

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 027972

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2017.09.29

(21) Номер заявки  
201490536

(22) Дата подачи заявки  
2012.08.31

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

---

(54) НОВАЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА

---

(31) 61/530,104

(32) 2011.09.01

(33) US

(43) 2014.08.29

(86) PCT/EP2012/067027

(87) WO 2013/030374 2013.03.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ГЛЭКСО ГРУП ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:  
Ли Мэй-Инь (GB)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-0230904

---

(57) Описана новая кристаллическая форма соединения.

B1

027972

027972

B1

Настоящее изобретение относится к новой кристаллической форме ингибирующего Lp-PLA<sub>2</sub> соединения N-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-[2-(2,3-дифторбензилтио)-4-оксо-4Н-хинолин-1-ил]-N-(4'-трифторметилбифенил-4-илметил)ацетамида (также обозначаемого в настоящем описании как рилапладиб), к фармацевтическим композициям, содержащим эту кристаллическую форму, их применению в терапии и к способам их получения.

#### **Уровень техники, предшествующий изобретению**

Соединение рилапладиб описано и проиллюстрировано, например, в публикации РСТ WO 02/30904 A1, опублик. 18 апреля 2002 г., и в параллельных заявках по всему миру, объект изобретения которой полностью включен в настоящий документ в качестве ссылки. Соединения, описанные в указанной заявке, включая рилапладиб, представляют собой ингибиторы фермента Lp-PLA<sub>2</sub> и поэтому ожидают, что они будут пригодны в терапии нарушений, опосредуемых активностью Lp-PLA<sub>2</sub>, таких как описанные в ней нарушения. Например, такие заболевания могут быть ассоциированы с увеличенным вовлечением моноцитов, макрофагов или лимфоцитов, с формированием лизофосфатидилхолина и окисленных свободных жирных кислот, с окислением липидов в сочетании с активностью Lp-PLA<sub>2</sub> или с дисфункцией эндотелия. Примеры таких заболеваний включают атеросклероз, диабет, гипертензию, стенокардию, ревматоидный артрит, инсульт, воспалительные состояния головного мозга, такие как болезнь Альцгеймера, инфаркт миокарда, ишемию, реперфузионное повреждение, сепсис, острое воспаление, хроническое воспаление и псориаз. В данной области описаны другие нарушения, ассоциированные с активностью Lp-PLA<sub>2</sub>. Рилапладиб в настоящее время находится на фазе 2 клинических исследований, связанных с болезнью Альцгеймера. См., например, ClinicalTrials.gov, Study NCT01428453.

До настоящего изобретения было известно две формы рилапладиба. Была определена кристаллическая форма рилапладиба и для краткости указания обозначена "формой 1". Другая форма, для краткости указания обозначенная "формой 2", была охарактеризована менее хорошо. Не желая быть связанным, полагают, что форма 2 представляет собой канальную структуру, способную содержать определенный диапазон растворителей. Несмотря на то что они являются в целом сходными и очевидно родственными, характеристики твердой фазы у продуктов, называемых "формой 2", такие как XRPD (порошковая дифракция рентгеновских лучей) и другие, могут варьировать в зависимости от состава растворителей.

В примере 5 WO 02/30904 A1 в отношении получения рилапладиба не описана получаемая кристаллическая форма и, в частности, не описана новая кристаллическая форма по настоящему изобретению. Посредством XRPD и спектроскопии по Раману выявлено, что образец, получаемый в соответствии с примером 5, содержит форму 1 и форму 2 рилапладиба, без признаков новой формы по настоящему изобретению в пределах детекции.

В ходе проведения нескольких экспериментов в настоящее время неожиданно выявили, что рилапладиб можно получать в виде новой и предпочтительной кристаллической формы, которую для краткости указания в настоящем документе обозначают как "форма 3".

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризующейся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции ("XRPD"), по существу, в соответствии с фиг. 1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризующейся дифрактограммой XRPD, содержащей дифракционные углы (2 θ) по меньшей мере в положениях приблизительно 6,2, 7,6, 9,1, 11,2 и 14,3°.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризующейся дифрактограммой XRPD, содержащей дифракционные углы (2 θ) по меньшей мере в положениях приблизительно 6,2, 7,6, 9,1, 11,2, 11,7, 12,4, 13,1, 14,0, 14,3, 14,9, 15,3, 16,5, 16,8, 17,5, 17,8, 18,5, 18,9, 19,3, 20,0, 20,6, 21,1 и 22,1°.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризующейся спектром комбинационного рассеяния (спектром Рамана), по существу, в соответствии с фиг. 2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризующейся спектром Рамана, содержащим пики по меньшей мере в положениях приблизительно 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623 и 3075 см<sup>-1</sup>.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризующейся спектром Рамана, содержащим пики по меньшей мере в положениях приблизительно 3075, 2952, 1623, 1611, 1576, 1528, 1467, 1336, 1288, 1179, 1155, 808 и 103 см<sup>-1</sup>.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризующейся спектром Рамана, содержащим пики по меньшей мере в положениях приблизительно 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952 и 3075 см<sup>-1</sup>.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризующейся температурой плавления приблизительно от 165 до приблизительно 185°C, например при-

близительно от 170 до приблизительно 180°C.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризующейся спектром поглощения в инфракрасной области (IR) (например, затухающее общее отражение в инфракрасной области или "ATR-IR"), по существу, в соответствии с фиг. 7.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризующейся спектром поглощения в IR (например, ATR-IR), содержащим пики по меньшей мере приблизительно при волновых числах 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708 и 693.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризующейся одной или несколькими из (т.е. по меньшей мере одной) указанных выше дифрактограмм XRPD и одним или несколькими из указанных выше спектров Рамана.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризующейся одной или несколькими из указанных выше дифрактограмм XRPD, одним или несколькими из указанных выше спектров Рамана и одной или несколькими из указанных выше температур плавления.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризующейся одной или несколькими из указанных выше дифрактограмм XRPD, одним или несколькими из указанных выше спектров Рамана, одной или несколькими из указанных выше температур плавления и одним или несколькими из указанных выше спектров в IR.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризующейся по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из дифрактограммы XRPD, спектра Рамана, температуры плавления и спектра в IR, где эти свойства являются такими, как определено в любом из указанных выше вариантов осуществления.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одну или несколько из указанных выше кристаллических форм рилапладиба, указываемых в настоящем документе как форма 3, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит другую форму рилапладиба.

В других аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения у субъекта (например, млекопитающего, например человека) заболевания или нарушения, опосредуемых Lp-PLA<sub>2</sub>, включающему введение субъекту эффективного количества формы 3 рилапладиба; к форме 3 рилапладиба для применения в лечении и применению формы 3 рилапладиба для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредуемых Lp-PLA<sub>2</sub>.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения формы 3 рилапладиба. Другие аспекты изобретения будут понятны с учетом настоящего описания.

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Пример дифрактограммы XRPD формы 3 рилапладиба по настоящему изобретению.

Фиг. 2. Пример спектра Рамана формы 3 рилапладиба по настоящему изобретению.

Фиг. 3. Сравнительная - пример дифрактограммы XRPD формы 1 рилапладиба.

Фиг. 4. Сравнительная - пример спектра Рамана формы 1 рилапладиба.

Фиг. 5. Сравнительная - пример дифрактограммы XRPD формы 2 рилапладиба.

Фиг. 6. Сравнительная - пример спектра Рамана формы 2 рилапладиба.

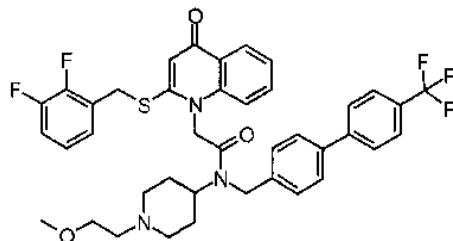
Фиг. 7. Пример спектра поглощения ATR-IR формы 3 рилапладиба по настоящему изобретению.

Фиг. 8. Сравнительная - пример спектра поглощения ATR-IR формы 1 рилапладиба.

#### Подробное описание изобретения

Все опубликованные документы, цитируемые в настоящем документе, таким образом полностью включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Соединение N-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-[2-(2,3-дифторбензилтио)-4-оксо-4H-хинолин-1-ил]-N-(4'-трифторметилфенил)-4-илметил]ацетамид



и способы его получения и применения описаны, например, в публикации PCT WO 02/30904. Альтернативно, соединение известно как 2-[2-[(2,3-дифторфенил)метилсульфанил]-4-оксохинолин-1-ил]-N-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-N-[[4-[4-(трифторметил)фенил]фенил]метил]ацетамид (название ИЮПАК) и как рилапладиб (название USAN).

