение **дейтерированного свободного основания IM-250 (свободное основание d3-IM-250)** можно получить с чистотой 99,7% по площади путем удаления подвижной фазы (растворителя) первого элюируемого энантиомера (время удерживания: 2,99 мин) после выпаривания CO₂ и удаление IPA с помощью роторного испарителя при 40°C.

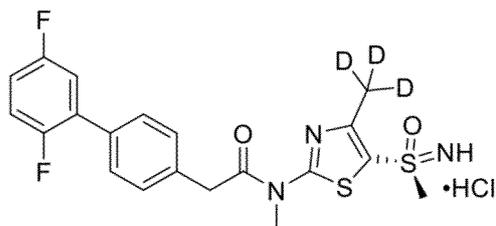
Был проведен XRPD-анализ. На Фиг. 14 показана модель XRPD **дейтерированного свободного основания IM-250 (свободное основание d3-IM-250)**. Пики XRPD были идентифицированы и включены в Таблицу 10 ниже.

Таблица 10: Положения пиков XRPD (°2θ) и интенсивности

°2-Тета (°2Θ)	Относительная интенсивность (%)
9.1	35
9.3	56
13.3	17
13.7	100
14.4	76
15.3	17
15.5	15
18.2	10
18.6	75
19.4	20
23.0	11
23.4	14
24.1	67
24.6	19
26.2	17
26.4	36
26.7	23
27.4	34
28.1	10

Были проведены анализы TGA и DSC. На фиг. 15 показана термограмма TGA дейтерированного свободного основания IM-250 (свободное основание d3-IM-250). Анализ TGA показал температуру начала/конца 243/305°C, что можно объяснить термическим разложением. Анализ DSC (фиг. 16) выявил сильный экзотермический переход с началом примерно при 163°C и пиком при 165°C (энтальфия перехода 85 Дж/г).

Пример 10: Синтез дейтерированной соли HCl IM-250 (соль HCl d3-IM-250)



дейтерированная соль HCl IM-250

К раствору **дейтерированного свободного основания IM-250** (850 мг) в ацетоне (50 мл) было добавлено количество 1N HCl, соответствующее соотношению 1:1. Раствор был гомогенизирован при 40°C, после чего растворители были удалены в вакууме (50°C), что вызвало спонтанную кристаллизацию белого твердого вещества, когда в колбе осталось лишь несколько миллилитров раствора. Для полного удаления воды, принесенной добавлением HCl, в колбу было добавлено EtOH (2 x 5 мл), и концентрация при 50°C была доведена до сухого остатка (при добавлении и перемешивании EtOH при 50°C наблюдалась лишь частичная резольютизация). Затем было добавлено еще EtOH (5 мл), и колба была перемешана при 50°C и комнатной температуре для повторного диспергирования кристаллов. Супернатант был удален из твердого вещества, которое затем дополнительно высушивалось под вакуумом при 50-60°C в течение примерно 3 часов. Были получены белые кристаллы **дейтерированного свободного основания IM-250 (соль HCl d3-IM-250)** с хорошим выходом.

Был проведен XRPD-анализ. На Фиг. 17 показана модель XRPD соли HCl IM-250 (**d3-IM-соль HCl 250**). Пики XRPD были идентифицированы и включены в Таблицу 11 ниже.

Таблица 11: Положения пиков XRPD (2θ) и интенсивности

2θ -Тета (2θ)	Относительная интенсивность (%)
9.2	27
11.3	13
11.9	15
13.8	100
14.2	23
16.5	32
16.9	29
17.4	13

°2-Тета (°2Θ)	Относительная интенсивность (%)
17.8	90
18.3	30
19.5	17
19.8	28
21.0	25
21.3	24
21.8	29
22.9	54
24.0	18
24.3	14
25.1	33
26.3	37
26.9	10
27.2	18
27.5	11
27.8	36
32.0	10
33.2	12

Были проведены анализы TGA и DSC. На фиг. 18 показано наложение термограммы DSC и TGA дейтерированной соли HCl IM-250 (соли HCl d3-IM-250). Анализ TGA (правая кривая) показал потерю массы 7,8% при нагревании с температурой начала/конца 149/167°C, прежде чем можно было обнаружить основное термическое разложение с температурой начала 225°C. Потеря массы на 7,8% может быть связана с уходом фрагмента HCl. ДСК-анализ не выявил истинной температуры плавления, а скорее широкую эндотерму с началом около 188°C и пиком при 194°C (энтальфия перехода –15 Дж/г).

Пример 11: Синтез дейтерированной соли нападизилата IM-250 (нападизилат d3-IM-250)

Дейтерированную соль нападизилата IM-250 формы соединений Формулы (I) можно приготовить аналогичным образом: сначала готовят дейтерированное свободное основание, как описано выше, а затем превращают его в соль нападизилата, как также описано выше.

Пример 12: Относительная биодоступность и воздействие на мозг соли HCl d3-IM-250 по сравнению с гидрохлоридной солью HCl IM-250 у самцов мышей

Исследовали относительную биодоступность суспендированной кристаллической дейтерированной соли HCl IM-250 (соли HCl d3-IM-250) по сравнению с суспендированной солью HCl IM-250 после перорального введения однократной дозы мышам-самцам C57bl/6 (возрастом около 8 недель). Животным (по 3 в группе) прекращали давать корм примерно за 2 часа до введения 10 мг/кг тестируемых образцов.

Суспензии готовили непосредственно путем добавления порошка к 0,5% НРМС в PBS, обрабатывали ультразвуком и вводили перорально с объемом 5 мл/кг. Образцы крови (20 мкл) брали через 0,5, 1, 2, 5, 12 и 24 часа посредством капиллярного микроотбора, собранного из хвостовой вены в пробирки с литием гепарина. Образцы замораживали на сухом льду в течение 1-2 минут после отбора и хранили при -20°C до тех пор, пока анализ LC-MS/MS не будет измерен с помощью нехиральной LC-MS. Через 24 часа после введения дозы животных умерщвляли и перфузировали PBS до тех пор, пока PBS не становился прозрачным, а мозг собирали и хранили при -20°C до обработки для анализа LC-MS для определения воздействия на мозг/кровь. Определяли пиковую концентрацию в крови (C_{max}), период полувыведения ($t_{1/2}$), площадь под кривой (AUC_{0-24} ч) и соотношение кровь/мозг (как легко доступный суррогатный параметр для воздействия на нервную ткань). Были получены следующие данные (табл. 12):

Таблица 12. Влияние дейтерирования для соли HCl IM-250 у мышей-самцов на PK параметры

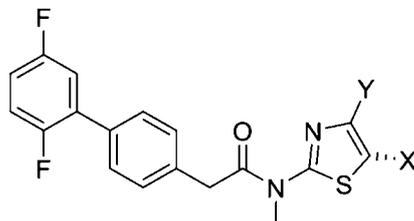
Образец	соль HCl IM-250	соль HCl d3-IM-250
C_{max} [нг/мл]	1210	2570
$t_{1/2}$ [ч]	5.7	6.9
AUC_{0-24} [нг/мл*ч]	14400	28600
уровень мозга в течение 24 часов [нг/г]	175	568
соотношение кровь/мозг	0.60±0.20	0.49±0.10

Заключение:

Хотя AUC_{0-24} несколько ниже для соли **НСІ ІМ-250** по сравнению с **примером 6** в этом эксперименте, селективное дейтерирование в 4-метильном положении тиазольного кольца дополнительно улучшает параметры РК, что видно из этого сравнения подобранных пар для C_{max} , $t_{1/2}$ и AUC_{0-24} . Для обоих соединений было получено благоприятное и долговременное соотношение кровь/мозг.

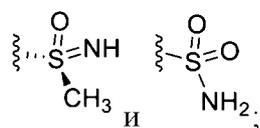
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения формулы (I)



Формула (I),

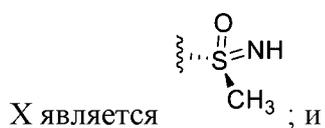
где X выбран из



Y выбран из CH₃ и CD₃;

или их фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, гидрат или сольват.

2. Кристаллическая форма соединения формулы (I) по п. 1, где

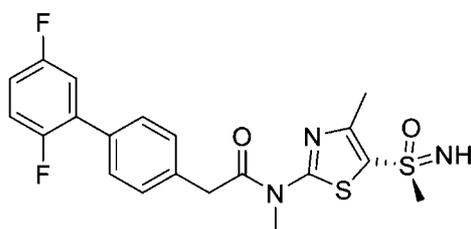


X является ; и

Y выбран из CH₃ и CD₃;

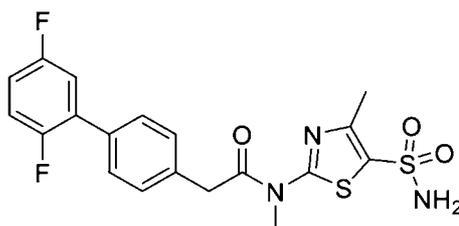
который присутствует в форме соли HCl или его гидрата или сольвата.

3. Кристаллическая форма соединения по п. 1, выбранная из соединений со следующей структурой:



IM-250

, и



IM-315

,

где кристаллическая форма соединения **IM-315** характеризуется температурой плавления 197°C ($\pm 5^\circ\text{C}$),

или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, гидрат или сольват.

4. Кристаллическая форма соединений **IM-250** и **IM-315** по п. 3, выбранная из следующих кристаллических форм, при этом порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит характеристические пики ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при

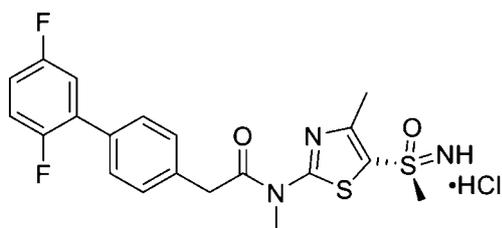
Форма I свободного основания IM-250: 9,2, 13,7 и 18,7 градусов,

Форма III свободного основания IM-250: 9,7, 12,3 и 15,6 градусов,

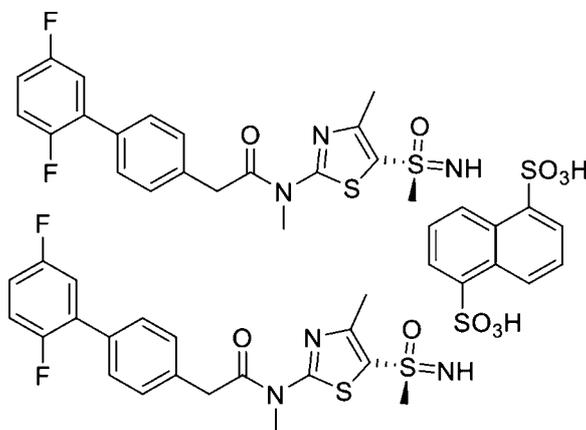
IM-315: 6,4, 12,5 и 18,3 градуса,

как определено на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1,54 Å.

5. Кристаллическая форма соединения **IM-250** по одному из пп.1-3, которая присутствует в виде соли, выбранной из солевых форм со следующей структурой:



соль HCl IM-250



Нападизилат IM-250.

6. Кристаллическая форма по п.2 или 5, которая присутствует в виде гидрохлоридной соли, где гидрохлорид и (S)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-сульфонимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид присутствуют в молярном соотношении 1:1.

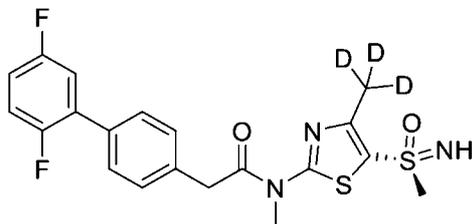
7. Кристаллическая форма по п. 5 или 6, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 4 из следующих пиков ($\pm 0,2$ градуса 2θ):

соль HCl IM-250: 13,7, 17,0, 17,7, 19,8, 21,8 и 22,8,

Нападизилатная соль IM-250: 9,1, 14,5, 15,6, 18,1, 19,1 и 20,9,

как определено на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1,54 Å.

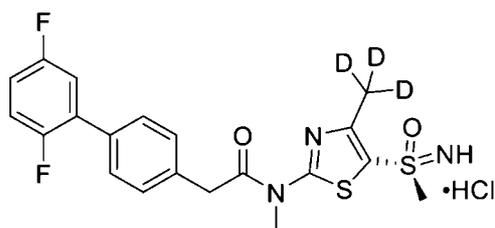
8. Кристаллическая форма соединения по п.1, имеющая следующую структуру:



**дейтерированное свободное основание
IM-250,**

с порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при 9,3, 13,7 и 18,6 градусах, определенные на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1,54 Å.

9. Кристаллическая форма соединения по пп.1-2, имеющая следующую структуру:



, дейтерированная соль HCl IM-250

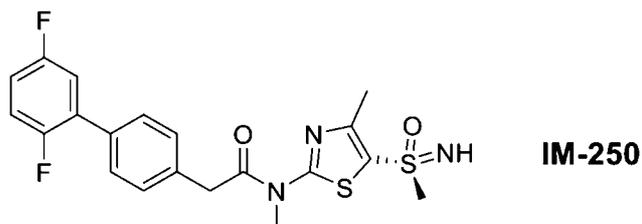
с порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики (± 0.2 градуса 2θ) при 13.8, 17.8 и 21.8 градусах, определенные на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения на длине волны 1.54 Å.

10. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-9, имеющая модель XRPD, по существу такую, как показано на фигурах 1, 3, 5, 7, 8, 10, 14 или 17.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы формулы (I) по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

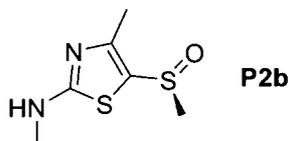
12. Кристаллические формы по любому из пп.1-10 или фармацевтическая композиция по п.11 для применения в профилактике и лечении инфекции или расстройств, вызванных простым герпесом, включая лечение или устранение латентных форм вирусов герпеса в нейрональной ткани и нервах, включая профилактику и лечение рецидивов и реактивации герпетических инфекций или связанных с ними тяжелых последствий, таких как энцефалит простого герпеса (ЭПГ/HSE).

13. Способ приготовления твердого соединения со структурой:

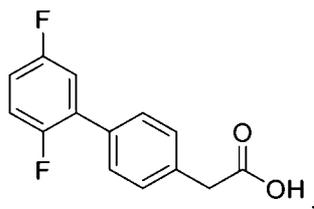


или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, гидрат или сольват, включающий

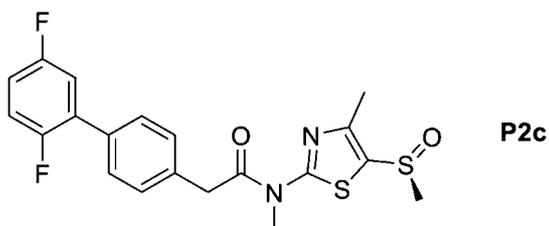
(a) контакт соединения **P2b**:



с соединением:

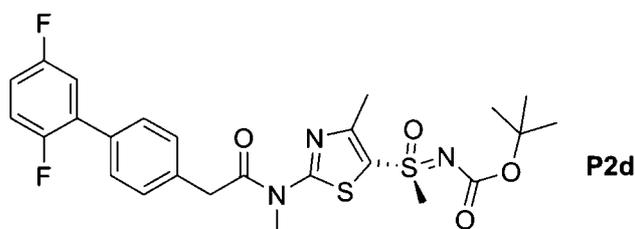


(b) контакт соединения **P2c**:

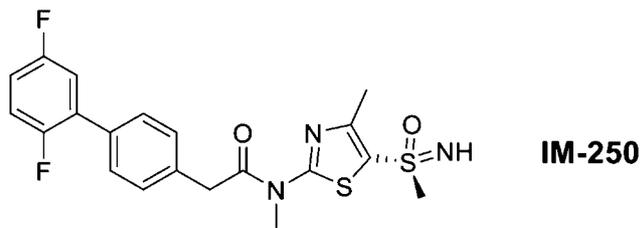


с $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, *tert*-бутилкарбаматом, оксидом магния и (диацетокси)иодбенzenом,

при условиях, достаточных для образования соединения **P2d**:



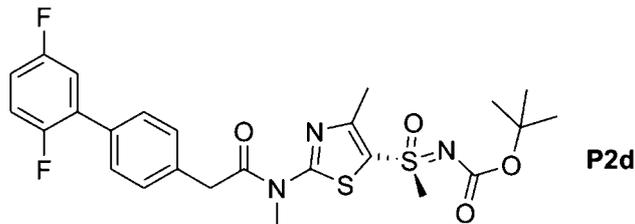
(c) снятие защиты с соединения **P2d** в условиях, достаточных для образования соединения со структурой



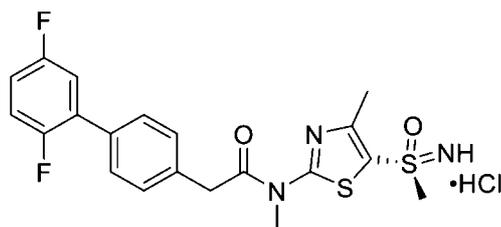
, и

(d) необязательно преобразование соединения **IM-250** в его фармацевтически приемлемую соль, сокристалл, гидрат или сольват.

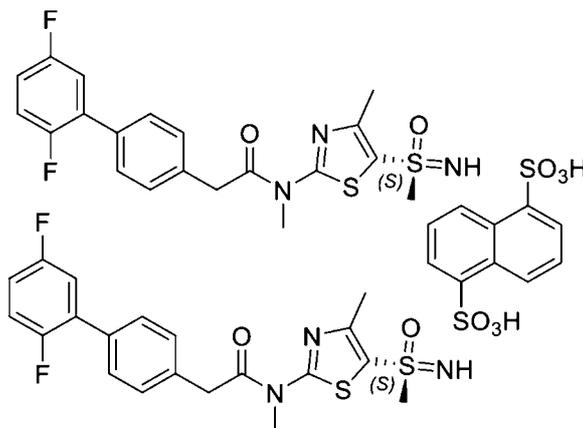
14. Способ по п. 13, где соединения **P2d**:



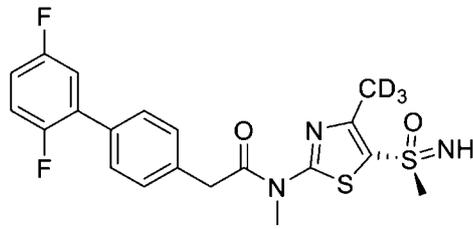
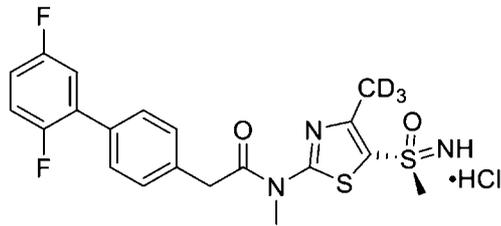
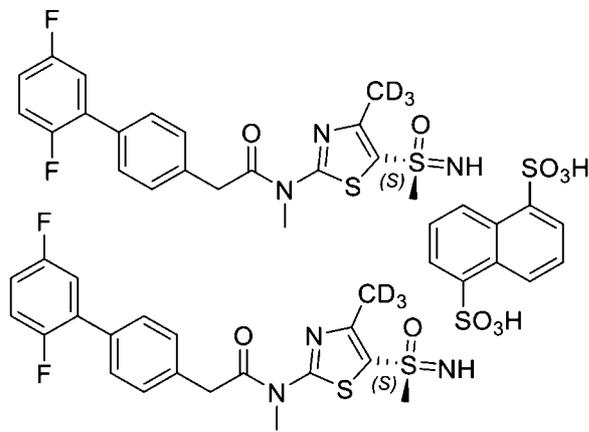
снимают защиту с помощью соляной кислоты с образованием соли HCl, соответствующей соединению **соли HCl IM-250**:



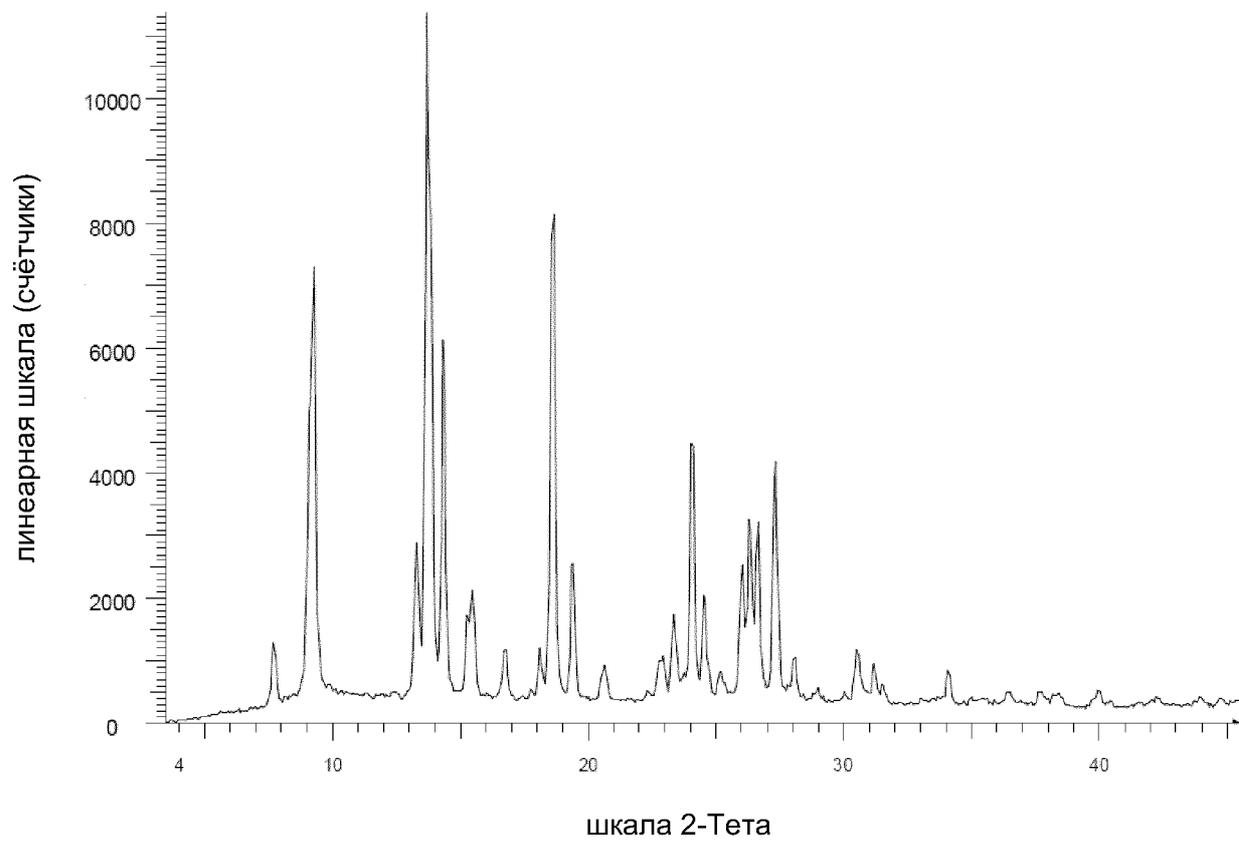
снимают защиту с помощью 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты тетрагидрат с образованием соли нападизилата в соответствии с соединением **нападизилатной соли IM-250**:

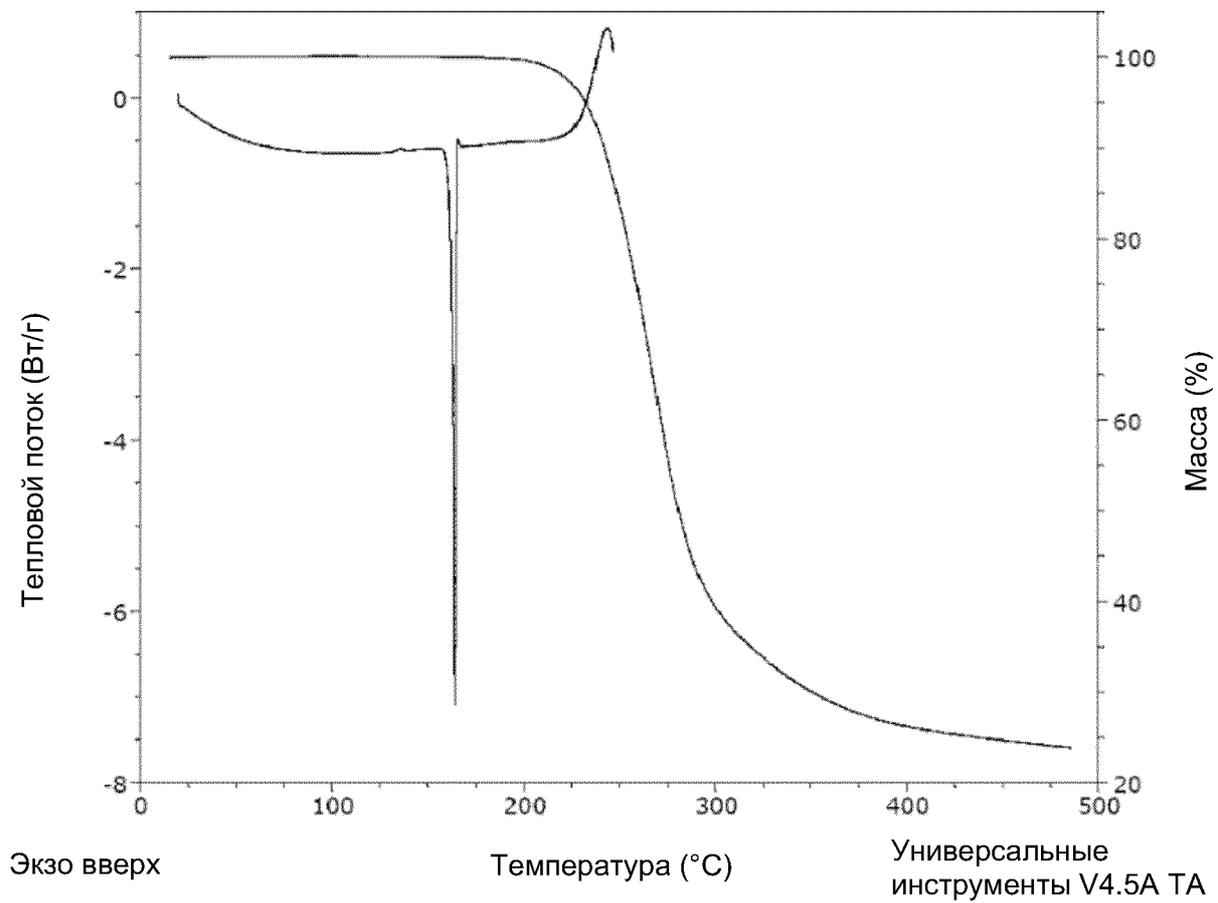


15. Способ по п.13 или 14, дополнительно включающий стадию дейтерирования для получения дейтерированных аналогов твердых соединений и солей, при этом дейтерированные аналоги имеют следующую структуру:

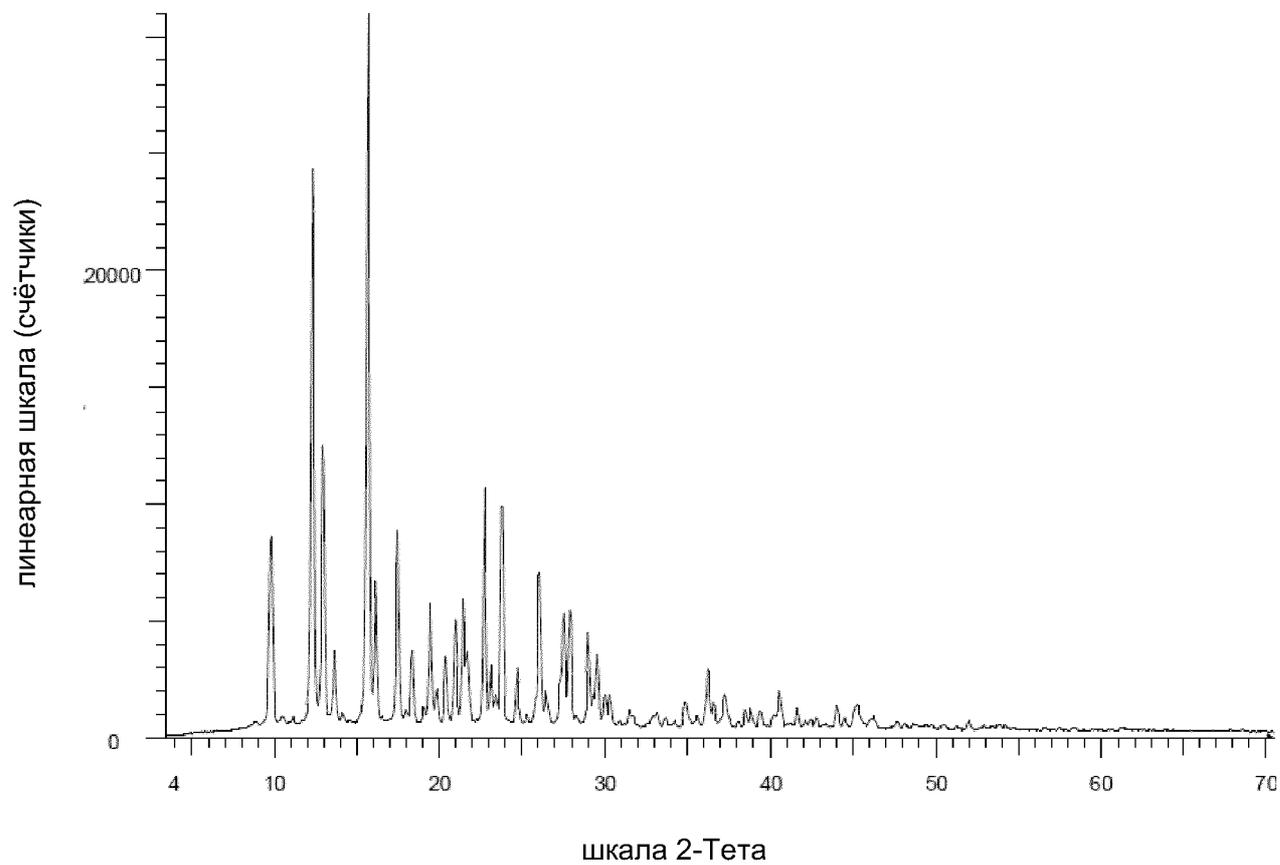
**d3-IM-250****соль HCl d3-IM-250,****нападизилатная соль d3-IM-****250,**

или их сокристалл, гидрат или сольват.