Настоящее изобретение относится к новой кристаллической форме рилапладиба, "форме 3", демонстрирующей одно или несколько предпочтительных фармацевтических свойств или других преимуществ по сравнению с другими формами рилапладиба (например, формой 1). Например, форма 3 рилапладиба является термодинамически более стабильной, чем форма 1 и форма 2. Таким образом, форма 3 рилапладиба является более подходящей для масштабируемого и крупномасштабного производства, связанного с фармацевтическими препаратами, и снижает риск преобразования в другую форму при производстве, хранении или использовании. В дополнение к хорошей стабильности, форму 3 рилапладиба можно получать с хорошим выходом и со сниженным потреблением энергии. Форма 3 рилапладиба также демонстрирует очень хорошую химическую стабильность.

Формы рилапладиба, включая форму 3 по настоящему изобретению, можно охарактеризовывать и различать с использованием ряда общепринятых аналитических способов, включая в качестве неограничивающих примеров дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), спектры Рамана, спектры поглощения в инфракрасной области (IR) и температуру плавления.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризуемой дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции ("XRPD"), по существу, в соответствии с фиг. 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризуемой дифрактограммой XRPD, содержащей дифракционные углы ( $2\theta$ ) по меньшей мере в положениях приблизительно 6,2, 7,6, 9,1, 11,2 и 14,3° (в некоторых вариантах осуществления  $\pm 0,1^\circ$  относительно каждого из указанных выше конкретных пиков).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризуемой дифрактограммой XRPD, содержащей дифракционные углы ( $2\theta$ ) по меньшей мере в положениях приблизительно 6,2, 7,6, 9,1, 11,2, 11,7, 12,4, 13,1, 14,0, 14,3, 14,9, 15,3, 16,5, 16,8, 17,5, 17,8, 18,5, 18,9, 19,3, 20,0, 20,6, 21,1 и 22,1° (в некоторых вариантах осуществления  $\pm 0,1^\circ$  относительно каждого из указанных выше конкретных пиков).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризуемой спектром Рамана, по существу, в соответствии с фиг. 2.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризуемой спектром Рамана, содержащим пики по меньшей мере в положениях приблизительно 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623 и 3075  $\text{cm}^{-1}$  (в некоторых вариантах осуществления  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  относительно каждого из указанных выше конкретных пиков).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризуемой спектром Рамана, содержащим конкретные пики по меньшей мере в положениях приблизительно 3075, 2952, 1623, 1611, 1576, 1528, 1467, 1336, 1288, 1179, 1155, 808 и 103  $\text{cm}^{-1}$  (в некоторых вариантах осуществления  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  относительно каждого из указанных выше конкретных пиков).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме рилапладиба, характеризуемой спектром Рамана, содержащим пики по меньшей мере в положениях приблизительно 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952 и 3075  $\text{cm}^{-1}$  (в некоторых вариантах осуществления  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  относительно каждого из указанных выше конкретных пиков).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризуемой одной или несколькими (т.е. по меньшей мере одним) из указанных выше дифрактограмм XRPD и одним или несколькими из указанных выше спектров Рамана.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризуемой температурой плавления приблизительно от 165 до приблизительно 185°C, например приблизительно от 168 до приблизительно 182°C, например приблизительно от 170 до приблизительно 180°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризуемой одной или несколькими из указанных выше дифрактограмм XRPD, одним или несколькими из указанных выше спектров Рамана и одной или несколькими из указанных выше температур плавления.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризуемой спектром поглощения в инфракрасной области (например, ATR-IR), по существу, в соответствии с фиг. 7.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилапладиба, характеризуемой спектром поглощения в IR (например, ATR-IR), содержащим значимые пики по меньшей мере приблизительно при волновых числах 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708 и 693 (в некоторых вариантах осуществления  $\pm 1$  волновое число относительно каждого из указанных выше конкретных волновых чисел).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к форме кристаллического рилаплада, характеризующейся одной или несколькими из указанных выше дифрактограмм XRPD, одним или несколькими из указанных выше спектров Рамана, одной или несколькими из указанных выше температур плавления и одним или несколькими из указанных выше спектров поглощения в ИР.

Как используют в настоящем документе, "рилаплад формы 3" или "форма 3 рилаплада" относится к кристаллическому рилапладу, характеризующему по меньшей мере одной из указанных выше дифрактограмм XRPD и/или по меньшей мере одним из указанных выше спектров Рамана, и/или по меньшей мере одной из указанных выше температур плавления, и/или по меньшей мере одним из указанных выше спектров в инфракрасном диапазоне.

В некоторых вариантах осуществления рилаплад формы 3 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из дифрактограммы XRPD, спектра Рамана, температуры плавления и спектра поглощения в ИР, где эти свойства определены в соответствии с одним из указанных выше вариантов осуществления.

Дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции форм рилаплада, включая форму 3, можно определять с использованием общепринятых способов и оборудования, известных специалистам в области аналитической химии и определения физических характеристик. В некоторых вариантах осуществления, таких как используют для получения фиг. 1, 3 и 5, дифрактограмму XRPD получают на дифрактометре, оборудованном графитным монохроматором отраженного луча с использованием рентгеновского излучения  $K\alpha$  меди.

Дифрактограммы на фиг. 1, 3 и 5 получали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D8 Advance, сконфигурированном с медным анодом (40 кВ, 40 мА), переменной дифракционной щелью, первичной и вторичной щелями Соллера и позиционным детектором. Данные получали в диапазоне  $2-35^\circ 2\theta$  с использованием размера шага  $0,0145^\circ 2\theta$  (время на шаг: 1 с). Образцы (немного измельченные) помещали в заполняемые сверху стаканы, которые вращали в течение получения данных. На фиг. 1, 3 и 5 на график нанесена зависимость пиков интенсивности в единицах интенсивности в секунду (ось y) от углов  $2\theta$  в градусах (ось x).

Специалистам в данной области хорошо известно и понятно, что используемое устройство, влажность, температура, ориентация кристаллов порошка и другие параметры, вовлеченные в получение дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), могут обеспечивать определенную вариативность вида, интенсивности и положений полос на дифрактограмме. Дифрактограмма XRPD, которая находится "по существу, в соответствии" с дифрактограммой XRPD на фигуре, предоставленной в настоящем описании (например, на фиг. 1), представляет собой дифрактограмму XRPD, которую специалист в данной области может рассматривать, как представляющую соединение с той же кристаллической формой, что и соединение, дающее дифрактограмму XRPD на этой фигуре (например, на фиг. 1). Т.е. дифрактограмма XRPD может быть идентична дифрактограмме XRPD на фигуре (например, на фиг. 1) или, более вероятно, она может немного отличаться. На такой дифрактограмме XRPD не обязательно должны присутствовать каждая из линий дифрактограмм, представленных в настоящем документе, и/или на них могут присутствовать небольшие изменения вида, интенсивности или смещения в положении указанных линий, что является результатом различий условий получения данных. Специалист в данной области способен определить обладает ли образец кристаллического соединения той же формой, что и форма, описываемая в настоящем документе, или отличной формой, сравнивая их дифрактограммы XRPD. Например, специалист в данной области может наложить дифрактограмму XRPD образца рилаплада на фиг. 1 и, используя профессиональный опыт и знания в данной области, легко определить находится ли дифрактограмма XRPD образца, по существу, в соответствии с дифрактограммой XRPD на фиг. 1 и формой 3 рилаплада. Если дифрактограмма XRPD, по существу, соответствует фиг. 1, форму образца можно легко и точно идентифицировать, как соответствующую форме, такой как форма 3 рилаплада. Подобным образом, специалист в данной области может определить находится ли данный дифракционный угол (выражаемый в  $2\theta$ ), полученный из дифрактограммы XRPD, приблизительно в том же положении, как значение, представленное в настоящем документе. Используя фиг. 3 и 5, тот же способ можно применять для определения того, представляет ли конкретный образец рилаплад формы 1 или рилаплад формы 2 соответственно.

Специалист в данной области может легко определить периоды решетки для дифрактограммы XRPD на основании дифракционных углов и источника излучения способами, производными от известных в данной области способов.

Спектр Рамана форм рилаплада, включая форму 3 рилаплада, можно определять с использованием общепринятого оборудования и способов, известных специалистам в области аналитической химии и определение физических характеристик. В некоторых вариантах осуществления, таких как используют для получения фиг. 2, 4 и 6, спектр получают с использованием спектрометра Фурье-Рамана с разрешением  $4\text{ см}^{-1}$ .

Спектры Рамана фиг. 2, 4 и 6 получали с использованием спектрометра Фурье-Рамана Nicolet 960 E.S.P. Данные получали с разрешением  $4\text{ см}^{-1}$ . Возбуждение лазера проводили при 1064 нм (что харак-

терно при использовании спектрометра Фурье-Рамана) при мощности 400 мВт. Количество сканированных образцов составляло 600 с использованием детектора InGaAs и оптического разветвителя CaF<sub>2</sub>. Образец получали, помещая твердый образец после получения в стеклянную ампулу для ЯМР. Образец при измерении вращали. На график наносили зависимость интенсивности комбинационного (рамановского) рассеяния (ось y) от смещения частоты за счет комбинационного (рамановского) рассеяния в см<sup>-1</sup> (ось x).

Для получения спектра сходного со спектрами, предоставленными на фиг. 2, 4 или 6, качества можно в пределах общего знания регулировать мощность (мВт) и минимальное количество накопленных сканирований. Например, если используют большую мощность, для получения спектра с качеством, сходным со спектрами, предоставленными на фигурах, может потребоваться меньшее минимальное количество накопленных сканирований. Подобным образом, если используют меньшую мощность, для получения спектра с качеством, сходным со спектрами, предоставленными на фигурах, может потребоваться большее минимальное количество накопленных сканирований. В некоторых вариантах осуществления спектр получают с использованием мощности 400 мВт и минимум 600 накопленных сканирований (например, 1200 сканирований).

Полагают, что для получения спектра, подходящего для сравнения со спектрами, предоставленными на фиг. 2, 4 или 6 выбор детектора не является критичным. Как известно специалистам в данной области, другой детектор подобным образом воздействует на интенсивность пиков. Однако положения пиков должны оставаться относительно такими же. В некоторых вариантах осуществления спектр получают с использованием детектора InGaAs.

В зависимости от используемых спектрометра и параметров получения ожидают появления небольших вариаций наблюдаемых пиков. Однако эти вариации не должны составлять более  $\pm 1$  волнового числа.

Спектр Рамана, который находится "по существу, в соответствии" со спектром Рамана на фигуре, предоставляемой в настоящем документе (например, на фиг. 2), представляет собой спектр Рамана, который специалист в данной области может рассматривать, как представляющий соединение, обладающее той же кристаллической формой, что и соединение, предоставляемое спектром Рамана на этой фигуре (например, на фиг. 2). Т.е. спектр Рамана может быть идентичен спектру Рамана на фигуре (например, на фиг. 2), или, более вероятно, он может немного отличаться. В таком спектре Рамана не обязательно может присутствовать каждая из полос дифрактограмм, представленных в настоящем документе, и/или в ней могут присутствовать небольшие изменения вида, интенсивности или сдвиг в положении указанных полос, что является результатом различий условий получения данных. Специалист в данной области способен определить обладает ли образец кристаллического соединения той же формой, что и форма, описываемая в настоящем документе, или отличной формой, сравнивая их спектры Рамана. Например, специалист в данной области может наложить спектр Рамана образца рилапладоба на фиг. 2 и, используя профессиональный опыт и знания в данной области, легко определить находится ли спектр Рамана образца, по существу, в соответствии со спектром Рамана на фиг. 2 и формы 3 рилапладоба. Если спектр Рамана, по существу, соответствует фиг. 2, форму образца можно легко и точно идентифицировать, как соответствующую форме, такой как форма 3 рилапладоба. Подобным образом, специалист в данной области может определить находится ли данный пик, полученный из спектра Рамана, приблизительно в том же положении, как значение, представленное в настоящем документе.

Так как при отметке положения пиков возможна определенная погрешность, предпочтительным способом определения, является ли неизвестная форма рилапладоба формой 3 рилапладоба, является наложение спектра Рамана образца на спектр Рамана на фиг. 2. Специалист в данной области может наложить спектр Рамана неизвестного образца рилапладоба, полученного способами, описываемыми в настоящем документе, на фиг. 2 и, используя профессиональный опыт и знания в данной области, легко определить находится ли спектр Рамана неизвестного образца, по существу, в соответствии с фиг. 2 и, таким образом, в той же форме, что и форма 3 рилапладоба. Используя фиг. 4 и 6, тот же способ можно применять для определения того, представляет ли конкретный образец рилапладоб формы 1 или рилапладоб формы 2, соответственно.

Температуру плавления определяют общепринятыми способами, такими как капиллярная трубка, и она может демонстрировать диапазон, на котором происходит полное плавление, или в случае одного значения, точку плавления при этой температуре  $\pm 1^\circ$ .

Выявлено, что температура плавления формы 3 рилапладоба значительно выше, чем температура плавления формы 1 рилапладоба. В некоторых вариантах осуществления рилапладоб формы 3 характеризуется температурой плавления в капилляре в диапазоне приблизительно от 165 до приблизительно 185°C, например приблизительно от 168 до приблизительно 182°C, например приблизительно от 170 до приблизительно 180°C, например приблизительно 175°C. Температура плавления в этом диапазоне является показателем наличия формы 3. В отличие от этого, форма 1 обеспечивает температуру плавления в капилляре в диапазоне приблизительно от 110 до приблизительно 125°C в зависимости от чистоты образца (в частности, в диапазоне приблизительно от 110 до приблизительно 120°C, например приблизительно от 116 до приблизительно 118°C). У формы 2 существует тенденция к обеспечению сходного (в

капилляре) диапазона температуры плавления приблизительно от 110°C до приблизительно 125°C.

Также для определения изменения фазы или формы (например, плавления) при контролируемом нагревании можно использовать способы DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия), такие как способы, известные в данной области. В некоторых примерах в настоящем документе приведены температуры начала эндотермической активности, полученные посредством DSC. Например, в зависимости, например, от чистоты образца, форма 3 может обладать началом плавления при DSC в диапазоне приблизительно от 170 до приблизительно 175°C. В отличие от этого, формы 1 и 2 имеют тенденцию к наличию по меньшей мере одного начала эндотермической активности, полученного посредством DSC, которое значимо меньше, чем у формы 3 (например, в диапазоне приблизительно от 100 до приблизительно 120°C).

Специалистам в данной области понятно, что в зависимости от состава конкретного образца, вещество может обладать различными точкой плавления или началом эндотермичности, например, более высокой точкой/началом плавления или несколькими точками/началами плавления, включая более высокую точку/начало плавления. Для определения присутствующих форм(ы) можно использовать один или несколько других способов характеристики твердого состояния, таких как способы, описываемые в настоящем документе.

Спектр в IR форм рилапладиба, например, формы 3 рилапладиба, можно определять с использованием общепринятого оборудования и способов, известных специалистам в области аналитической химии и определения физических характеристик. Спектры в IR на фиг. 7 и 8 получали посредством спектроскопии затухающего общего отражения (ATR) в инфракрасной области в соответствии с USP, General Chapter <197>, Ph.Eur. 2.2.23 и JP General Test 2.25, записывая спектр приблизительно от 4000 см<sup>-1</sup> до 650 см<sup>-1</sup>. На график наносили зависимость процента светопропускания (ось y) от волнового числа в см<sup>-1</sup> (ось x).

Более конкретно, спектры в IR на фиг. 7 и 8 получали с использованием PerkinElmer Spectrum One, оборудованного универсальной приставкой для детекции затухающего общего отражения (ATR) PerkinElmer, оснащенную композитным кристаллом алмаза/селенида цинка для ATR с однократным отражением (DATR). Данные получали при разрешении 2 см<sup>-1</sup> и получали 16 сканирований. Образец получали посредством дробления после получения с использованием вспомогательного устройства для ATR.

В зависимости от конкретного используемого спектрометра и используемых параметров получения ожидают небольших вариаций наблюдаемых пиков IR. Однако эти вариации не должны составлять более ±1 волнового числа.

Спектр в IR, который находится "по существу, в соответствии" со спектрами в IR на фигуре, предоставляемой в настоящем документе (например, на фиг. 7), представляет собой спектр в IR, который специалист в данной области может рассматривать, как представляющий соединение с той же кристаллической формой, что и соединение, дающее спектр в IR на этой фигуре (например, на фиг. 7). Т.е., спектр в IR может быть идентичен спектру в IR на фигуре (например, на фиг. 7) или, более вероятно, он может немного отличаться. Специалист в данной области способен определить обладает ли образец кристаллического соединения той же формой, что и форма, описываемая в настоящем документе, или отличной формой, сравнивая их спектры в IR. Например, специалист в данной области может наложить спектр образца рилапладиба в IR на фиг. 7 и, используя профессиональный опыт и знания в данной области, легко определить находится ли спектр образца в IR, по существу, в соответствии со спектром в IR на фиг. 7 и формой 3 рилапладиба. Если спектр в IR, по существу, соответствует фиг. 7, форму образца можно легко и точно идентифицировать, как соответствующую форме, такой как форма 3 рилапладиба. Подобным образом, специалист в данной области может определить находится ли данный пик, полученный из спектра в IR, приблизительно в том же положении, как значение, представленное в настоящем документе. Используя фиг. 8, тот же способ можно применять для определения того, представляет ли конкретный образец рилапладиб формы 1.