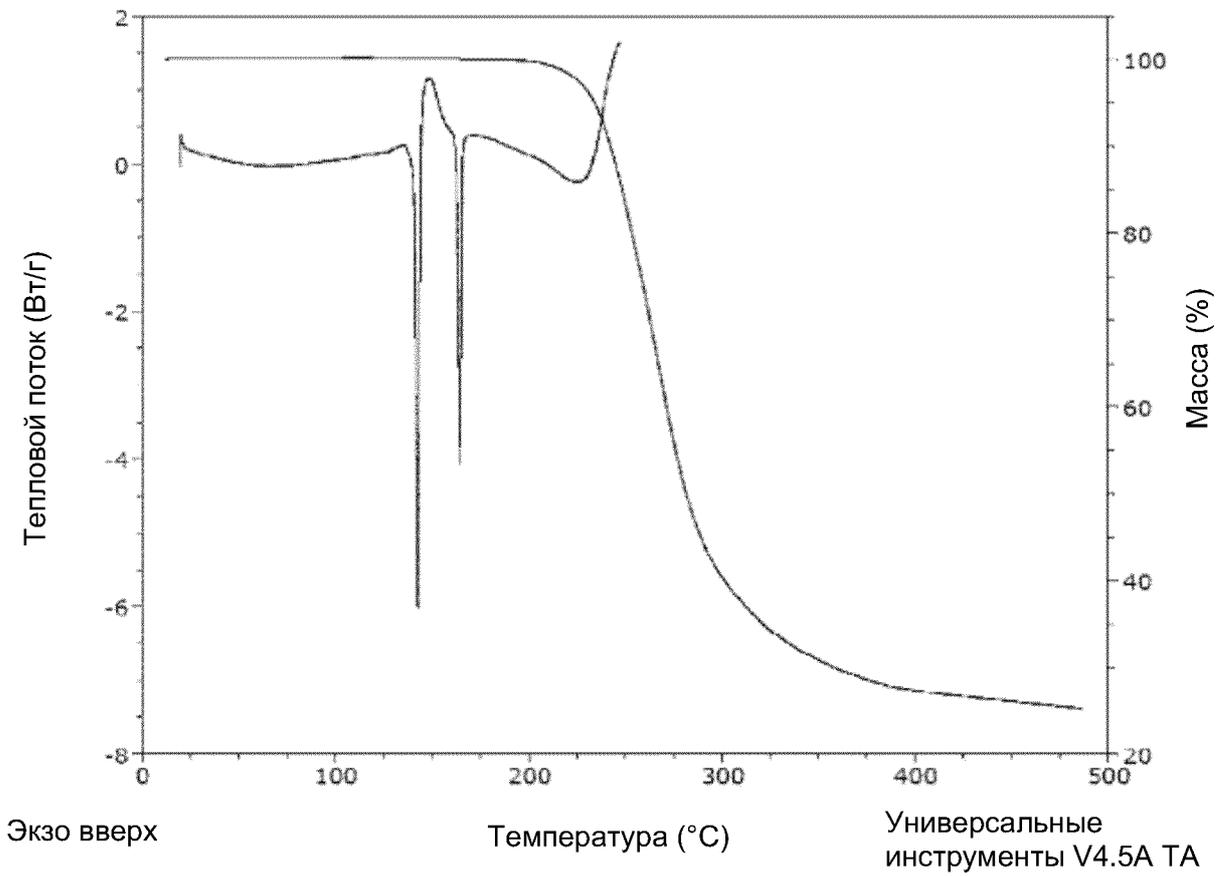
**Фиг. 1**



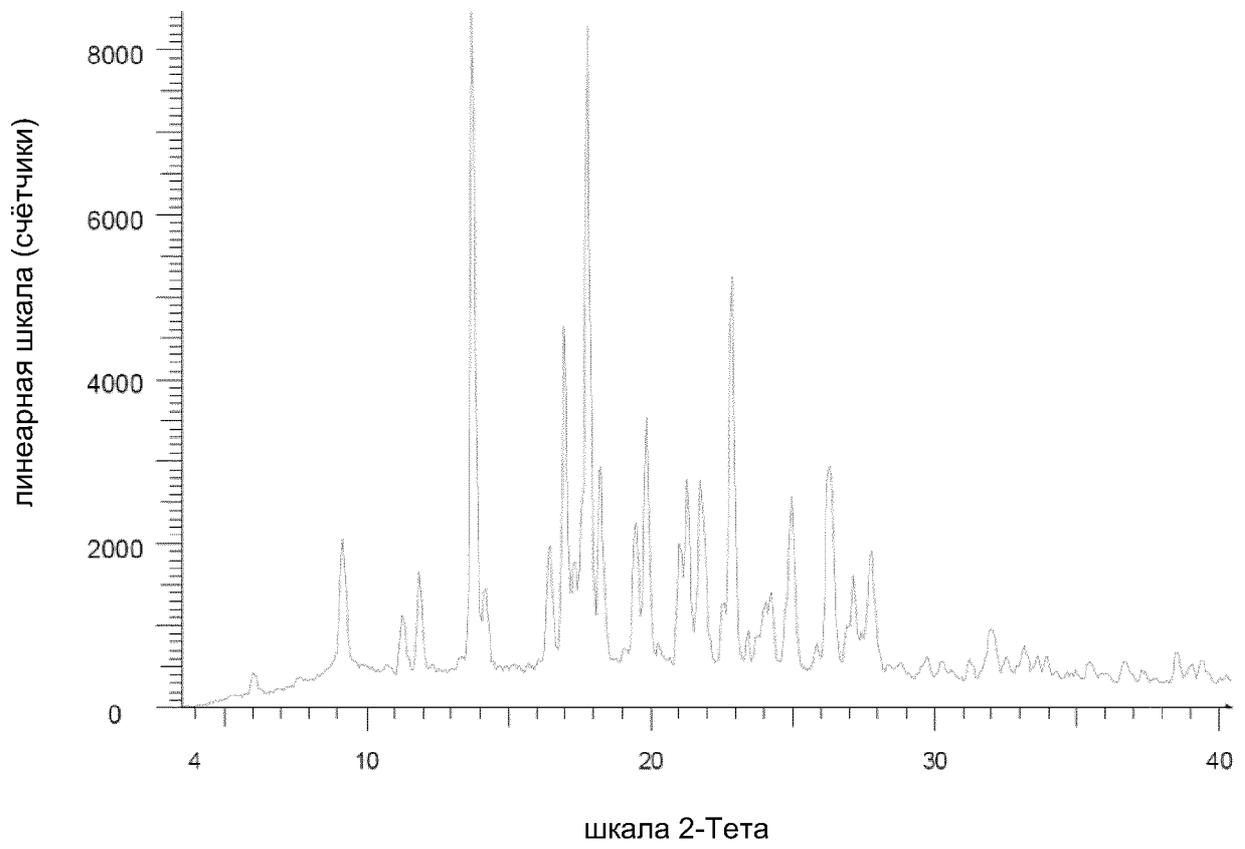
Фиг. 2



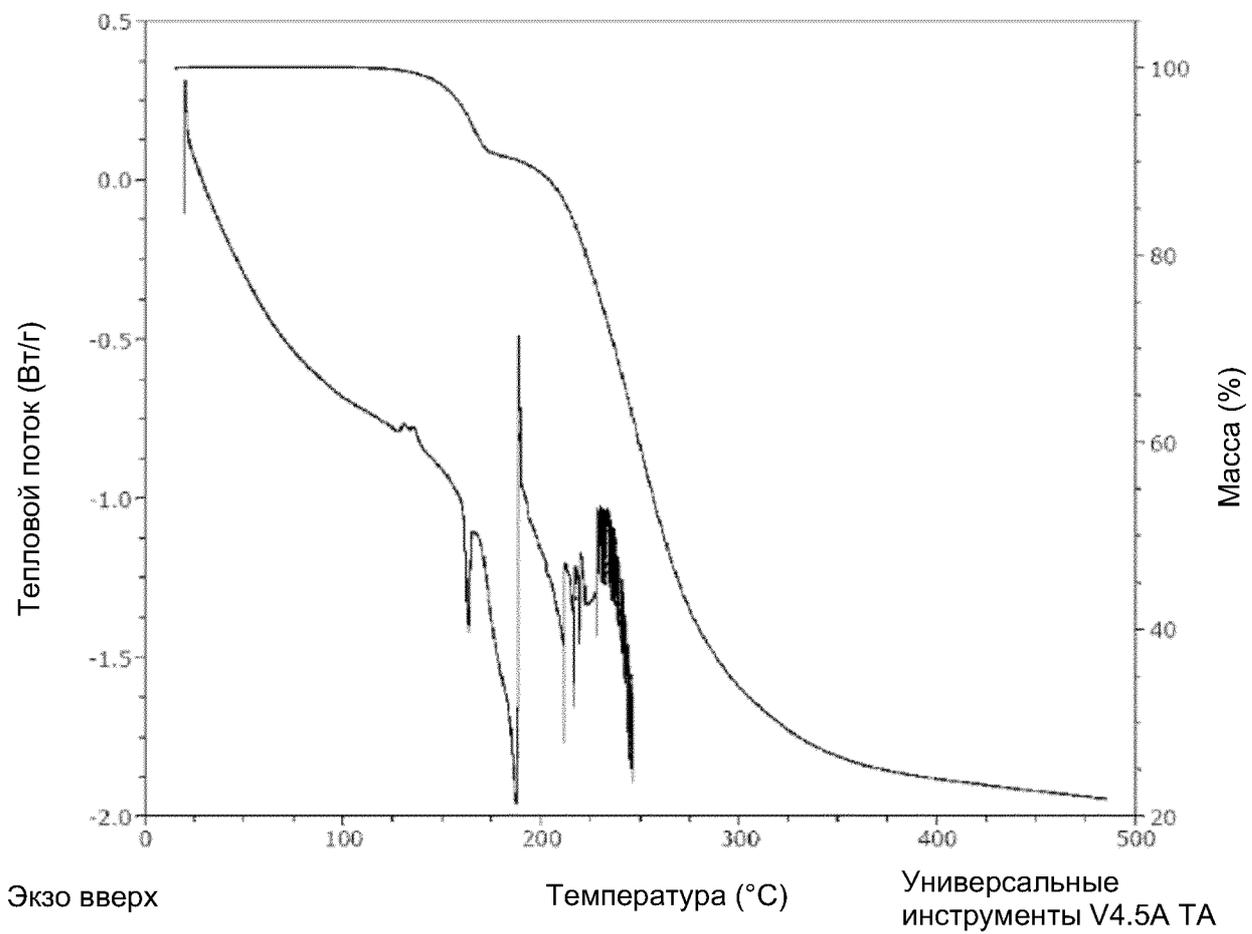
Фиг. 3



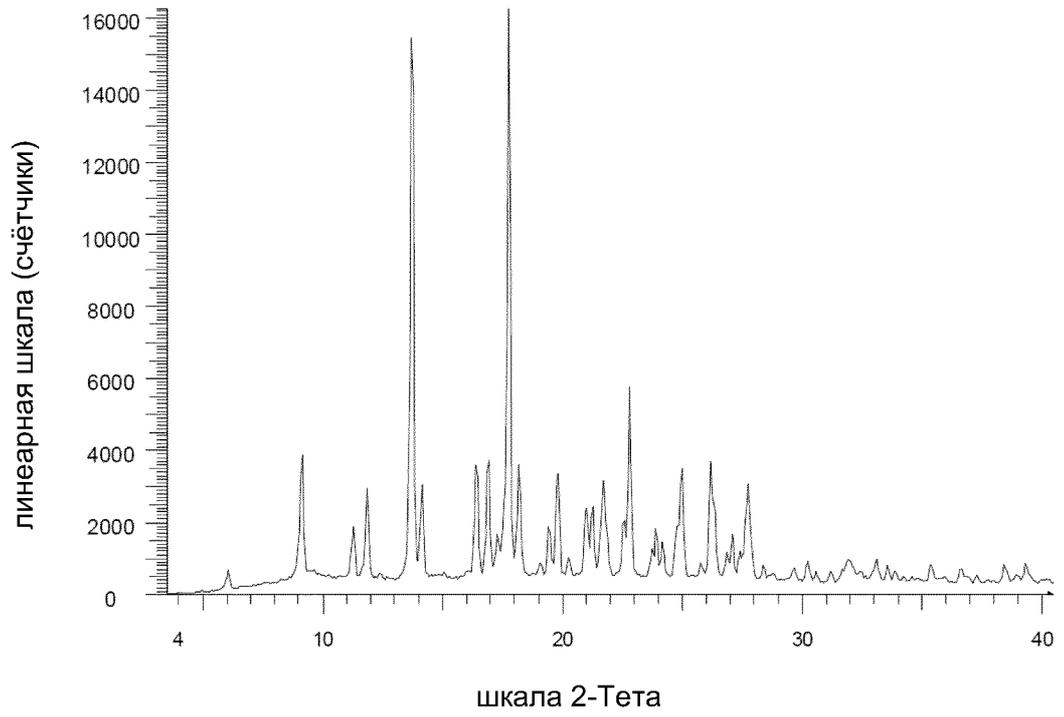
Фиг. 4



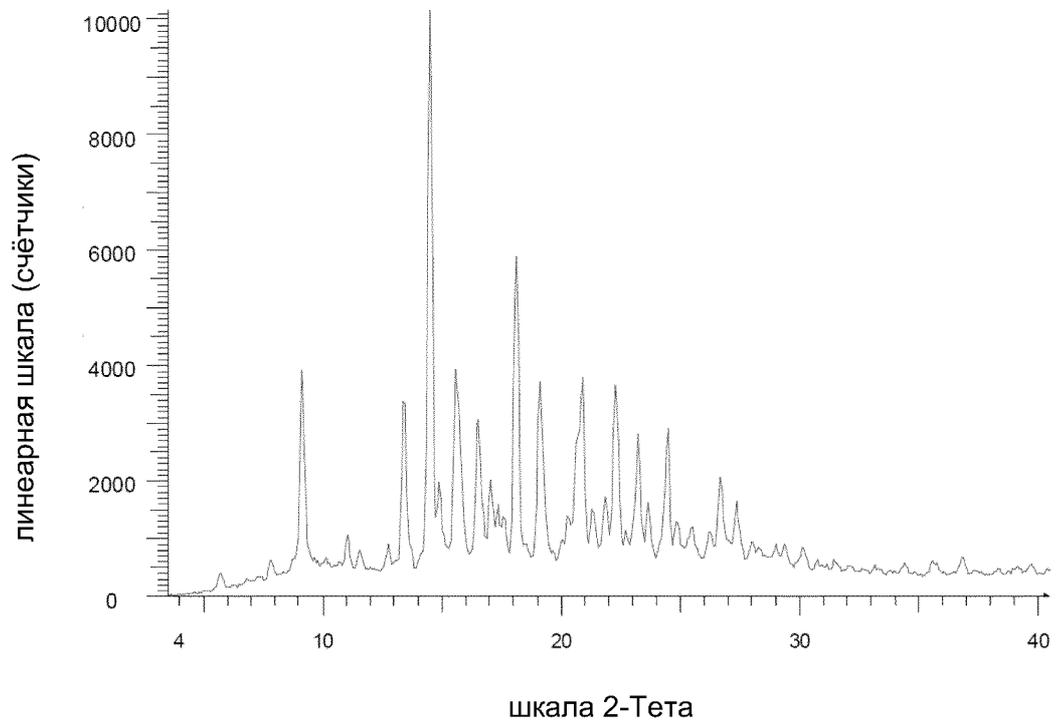
Фиг. 5



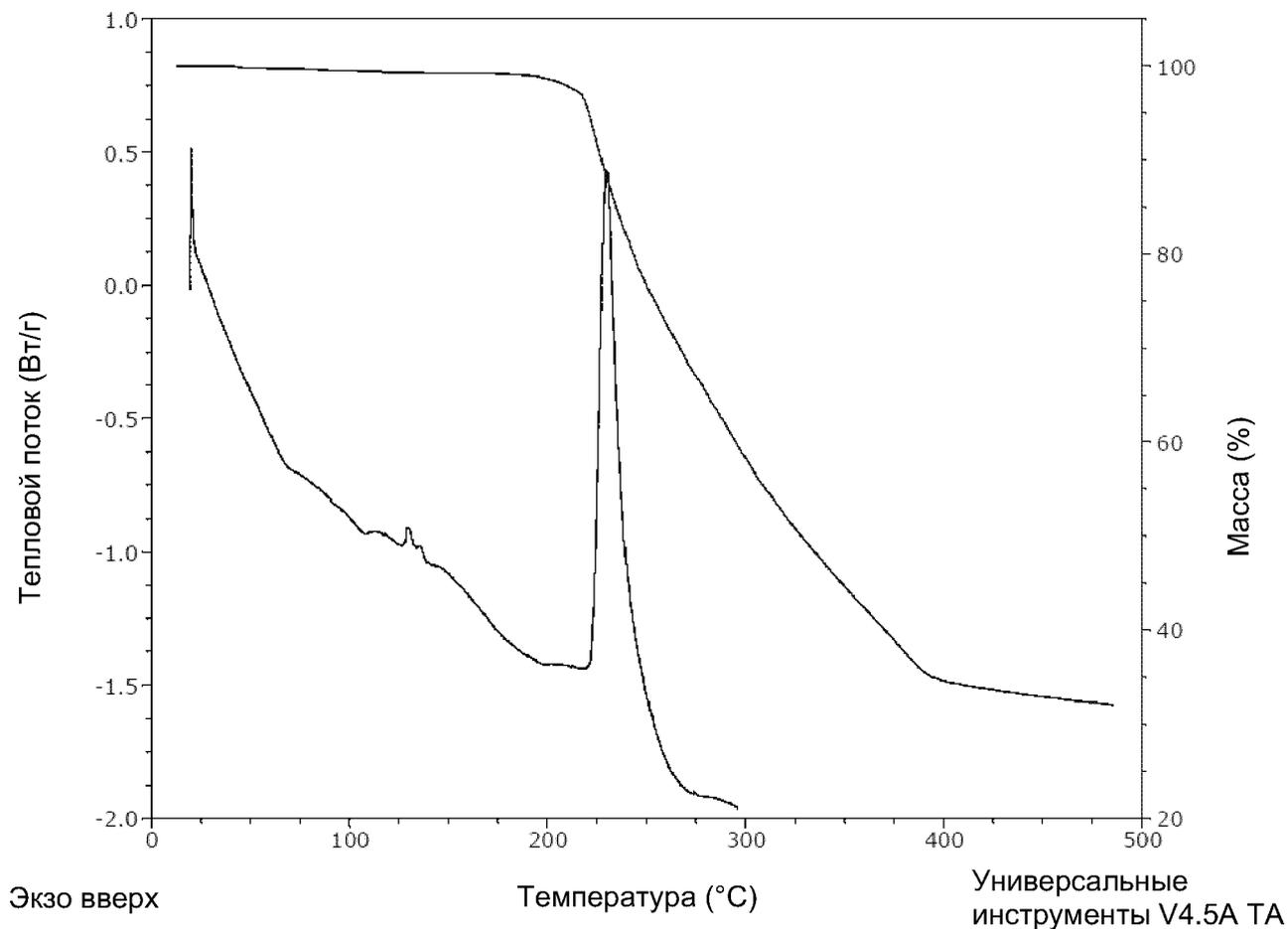
Фиг. 6