Так как при отметке положения пиков возможна определенная погрешность, предпочтительным способом определения, является ли неизвестная форма рилапладиба формой 3 рилапладиба, является наложение спектра образца в IR на спектр в IR на фиг. 7. Специалист в данной области может наложить спектр неизвестного образца рилапладиба, полученного способами, описываемыми в настоящем документе, в IR на фиг. 7 и, используя профессиональный опыт и знания в данной области, легко определить находится ли спектр неизвестного образца в IR, по существу, в соответствии с фиг. 7 и, таким образом, в той же форме, что и форма 3 рилапладиба. Используя фиг. 8, тот же способ можно применять для определения того, представляет ли конкретный образец рилапладиб формы 1.

В некоторых вариантах осуществления содержание гидратационной воды в форме 3 рилапладиба составляет не более 3% по массе (мас./мас.), в более конкретных вариантах осуществления - не более 2, 1,5, 1, 0,7 или не более 0,5% мас./мас. Как используют в настоящем документе, "безводный" относится к содержанию гидратационной воды <0,5% мас./мас. Содержание гидратационной воды можно измерять способом Карла Фишера, хорошо известным в данной области и описанным, например, в 1990 US Pharmacopoeia на с. 1619-1621 и в European Pharmacopoeia, second edition (1992), part 2, sixteenth fascicule at v. 3.5-6.1.

В некоторых вариантах осуществления форма 3 является негигроскопичной.

В некоторых вариантах осуществления форма 3 рилапладоба является практически чистой. Как используют в настоящем документе, термин "практически чистая", когда его используют по отношению к форме твердого состояния (такой как полиморфная или полиаморфная) рилапладоба, относится к форме твердого состояния (например, форме 3), которая является чистой по меньшей мере на 90% по массе. Это означает, что форма рилапладоба содержит менее 10% по массе любого другого соединения и, в частности, содержит менее 10% по массе любой другой формы рилапладоба. В конкретных вариантах осуществления практически чистая относится к форме твердого состояния, которая является чистой по меньшей мере на 95%, чистой по меньшей мере на 97% или чистой по меньшей мере на 99% по массе. Это означает, что форма рилапладоба содержит, соответственно, менее 5, 3 или 1% по массе любого другого соединения и, в частности, содержит, соответственно, менее 5, 3 или 1% по массе любой другой формы рилапладоба. Практическую чистоту можно определять общепринятыми способами, такими как способы, известные в данной области, например, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и такие способы, как описано в настоящем документе для идентификации форм в смеси кристаллических форм.

В некоторых вариантах осуществления форма 3 рилапладоба содержит  $\leq 1\%$  по массе растворителя(ей). Процент растворителя можно легко определять общепринятыми способами, такими как способы, известные в данной области, например, газовая хроматография. Для определения содержания растворителя или воды в веществе также можно использовать термогравиметрический анализ такими способами, как известно в данной области, определяя процент потери массы при нагревании.

В некоторых вариантах осуществления форма 3 рилапладоба характеризуется следующими свойствами: спектр в IR, по существу, в соответствии с фиг. 7; практическая чистота  $\geq 97\%$  мас. (при ВЭЖХ при условии отсутствия воды и растворителя); общее содержание растворителя  $\leq 1\%$  мас., содержание гидратационной воды  $\leq 0,5\%$  мас. В конкретных вариантах осуществления такая форма 3 рилапладоба дополнительно характеризуется наличием дифрактограммы XRPD, по существу, в соответствии с фиг. 1 и/или температуры плавления приблизительно  $175^\circ\text{C}$  (например, при дифференциальной сканирующей калориметрии или "DSC").

Настоящее изобретение относится к рилапладобу формы 3 практически в чистой форме и в смеси с одним или несколькими другими формами рилапладоба (включая, например, смесь, содержащую всего более 10 мас.%, одной или нескольких форм). Другие формы рилапладоба включают одну или несколько других полиморфов, включая в качестве неограничивающих примеров форму 1 и/или один или несколько сольватов, включая в качестве неограничивающих примеров гидраты. Как понятно специалистам в данной области, полиморфы могут быть, по существу, безводными или сольватированными (например, гидратированными).

Смеси формы 3 рилапладоба с другой формой(ами) рилапладоба могут приводить к маскированию или отсутствию одного или нескольких из указанных выше пиков при рентгеновской порошковой дифракции, пиков на спектре Рамана и пиков при IR, описываемых в настоящем документе для формы 3 рилапладоба. В данной области известны способы анализа таких смесей форм с обеспечением точной идентификации наличия или отсутствия в смеси конкретной формы. Подходящие способы для идентификации и/или количественного определения конкретных форм в смеси хорошо известны в данной области, например, IR, Раман, SSNMR, ближняя IR (NIR), XRPD и ATR-IR. Смеси также могут приводить к нескольким точкам плавления; наличие точки плавления  $\geq 165^\circ\text{C}$  является показателем присутствия формы 3.

Также в объем настоящего изобретения входят способы получения формы 3 рилапладоба.

В некоторых вариантах осуществления способ получения формы 3 рилапладоба включает:

- (a) формирование смеси рилапладоба в растворителе,
- (b) кристаллизацию рилапладоба из смеси, где кристаллизуемое вещество содержит рилапладоб формы 3, и
- (c) выделение кристаллизуемого рилапладоба, содержащего рилапладоб формы 3.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение в смесь рилапладоба и растворителя затравки формы 3 рилапладоба.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию сушки выделенного рилапладоба, содержащего рилапладоб формы 3.

На стадии (a) формирования смеси рилапладоба и растворителя, в некоторых вариантах осуществления рилапладоб находится в форме, отличной от формы 3, например, в форме 1 рилапладоба. В некоторых вариантах осуществления рилапладоб находится в форме 3 (например, при перекристаллизации формы 3, полученной ранее, включая перекристаллизацию из другой формы, такой как форма 1).

Подходящие растворители включают ацетонитрил, ТГФ (тетрагидрофуран), этилацетат, толуол, гептан, ацетон, водный этанол, метилизобутилкетон (MIBK), диметилацетамид (DiMAC) и их смеси. В определенных конкретных вариантах осуществления растворитель представляет собой или содержит MIBK или смесь MIBK и DiMAC.

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 1,4-диоксан, 1-бутанол, 1-

пропанол, ацетон, ацетон:воду (1%), ацетон:воду (50%), циклогексан, циклогексанон, DEGDME (диэтиленгликоль), простой диметиловый эфир, диметилкарбонат, диоксан:воду (1%), DMA (диметилацетамид), DMSO, EtOAc (этилацетат), EtOAc:циклогексан (1:2), EtOAc:толуол (1:2), гептан, IPA (изопропиловый спирт), IPA:iPrOAc (1:2), IPA:воду (1%), простой изопропиловый эфир (IPE), изопропилацетат (iPrOAc), MeCN (ацетонитрил), MeCN:воду (1%), MEK (метилэтилкетон), MeOAc (метилацетат), MeOH (метанол), MeOH:воду (1%), MeOH:воду (20%), MeOH:воду (50%), MIBK, MIBK, насыщенный водой, MIBK:DMA (8:1), NMP (метилпирролидон), PEG(полиэтиленгликоль) 400, TBME (простой трет-бутилметиловый эфир), TNE:воду (1%), толуол, воду или их сочетание.

В некоторых вариантах осуществления рилапладиб растворяют в растворителе. В других вариантах осуществления смесь рилапладиба/растворителя представляет собой взвесь.

Растворитель и/или смесь можно нагревать, например, для облегчения растворения. В некоторых вариантах осуществления растворитель и/или смесь находятся при температуре окружающей среды, например, приблизительно 25°C. В других вариантах осуществления растворитель и/или смесь охлаждают, например, для облегчения кристаллизации, например, до температуры ниже температуры окружающей среды.

Стадия (b) кристаллизации рилапладиба из смеси необязательно может включать охлаждение смеси, например, охлаждение от температуры выше температуры окружающей среды или охлаждение от температуры окружающей среды.