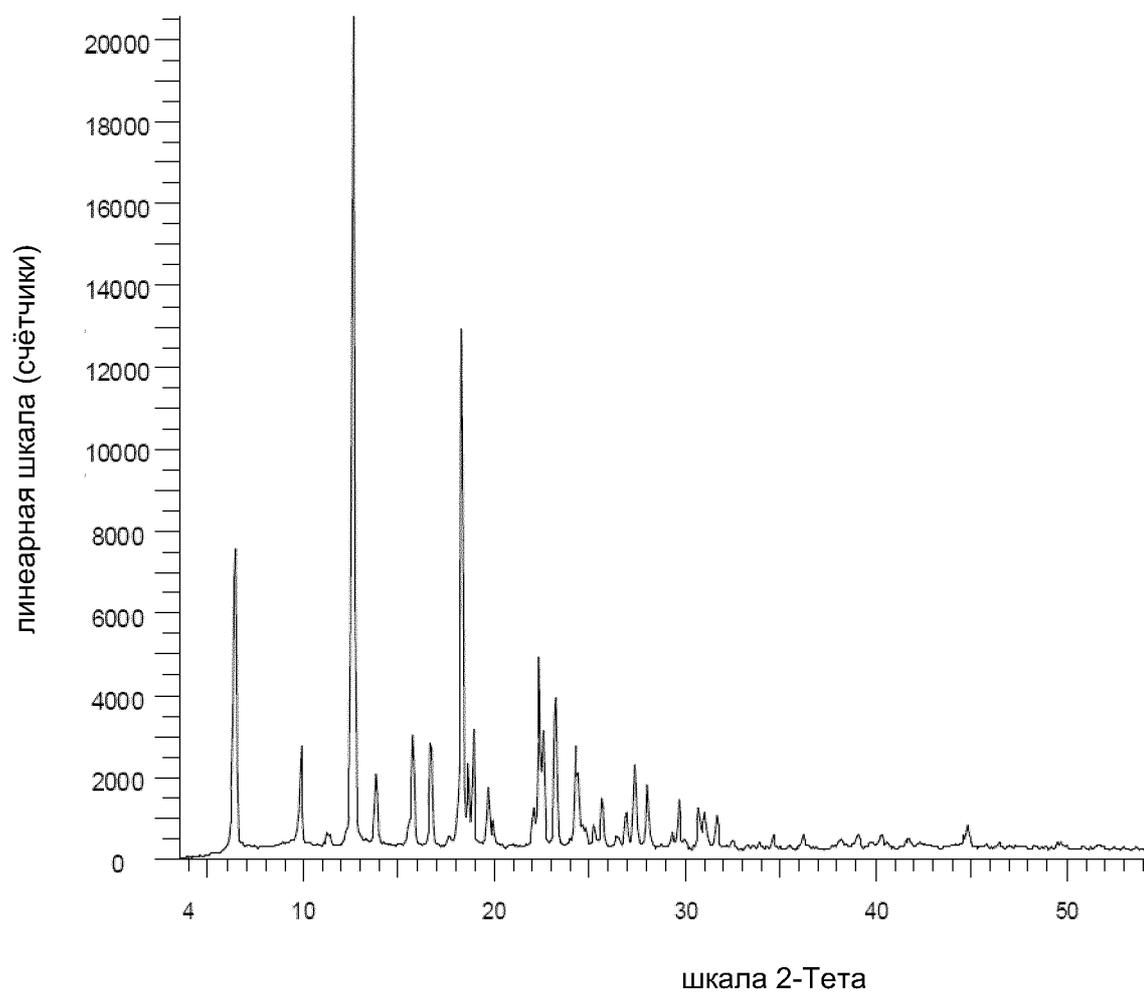
Фиг. 7



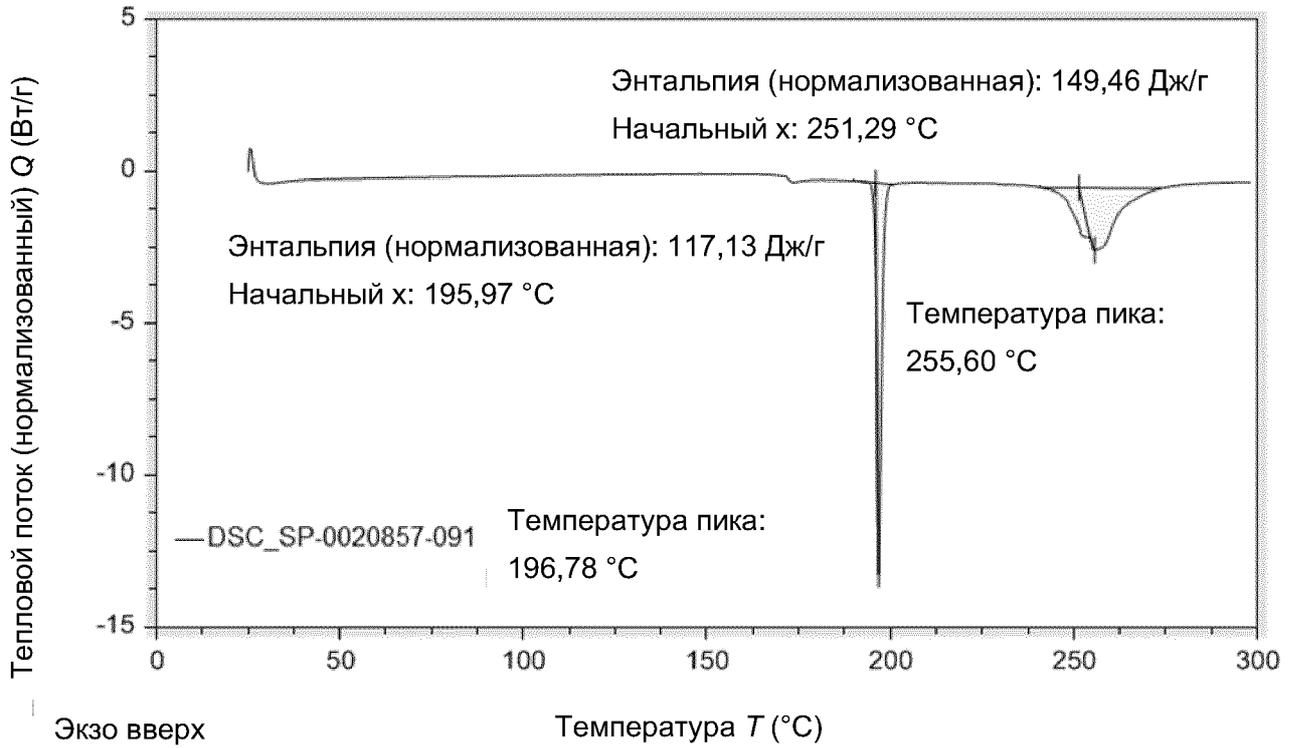
Фиг. 8



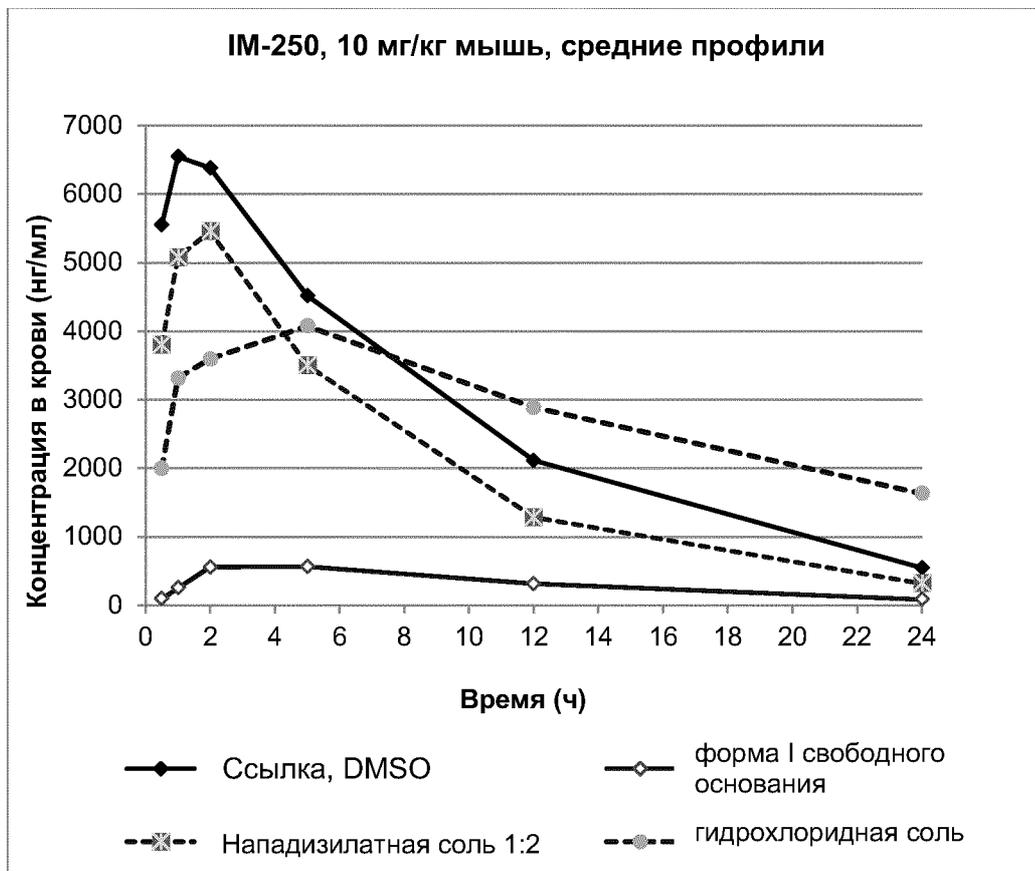
Фиг. 9



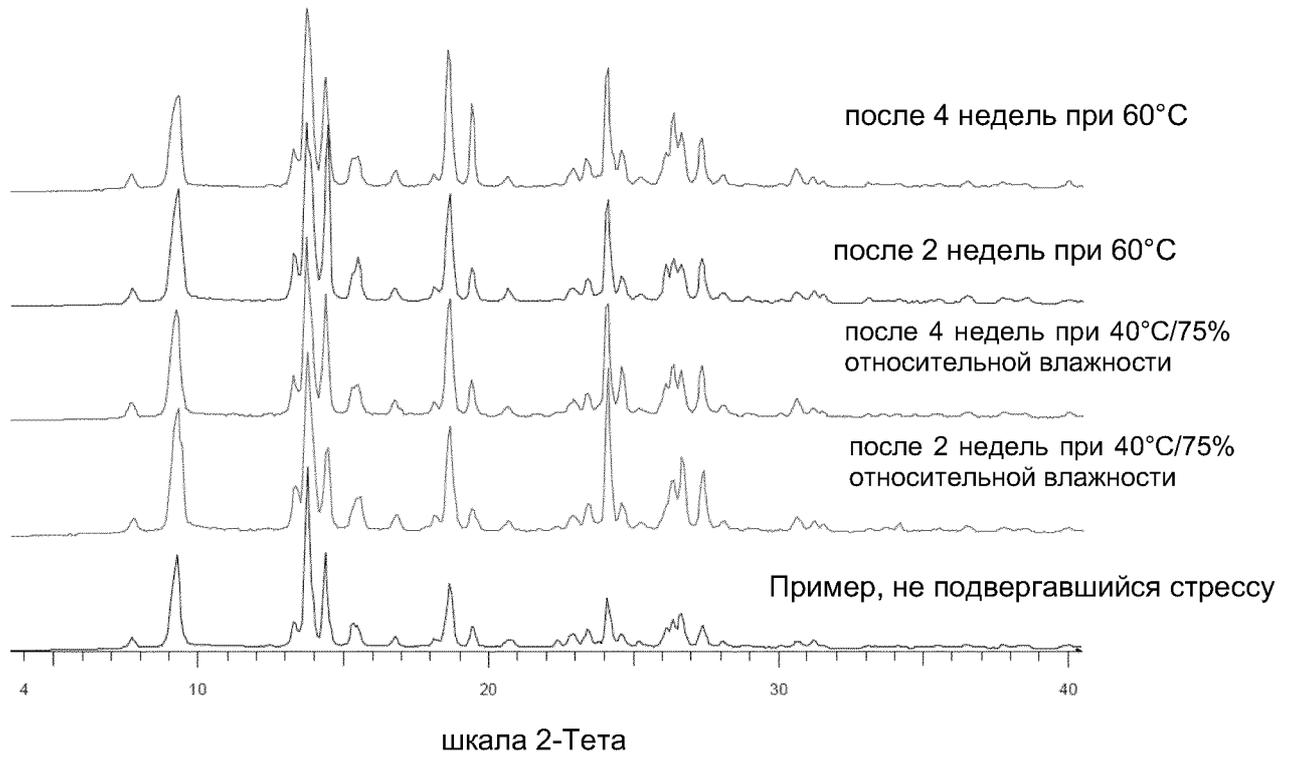
Фиг. 10



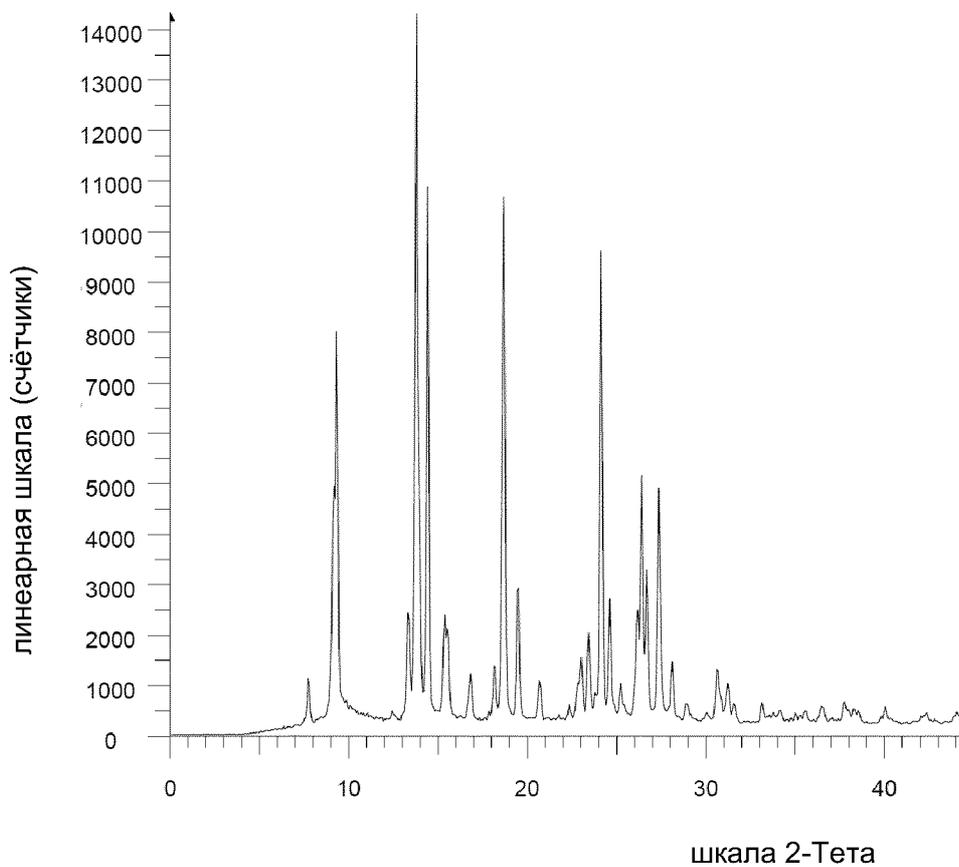
Фиг. 11



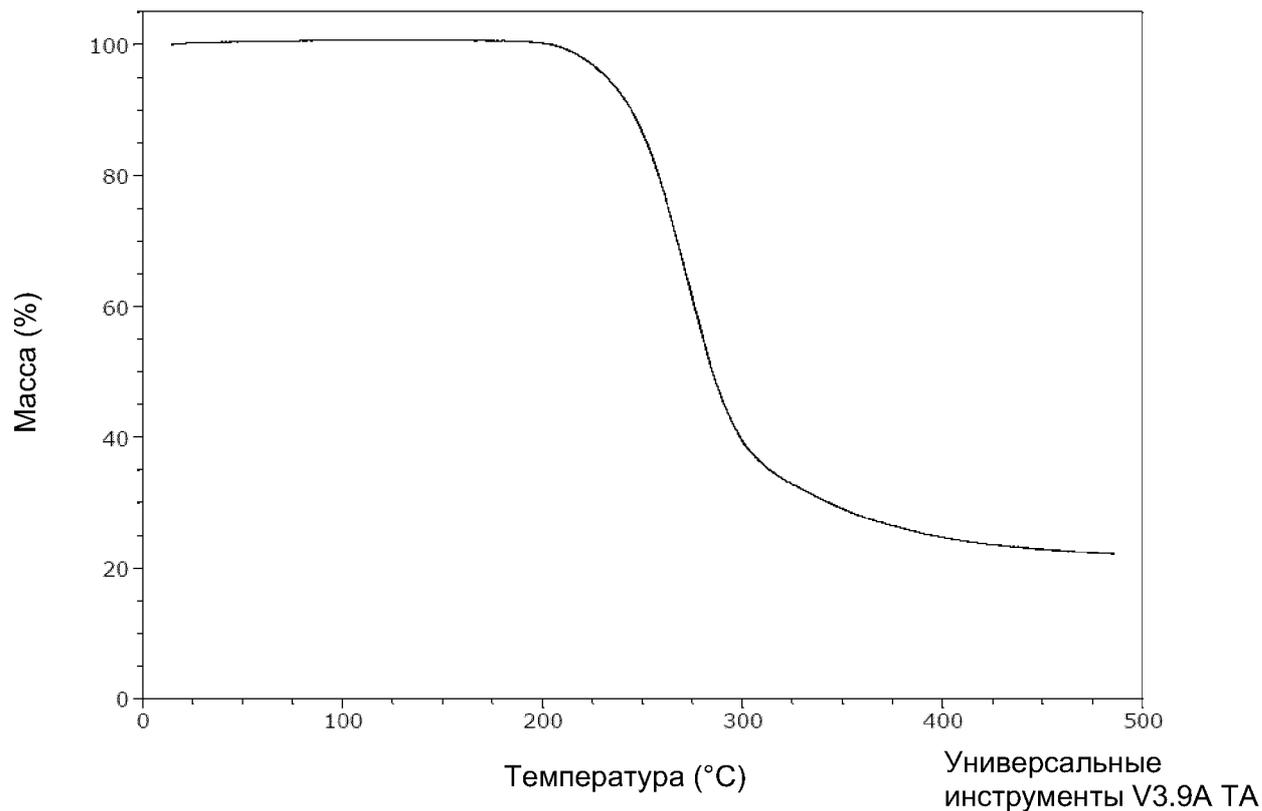
Фиг. 12



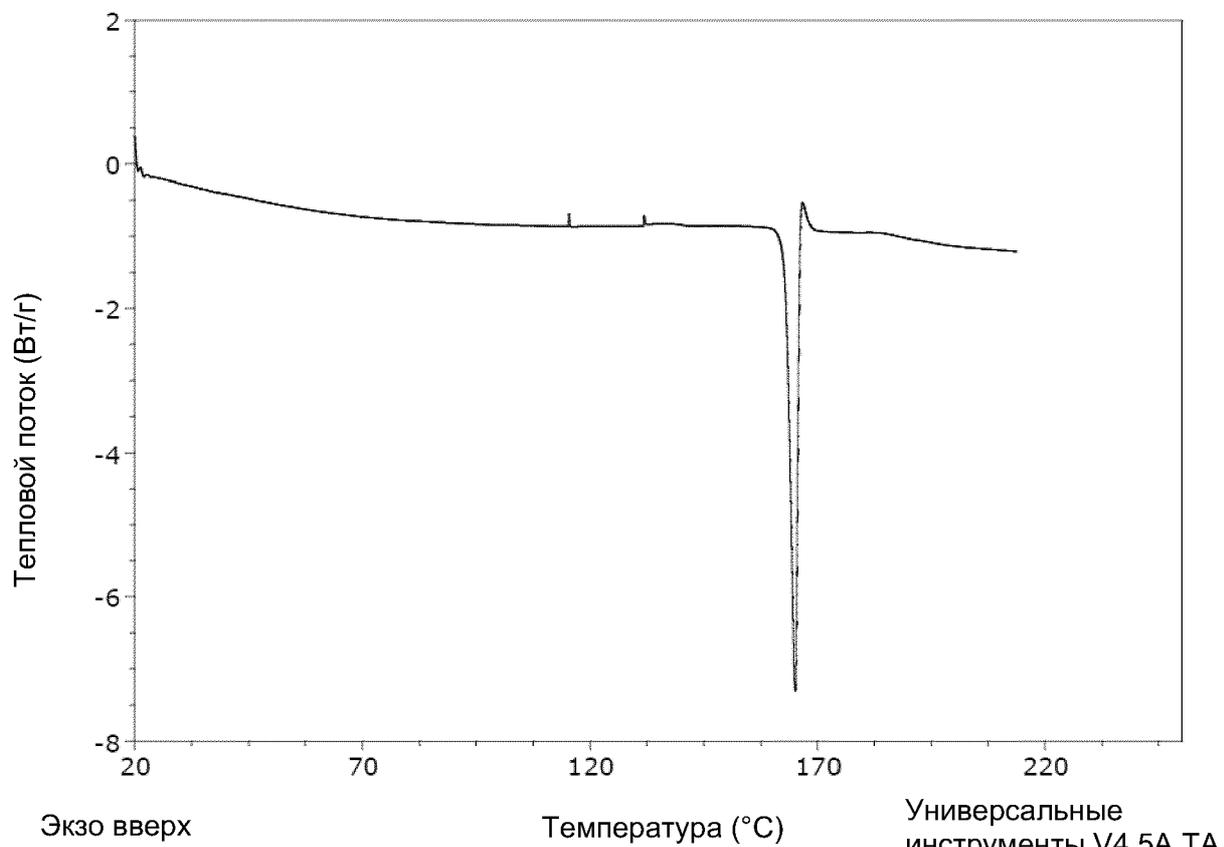