Способ может включать нагревание и/или охлаждение, или циклическое изменение температуры растворителя и/или смеси так, как известно в области кристаллизации и перекристаллизации. В различных вариантах осуществления форму 3 перекристаллизовывают из одного или несколько указанных выше растворителей, получая взвесь формы 3 рилапладиба в растворителе и циклически изменяя температуру, например, приблизительно от 0°C до приблизительно 40 или 50°C, например, в течение приблизительно 2-3 суток (например, 48-60 ч).

В некоторых вариантах осуществления стадию кристаллизации проводят в течение периода по меньшей мере приблизительно 12 ч, в частности, например, по меньшей мере приблизительно 15, 24, 48, 60 или 72 ч (включая приблизительно 12, 15, 24, 48, 60 и 72 ч).

Стадию (c) выделения кристаллизуемого рилапладиба можно проводить общепринятыми способами, такими как фильтрация.

Сушку выделяемого вещества можно проводить общепринятыми способами, такими как вакуумная сушка с нагреванием или без.

Настоящее изобретение относится к комбинациям вариантов осуществления указанного выше способа.

Рилапладиб представляет собой ингибитор фермента липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) и поэтому ожидают, что он пригоден для терапии. Таким образом, в одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу ингибирования Lp-PLA<sub>2</sub> у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества формы 3 рилапладиба. Таким образом, в дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к форме 3 рилапладиба для применения в терапии. Заболевания или нарушения, при которых можно использовать форму 3 рилапладиба, включают заболевания или нарушения, описанные в WO 02/30904A1, WO 08/140449, WO 2008/141176, WO 2012/080497, WO 2012/037782, WO 2012/075917, WO 2012/076435 или в публикациях патентных заявок США № US 2008/0279846 (опубликованной 13 ноября 2008 г.), US 2010/0239565 (опубликованной 23 сентября 2010 г.) или US2008/0280829 (опубликованной 13 ноября 2008 г.), которые все полностью включены в настоящий документ в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления форму 3 рилапладиба используют для лечения заболеваний или нарушений, выбранных из атеросклероза, диабета, гипертензии, стенокардии, ревматоидного артрита, инсульта, воспалительных состояний головного мозга, таких как болезнь Альцгеймера, инфаркта миокарда, ишемии, реперфузионного повреждения, сепсиса, острого воспаления, хронического воспаления, псориаза, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, сосудистой деменции, рассеянного склероза и кожных язв.

Таким образом, изобретение включает способ лечения у нуждающегося в этом субъекта нарушения или заболевания, опосредуемых Lp-PLA<sub>2</sub>, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества формы 3 рилапладиба или ее композиции.

В некоторых вариантах осуществления нарушение или заболевание, опосредуемые Lp-PLA<sub>2</sub>, выбраны из атеросклероза, диабета, гипертензии, стенокардии, ревматоидного артрита, инсульта, воспалительных состояний головного мозга, таких как болезнь Альцгеймера, инфаркта миокарда, ишемии, реперфузионного повреждения, сепсиса, острого воспаления, хронического воспаления, псориаза, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, сосудистой деменции, рассеянного склероза и кожных язв. В конкретных вариантах осуществления нарушение или заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления способов введения по настоящему документу, субъект представляет собой млекопитающего, например человека.

Способы введения включают введение эффективного количества формы 3 рилапладиба (включая фармацевтическую композицию, содержащую форму 3 рилапладиба) в различные моменты времени в течение курса терапии. Форму 3 рилапладиба можно вводить при комбинированном лечении с одним или несколькими другими фармацевтически активными средствами в виде отдельного введения фармацевтически активных средств и/или введения по меньшей мере с одним другим фармацевтически активным средством в виде комбинированной лекарственной формы. Способы по изобретению включают все известные терапевтические схемы лечения.

Как используют в настоящем документе, "лечение" и т.п. включает профилактику и относится к улучшению состояния или смягчению указанного состояния, устранению или снижению одного или нескольких симптомов состояния, задержку или устранение начала или прогрессирования состояния и предотвращение или задержку повторения состояния у ранее пораженного или диагностированного субъекта. Как правило, профилактику (предотвращение или задержка возникновения состояния) проводят посредством введения лекарственного средства тем же или сходным способом как это делают для субъекта с развившимся заболеванием или состоянием.

"Эффективное количество" означает такое количество лекарственного вещества (т.е. формы 3 рилапладиба, необязательно в комбинации с другими фармацевтическими средствами, включая другие формы рилапладиба), которое вызывает у субъекта желаемый биологический или медицинский ответ, который желателен, например, для исследования или клинициста. Такой ответ включает ослабление симптомов подвергаемого лечению состояния, улучшение состояния или облегчение указанного состояния, устранение или снижение одного или нескольких симптомов состояния, задержку или устранение начала или прогрессирования состояния, предотвращение или задержку повторения состояния у ранее пораженного или диагностированного субъекта и/или предотвращение или задержку возникновения состояния, подвергаемого лечению.

Один из вариантов осуществления изобретения включает введение формы 3 рилапладиба или содержащей ее фармацевтической композиции при комбинированном лечении.

Один из вариантов осуществления изобретения включает введение формы 3 рилапладиба или содержащей ее фармацевтической композиции при комбинированном лечении с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими средствами для лечения указанных выше заболеваний или нарушений. Такие дополнительные средства включают любые из средств, описываемых в настоящем документе.

Определенные варианты осуществления изобретения включают введение формы 3 рилапладиба или содержащей ее фармацевтической композиции при комбинированном лечении с одним или несколькими дополнительными средствами, выбранными из антигиперлипидемических, антиатеросклеротических, противодиабетических, антистенокардитических, противовоспалительных или антигипертензивных средств или средств для снижения Lp(a). Примеры указанного выше включают ингибиторы синтеза холестерина, такие как статины, антиоксиданты, такие как пробукол, инсулиновые сенситизаторы, антагонисты кальциевых каналов, противовоспалительные лекарственные средства, такие как NSAID и ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub>. Примеры средств для снижения Lp(a) включают аминофосфонаты, описанные в WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 и WO 98/28312 (Symphar SA and SmithKline Beecham). Статины включают аторвастатин, симвастатин, правастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин и розувастатин. Примеры противодиабетических средств и инсулиновые сенситизаторы включают активаторы PPAR-гамма, например, GI262570 (GlaxoSmithKline) и класс глитазоновых соединений, таких как розиглитазон (авандия (AVANDIA), GlaxoSmithKline), троглитазон и пиоглитазон. Примеры ингибиторов Lp-PLA<sub>2</sub> включают ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub>, описанные в указанных выше WO 02/30904, WO 08/140449, WO 2008/141176, WO 2012/080497, WO 2012/037782, WO 2012/075917, WO 2012/076435, US 2008/0279846, US2010/0239565 и US2008/0280829; другие дополнительные средства, которые можно использовать при комбинированном лечении с формой 3 рилапладиба, представляют собой любые из средств, описанных в любых из этих публикаций для комбинированного использования с ингибитором Lp-PLA<sub>2</sub>.

Определенные варианты осуществления изобретения включают введение формы 3 рилапладиба или содержащей ее фармацевтической композиции при комбинированном лечении с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения болезни Альцгеймера, включающими средства, выбранные из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, антагонистов рецепторов NMDA и их сочетания. Конкретные примеры таких средств включают такрин, донепезил (например, арицепт (ARICEPT)), ривастигмин (например, экселон (EXELON) и пластырь с экселоном), галантамин (например, разадин (RAZADYNE)) и мемантин (например, акатинол (AKATINOL), аксура (AXURA), эбикса (EBIXA)/абикса (ABIXA), мемокс (MEMOX) и наменда (NAMENDA)).

Определенные варианты осуществления изобретения включают введение формы 3 рилапладиба или содержащей ее фармацевтической композиции при комбинированном лечении с одной или несколькими другими формами рилапладиба для любого из применений формы 3 рилапладиба, описываемого в настоящем документе.

Комбинированное лечение включает совместное введение формы 3 рилапладиба и указанного дру-

го фармацевтического средства, последовательное введение формы 3 рилапладиба и другого фармацевтического средства, введение композиции, содержащей форму 3 рилапладиба и другое фармацевтическое средство, или одномоментное введение отдельных композиций, содержащих форму 3 рилапладиба и другое фармацевтическое средство.

При комбинировании в одном составе следует понимать, что два (или более) фармацевтических соединения должны быть стабильны и совместимы друг с другом и с другими компонентами состава и их можно формулировать вместе для введения. При формулировании отдельно их можно предоставлять в любом подходящем составе таким образом, как это известно для таких соединений в данной области.

Когда рилапладиб формы 3 используют в комбинации со вторым терапевтическим средством, доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда соединение используют при монотерапии. Специалисты в данной области легко определяют подходящие дозы.

Изобретение включает применение формы 3 рилапладиба для получения фармацевтической композиции для лечения указанных выше заболеваний или нарушений у нуждающегося в этом субъекта, где композиция содержит форму 3 рилапладиба и фармацевтически приемлемый носитель (например, в виде смеси).

Кроме того, изобретение включает применение формы 3 рилапладиба в качестве активного терапевтического вещества, в частности при лечении одного или нескольких из указанных выше заболеваний или нарушений.

В другом аспекте изобретение включает применение формы 3 рилапладиба в производстве лекарственного средства для применения при лечении одного или нескольких из указанных выше заболеваний или нарушений.

Форму 3 рилапладиба (включая ее фармацевтические композиции) можно вводить посредством глазного, перорального, назального, трансдермального, локального с окклюзией или без, внутривенного (посредством болюсной инъекции и инфузии) или инъекционного (интраперитонеально, подкожно, внутримышечно, внутрь опухоли или парентерально) маршрутов.

"Фармацевтически приемлемый носитель" означает любое одно или несколько соединений и/или композиций, которые обладают достаточной чистотой и качеством для применения в составе лекарственного вещества, которое соответствующим образом вводят человеку, которое не дает побочных реакций и которое используют в качестве носителя для лекарственного вещества (например, формы 3 рилапладиба).

Изобретение дополнительно включает способ получения фармацевтической композиции, включающий комбинирование (например, смешивание) формы 3 рилапладиба и фармацевтически приемлемого носителя; и включает фармацевтические композиции получаемые таким способом, который включает общепринятые фармацевтические способы. Например, форму 3 рилапладиба до помещения в состав можно подвергать nanoизмельчению. Форму 3 рилапладиба также можно получать посредством толчения, тонкого измельчения или другими известными в данной области способами уменьшения размера частиц. Такие способы в качестве неограничивающих примеров включают способы, описанные в патентах США № 4826689, 5145684, 5298262, 5302401, 5336507, 5340564, 5346702, 5352459, 5354560, 5384124, 5429824, 5503723, 5510118, 5518187, 5518738, 5534270, 5536508, 5552160, 5560931, 5560932, 5565188, 5569448, 5571536, 5573783, 5580579, 5585108, 5587143, 5591456, 5622938, 5662883, 5665331, 5718919, 5747001, заявках PCT WO 93/25190, WO 96/24336 и WO 98/35666, каждые из которых включены в настоящий документ в качестве ссылки. Фармацевтические композиции по изобретению можно получать с использованием технологий и способами, известными специалистам в данной области. Некоторые из способов, широко используемых в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), полные указания из которой включены в настоящий документ в качестве ссылки. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и фармацевтических композиций, пригодных для использования по настоящему изобретению, включают носители и композиции, описанные в указанных выше WO 02/30904A1, WO 2008/141176, WO 08/140449, WO 2012/080497, WO 2012/037782, WO 2012/075917, WO 2012/076435, US 2008/027984 6, US2010/0239565 и US2008/0280829.

Фармацевтические композиции по изобретению включают глазную, пероральную, назальную, трансдермальную, местную с окклюзией или без, внутривенную (болюсную и инфузионную) и инъекционную (интраперитонеальную, подкожную, внутримышечную, внутреопухолевую или парентеральную). Композиция может находиться в единице дозирования, такой как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, липосома, ионообменная смола, стерильный глазной раствор или глазное средство доставки (такое как контактная линза и т.п., облегчающие немедленное высвобождение, регулируемое во времени высвобождение или длительное высвобождение), парентеральный раствор или суспензия, дозированные аэрозоль или жидкий спрей, капля, ампула, автоматическое инъецирующее устройство, суппозиторий или местный раствор, мазь, трансдермальный пластырь или другой трансдермальный носитель; для глазного, перорального, интраназального, сублингвального, парентерального, местного, ректального введения или введения посредством ингаляции или вдывания.

Композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, каплеты, капсулы (где каждая включает составы с немедленным высвобождением).

дением, регулируемым во времени высвобождением, и длительным высвобождением), гранулы и порошки; и жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры, эмульсии и суспензии. Формы, пригодные для глазного введения, включают стерильные растворы или глазные средства доставки. Формы, пригодные для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию по изобретению, содержит эффективное количество лекарственного вещества (формы 3 рилапладиба и необязательно, одно или несколько других фармацевтически активных средств, например, как описано в настоящем документе), обязательное для обеспечения терапевтического и/или профилактического действия.

В некоторых вариантах осуществления вводимая композиция находится в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка или капсула. Каждая единица дозирования для перорального введения может содержать, например, приблизительно от 1 до приблизительно 500 мг (например, приблизительно 250 мг) (а для парентерального введения приблизительно от 0,1 до приблизительно 25 мг) формы 3 рилапладиба. Суточный режим дозирования для взрослого пациента может составлять, например, пероральную дозу приблизительно от 1 до приблизительно 1000 мг, например, пероральную дозу приблизительно от 1 до приблизительно 500 мг, например, приблизительно 250 мг, или внутривенную, подкожную или внутримышечную дозу приблизительно от 0,1 мг до приблизительно 100 мг, например, приблизительно от 0,1 до приблизительно 25 мг, формы 3 рилапладиба, где соединение вводят от 1 до 4 раз в сутки. Подходящее соединение вводят в течение периода непрерывного лечения, например, в течение недели или более. Следует понимать, что в указанных выше дозах "приблизительно" включает конкретно указанные дозы.

Дозы могут варьировать в зависимости от факторов, свойственных конкретному пациенту, подвергнутому лечению (например, от возраста, массы, питания и времени введения), тяжести состояния, подвергнутого лечению, применяемого соединения(ий), способа введения и эффективности препарата.

Пероральную композицию предпочтительно формулируют с фармацевтически приемлемым носителем в виде гомогенной композиции, где лекарственное вещество (форму 3 рилапладиба и любое другое необязательное фармацевтически активное средство) диспергируют равномерно по всей смеси, которую можно легко подразделить на единицы дозирования, содержащие равные количества лекарственного вещества. Фармацевтически приемлемый носитель может содержать одно или несколько соединений, известных в данной области для пероральных фармацевтических лекарственных форм, например, крахмал, включая сахара (например, природные сахара, например, глюкоза и бета-лактоза), кукурузные подсластители, разбавители (например, воду), гранулирующие средства, смазочные средства, способствующие скольжению средства, связывающие средства, дезинтегрирующие средства, желатин, метилцеллюлозу, агар, бентонит, эксципиенты (например, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и сироп), общепринятые таблетирующие ингредиенты (например, кукурузный крахмал, лактозу, сахарозу, сорбит, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния, дифосфат кальция и любую из ряда камедей включая природные и синтетические камеди (например, гуммиарабик и трагакант).

Таблетки и капсулы представляют собой преимущественную пероральную стандартную лекарственную форму. Таблетки можно стандартными способами покрывать сахаром или пленкой. Таблетки также можно покрывать или иным образом составлять с обеспечением пролонгированного терапевтического действия, терапевтического действия с контролируемым высвобождением. Лекарственная форма может содержать компонент внутренней дозы и внешней дозы, где внешний компонент находится в форме оболочки внутреннего компонента. Два компонента можно дополнительно разделять слоем, сопротивляющимся разрушению в желудке (таким как растворяющийся в кишечнике слой) и обеспечивает прохождение ненарушенного внутреннего компонента в двенадцатиперстную кишку, или слоем, который задерживает или продлевает высвобождение. Можно использовать множество растворимых в кишечнике и нерастворимых в кишечнике слоев или покрывающих веществ (таких как полимерные кислоты, шеллак, ацетиловый спирт и ацетат целлюлозы или их сочетания).

В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку. Подходящие добавки в такой таблетке могут включать разбавители (также известные специалистами в данной области как наполнители), такие как микрокристаллическая целлюлоза, маннит, лактоза (например, безводная лактоза, моногидрат лактозы и их смеси), карбонат кальция, карбонат магния, дифосфат кальция или их смеси; связывающие средства, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (также известная как гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал или гуммиарабик или их смеси; дезинтегранты, такие как микрокристаллическая целлюлоза (например, в виде разбавителя и дезинтегранта), сшитый поливинилпирролидон, крахмалгликолят натрия, кроскармеллоза натрия или их смеси; смазочные средства, такие как стеарат магния или стеариновая кислота, способствующие скольжению средства или добавки для повышения текучести, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк или крахмал, и стабилизаторы, такие как полоксамер, обезвоженный аморфный диоксид кремния, красящие средства, ароматизаторы и т.д. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит разбавитель, связывающее средство, смазочное средство и дезинтегрант, например, лактозу в качестве разбавителя, связывающее средство (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), стеарат магния в качестве смазочного средства, кроскармеллозу натрия в качестве дезинтегран-

та и микрокристаллическую целлюлозу в качестве разбавителя и/или дезинтегрант. Таблетку необязательно можно покрывать, например, одним или несколькими из пленочных, защитных или растворяющихся в кишечнике покрытий.