Фиг. 13



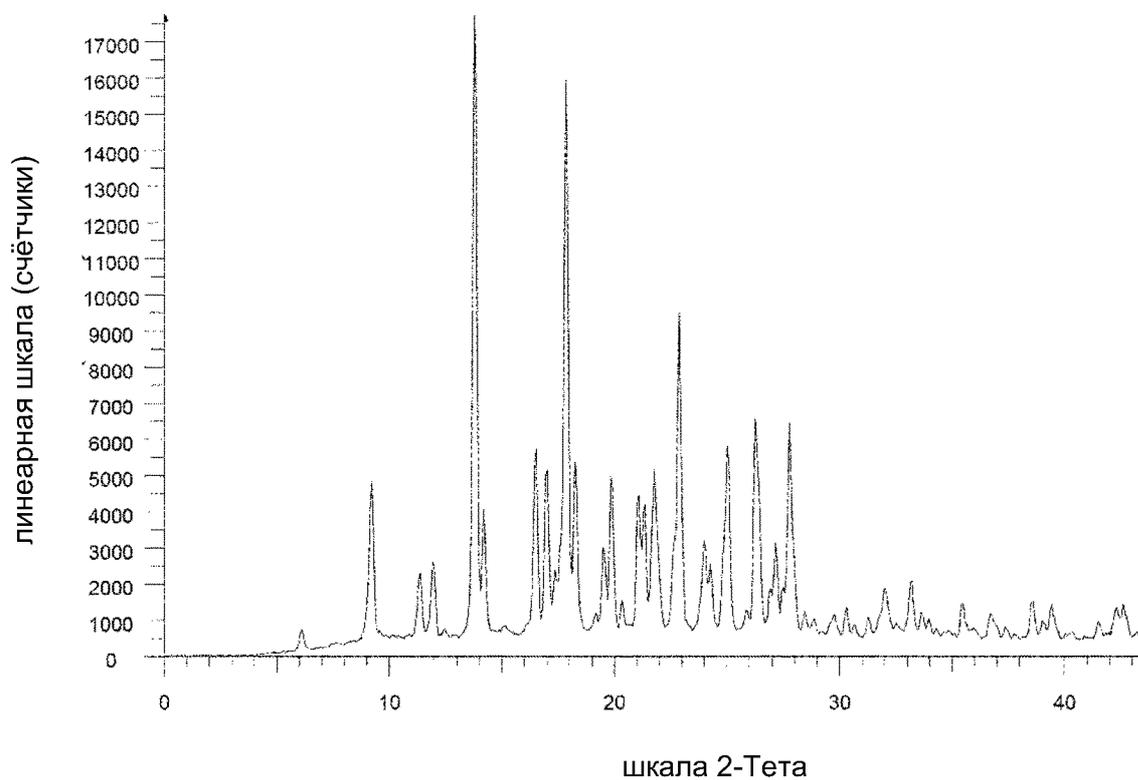
Фиг. 14



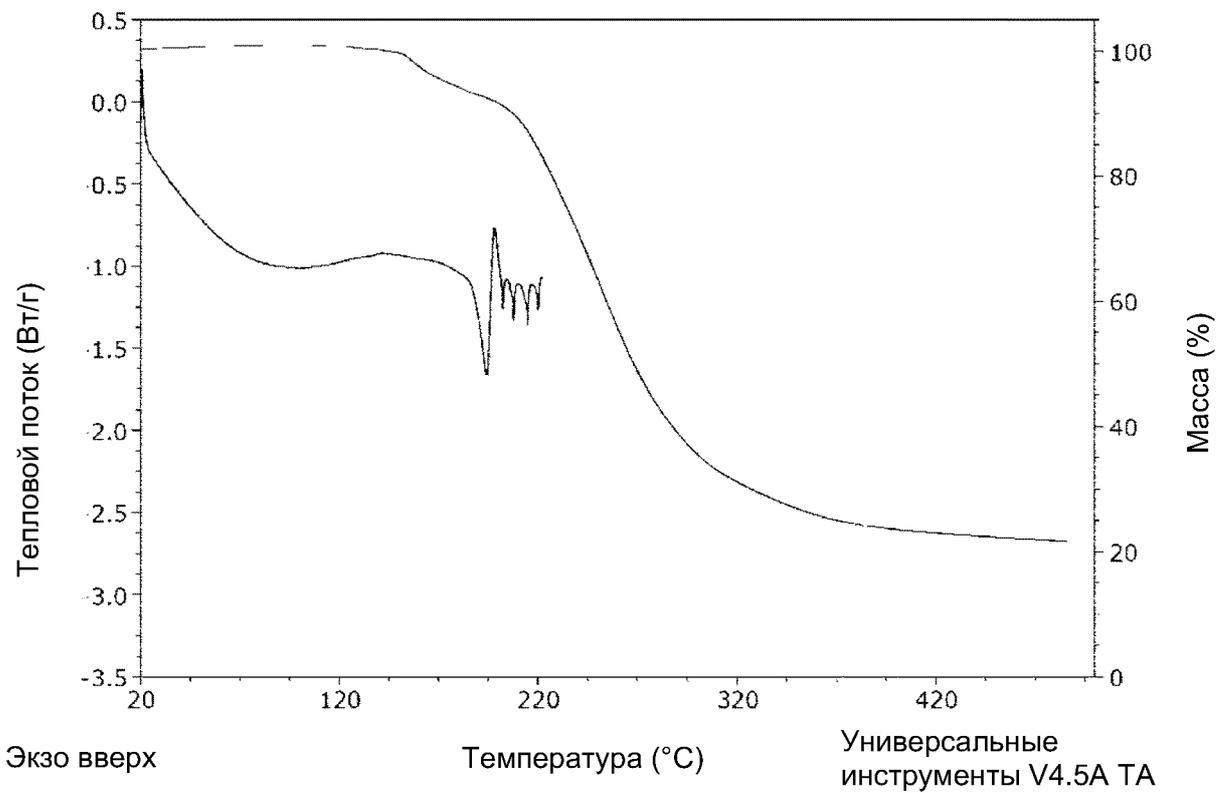
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18