Разбавитель может присутствовать в диапазоне 10-80% от массы сердцевинки таблетки. Смазочное средство может присутствовать в диапазоне 0,25-2% от массы сердцевинки. Дезинтегрант может присутствовать в диапазоне 1-10% от массы сердцевинки. Микрокристаллическая целлюлоза, если присутствует, может присутствовать в диапазоне 10-80% от массы сердцевинки.

В некоторых вариантах осуществления сердцевинка таблетки содержит микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, гипромеллозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления таблетку покрывают пленочным покрытием, например, содержащим подходящий полимер, пластификатор и необязательный краситель, таким как ряд покрытий опадрай (OPADRY). В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит гипромеллозу, полиэтиленгликоль (например, PEG400) и диоксид титана, например, опадрай OY-S-28876.

Для глазного введения фармацевтическая композиция предпочтительно находится в форме глазной композиции. Глазные композиции подходящим образом формулируют в виде составов глазных капель и помещают в подходящие контейнеры для облегчения введения в глаза, например, в капельницу, оснащенную подходящей пипеткой. Предпочтительно, композиции являются стерильными и на водной основе с использованием очищенной воды. В дополнение к форме 3 рилапладоба, глазная композиция может содержать одно или несколько из: а) поверхностно-активного вещества; б) загустителя; с) антиоксиданта; d) других эксципиентов, таких как спирт, средство придания изотоничности, буфер, консервант и/или регулирующее pH средство. pH глазной композиции желателен находится в диапазоне от 4 до 8. Глазные композиции также подходящим образом формулируют в виде мазей.

Без дополнительного описания полагают, что специалист в данной области с использованием предыдущего описания может использовать настоящее изобретение в его полном размере. Таким образом, приводимые ниже примеры следует рассматривать только как иллюстративные и никоим образом не ограничивающие объем настоящего изобретения.

В приводимых ниже примерах на всем протяжении этого описания используют сокращения. Если не указано иначе, приводимые ниже сокращения определяют так, как указано:

ATR	затухающее общее отражение
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
cGMP	действующая надлежущая клиническая производственная практика
DEGDME	диэтиленгликоль
DiMAC	диметилацетамид
DMA	диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
DSC	дифференциальная сканирующая калориметрия
EtOAc	этилацетат
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	изопропиловый спирт
IPE	простой изопропиловый эфир
iPrOAc	изопропилацетат
IR	Инфракрасный
MDC	дихлорметан
MeCN	ацетонитрил
MEK	метилэтилкетон
MeOAc	метилацетат
MeOH	метанол
MIBK	метилизобутилкетон

MS (EI)	масс-спектрометрия (ионизация электронами)
NMP	метилпирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PEG	полиэтиленгликоль
TBME	простой трет-бутилметилловый эфир
TBTU	(тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-триметилюрния)
TFA	трифторуксусная кислота
TG	термогравиметрия
THF	тетрагидрофуран
XRPD	рентгеновская порошковая дифракция

Другие сокращения, используемые в настоящем документе, имеют их обычные значения.

Пример 1. Сравнительный - получение формы 1 рилапладиба.

(a) Получение рилапладиба для cGMP (действующей надлежащей клинической производственной практики).

Для получения [2-(2,3-дифторбензилтио)-4-оксо-4Н-хинолин-1-ил]уксусной кислоты и N-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-4-(4-трифторметилфенил)бензиламина см., например, WO 02/30904.

[2-(2,3-Дифторбензилтио)-4-оксо-4Н-хинолин-1-ил]уксусную кислоту (54,0 г, 0,15 моль), N-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-4-(4-трифторметилфенил)бензиламин (58,6 г, 0,15 моль, 1,0 экв.) и дихлорметан (MDC) (900 мл) помещали в 3-л круглодонную колбу с перемешиванием в атмосфере азота. Добавляли триэтиламин (56,4 мл, 41,0 г, 0,4 моль, 2,7 экв.) и TBTU (тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-триметилюрния) (52,7 г, 0,16 моль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Приблизительно через 15 мин получали красный раствор. Приблизительно через 2 ч смесь гасили добавлением 2 М водной HCl (500 мл) и оставляли перемешиваться в течение 10 мин. Медленно добавляли 2 М водный NaOH (600 мл) с охлаждением в водяной бане. Органический слой разделяли и отмывали водой (500 мл) (разделение проходило медленно). Раствор MDC сушили над сульфатом натрия (100 г), фильтровали и остаток промывали MDC (100 мл). Проводили выпаривание и получали красное масло (130 г). Его растворяли в этилацетате (500 мл) и фильтровали в 2-л круглодонную колбу. Добавляли гептан (500 мл) и смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при комнатной температуре. Через 1 ч при 0-5°C продукт фильтровали и остаток промывали MDC (100 мл). Проводили разделение и получали красное масло (130 г). Его растворяли в этилацетате (500 мл) и фильтровали в 2-л круглодонную колбу. Добавляли гептан (500 мл) и смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при комнатной температуре. Через 1 ч при 0-5°C продукт фильтровали и промывали гептаном (100 мл). Проводили сушку в вакуумной печи при 35°C в течение ночи и получали бледно-розовое твердое вещество (89 г, 81%). ВЭЖХ продемонстрировала 98,46% рилапладиба; общее содержание примесей 1,54%; наибольшую примесь 0,47% (колонка: 50×2,1 мм XTerra MS C18 3,5 мкм, температура колонки: 40°C, элюент А: 0,1% об./об. TFA (трифторуксусная кислота) в H<sub>2</sub>O, элюент В: 0,1% об./об. TFA в MeCN, скорость потока: 0,25 мл·мин<sup>-1</sup>, градиент: 15-40% В на 15 мин; 20 мин и 40% В, 40-90% В на 15 мин, 90-15% В на 1 мин; 9 мин повторное уравнивание, препарат образца: ~0,3 мг в 1,0 мл MeCN + 1,0 мл H<sub>2</sub>O, объем впрыска: 10 мкл, детекция: УФ при 254 нм).

(b) Перекристаллизация рилапладиба, полученного в (a) выше, до cGMP.

Рилапладиб после стадии (a) (85 г) растворяли в этилацетате (375 мл) с нагреванием и раствор фильтровали с использованием воронки Бюхнера. Раствор помещали в 2 л колбу и прополаскивали этилацетатом (50 мл). Добавляли гептан (425 мл) и смесь нагревали до 70°C. Если не получали прозрачный раствор добавляли дополнительный этилацетат (75 мл, затем 100 мл) до получения раствора. Раствор охлаждали до 40°C и добавляли кристаллы-затравку (рилапладиб, полученный на стадии (a) выше, 100 мг). Смеси позволяли охлаждаться до комнатной температуры в течение приблизительно 1 ч, затем перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Продукт фильтровали, промывали этилацетатом:гептаном 1:1 (100 мл) и сушили в течение ночи в вакуумной печи при 40°C. <sup>1</sup>H ЯМР продемонстрировал определенный остаток гептана; ВЭЖХ продемонстрировала 99,23% рилапладиба; общее содержание примесей 0,77%; наибольшую примесь 0,26% (условия ВЭЖХ такие же, как на стадии (a)). После сушки в течение дополнительной ночи ЯМР продемонстрировал фактическое отсутствие гептана. Продукт рилапладиб (76,2 г, 90%) анализировали и выявили, что он соответствует форме 1 рилапладиба.

(c) Получение рилапладиба по cGMP.

[2-(2,3-Дифторбензилтио)-4-оксо-4Н-хинолин-1-ил]уксусную кислоту (70,0 г, 0,193 моль), N-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-4-(4-трифторметилфенил)бензиламин (76,0 г, 0,193 моль) и дихлорметан (MDC) (1,15 л) помещали в 3-л круглодонную колбу с перемешиванием в атмосфере азота. Добавляли

триэтиламин (72,9 мл, 52,9 г, 0,523 моль, 2,7 экв.) и ТВТУ (68,4 г, 0,213 моль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Одну каплю реакционной смеси растворяли в 5 мл метанола и анализировали посредством ВЭЖХ, продемонстрировавшей 71% рилапладиба (колонка - симметричная C8, 5 мкм, 3,9×150 мм; поток - 1 мл/мин; температура окружающей среды; длина волны - 254 нм; градиент - 90% 0,1% TFA в воде, 10% ацетонитрил линейно изменяющийся до 90% ацетонитрил в течение 10 мин, удерживаемый в течение 8 мин и линейно изменяемый обратно до 10% ацетонитрила). Смесь гасили добавлением 2 М соляной кислоты (500 мл) и оставляли перемешиваться в течение получаса. Медленно добавляли 2 М водный NaOH (600 мл) с охлаждением на водяной бане. Органический слой разделяли и промывали водой (500 мл). Раствор MDC сушили над сульфатом натрия (100 г), фильтровали и остаток промывали MDC (100 мл). Проводили выпаривание и получали оранжевое масло (190 г). Его растворяли в этилацетате (650 мл) и фильтровали в 2 л, 3-горлую круглодонную колбу. Добавляли гептан (650 мл) с последующим добавлением кристаллов-затравки рилапладиба (100 мг, полученных в соответствии со стадией (b) выше). Через 1 ч при 20-25°C и 1 ч при 0-5°C продукт фильтровали и промывали этилацетатом:гептаном 1:1 (100 мл). Проводили сушку в течение ночи в вакуумной печи (18 ч) при 40°C с получением рилапладиба в виде бежевого твердого вещества (100,0 г, 70%).

(d) Очистка и перекристаллизация рилапладиба после (c).

45 г рилапладиба после стадии (c) очищали посредством хроматографии на силикагеле в партиях по 25 и 20 г. Каждую помещали в колонку с 250 г силикагеля с использованием 5% метанола в MDC (3 л каждую). Фракции продукта комбинировали и выпаривали досуха. Желтую пену растворяли в этилацетате (200 мл), фильтровали в 1 л 3-горлую круглодонную колбу и промывали этилацетатом (100 мл). Раствор нагревали до 50°C и добавляли гептан (200 мл). При 40°C добавляли кристаллы-затравку рилапладиба (100 мг) и взвесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды и 2 ч при 0-5°C. Продукт фильтровали, промывали гептаном (50 мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C. Это приводило к рилапладибу в виде грязно-белого твердого вещества (36,7 г, 82%). ВЭЖХ продемонстрировала 98,94% рилапладиба; 1,06% примесей; наибольшую примесь 0,21% (условия ВЭЖХ как на стадии (a)). ЯМР продемонстрировала отсутствие растворителя.

Продукт охарактеризовывали несколькими способами и определили, что он находится в форме, названной форма 1 рилапладиба. Ее представляет дифрактограмма XRPD, как представлено на фиг. 3, спектр Рамана, как представлено на фиг. 4 и температура плавления в капилляре 116-118°C. Кроме того, она демонстрирует эндотермичность DSC 110°C и потерю массы при TG (термогравиметрии) 0,04% и характеризуется динамической сорбцией паров как негигроскопичный, кристаллический ангидрид.

Ниже приведены подробности об устройстве/получении XRPD. Порошковые дифрактограммы получали с использованием рентгеновского порошкового дифрактометра Bruker D8 Advance, сконфигурированного с медным анодом (40 кВ, 40 мА), переменной дифракционной щелью, первичной и вторичной щелями Соллера и

позиционным детектором. Данные получали в диапазоне 2-35° 2 $\theta$  (медная трубка К-альфа радиация) с использованием размера шага 0,0145° 2 $\theta$  (время на шаг: 1 с). Образцы (немного измельченные) помещали в заполняемые сверху стаканы, которые вращали в течение получения данных.

Дифрактограмма XRPD представлена на фиг. 3 и характерна для формы 1 рилапладиба. Для идентификации формы 1 особенно пригодны следующие пики: 5,5, 5,9, 8,8, 10,9, 11,5, 11,8, 12,3, 14,5, 15,7, 16,6, 17,4, 18,2, 18,5, 20,4, 22,0, 23,3 и 24,2° ( $\pm 0,1^\circ$  соответственно); особенно пригодными могут являться пики 5,5, 8,8, 10,9, 14,5 и 18,2° ( $\pm 0,1^\circ$  соответственно). Как будет понятно специалистам в данной области, эти пики не представляют собой исчерпывающий список пиков, демонстрируемых формой 1 рилапладиба. Кроме того, хотя указанные выше пики могут быть для идентификации форма 1, идентификацию неизвестного образца рилапладиба предпочтительно проводят посредством сравнения полной XRPD с XRPD на фиг. 3, как описано в настоящем документе выше.

Данные для спектра Рамана получали на спектрометре Фурье-Рамана Nicolet 960 E.S.P. с использованием возбуждения при 1064 нм возбуждение при мощности 400 мВт. Разрешение сканирования составляло 4 см<sup>-1</sup>. Характерные подробности описаны выше в настоящем документе.

Спектр Рамана представлен на фиг. 4 и характерен для формы 1 рилапладиба. Полосы, которые могут быть пригодны для идентификации формы 1, включают положения полос на 86, 112, 158, 181, 263, 519, 528, 615, 629, 694, 739, 746, 764, 777, 808, 822, 1036, 1164, 1180, 1290, 1344, 1471, 1526, 1576, 1613, 1619, 2928, 2955, 3064 и 3080 см<sup>-1</sup> ( $\pm 1$  см<sup>-1</sup> соответственно); особенно показательными могут являться положения полос на 86, 112, 263, 746, 1164, 1344, 1619, 3064 и 3080 см<sup>-1</sup> ( $\pm 1$  см<sup>-1</sup> соответственно). Положения значимых пиков, округленные до ближайшего целого волнового числа, включают 3064, 2955, 1619, 1576, 1526, 1344, 1290, 1180, 808, 112 и 86 см<sup>-1</sup>. Эти полосы,  $\pm 1$  см<sup>-1</sup>, соответственно, могут быть полезны для идентификации формы 1. Как будет понятно специалистам в данной области, эти полосы не представляют исчерпывающего списка пиков, демонстрируемых формой 1 рилапладиб. Кроме того, хотя указанные выше полосы могут быть полезными для идентификации формы 1, как описано выше, идентификацию неизвестного образца рилапладиба предпочтительно проводят посредством сравнения всего спектра Рамана со спектром Рамана на фиг. 4.

Пример 2. Сравнительный - получение формы 2 рилапладоба.

Форму 1 рилапладоба перекристаллизовывали посредством медленного выпаривания из толуола. 500 мг формы 1 рилапладоба, полученной в соответствии с примером 1(d) растворяли в толуоле (5-10 объемов) с нагреванием. Раствору позволяли выпариваться в течение выходных. Твердые вещества выделяли и определяли свойства. Полученные твердые вещества рилапладоба обеспечивали спектр Рамана и дифрактограмму XRPD, отличные от спектров в примере 1(d), и их обозначили формой 2 рилапладоба. Как указано выше, форма 2 менее хорошо определена по сравнению с формой 1 и, несмотря на то что они являются в целом сходными и явно близкими, характеристики твердого состояния "формы 2" могут варьировать в зависимости от состава растворителя.

Этот препарат рилапладоба обеспечивал спектр Рамана, представленный фиг. 6, дифрактограмму XRPD, представленную фиг. 5, и точку плавления в капилляре 114-116°C. Кроме того, продукт демонстрировал эндотермичность DSC 109°C и потерю массы при термогравиметрии 1,7%. При ЯМР выявили 3,4% толуола.

Спектр XRPD этого образца формы 2 рилапладоба представлен на фиг. 5. Спектр Рамана этого образца формы 2 рилапладоба представлен на фиг. 6. Подробности об устройствах/получении спектров XRPD и Рамана были такими же, как в примере 1. Положения значимых пиков в спектре Рамана, округленные до ближайшего целого волнового числа, включают 3063, 2947, 1612, 1576, 1528, 1343, 1290, 1180, 1164, 806, 112 и 80 см<sup>-1</sup>. Эти полосы, ±1 см<sup>-1</sup>, соответственно, могут быть полезными для идентификации формы 2. Однако идентификацию неизвестного образца рилапладоба предпочтительно проводят посредством сравнения полного спектра со спектрами на фиг. 5 или 6, соответственно, как описано выше в настоящем документе.

Пример 3. Получение формы 3 рилапладоба и других форм.

В реакционные мини-пробирки (2 на каждый используемый растворитель), добавляли приблизительно 1 мл растворителя. Используемыми растворителями были ацетонитрил, THF (тетрагидрофуран), этилацетат, толуол, гептан, ацетон и водный этанол. Добавляли рилапладоб формы 1, полученный в соответствии с примером 1(d), и перемешивали при 10°C до формирования взвеси (в случае водного этанола, двухфазной смеси, формируемой с гелеподобным нижним слоем). Смеси перемешивали в течение ночи при 10°C, затем температуру поднимали до 30°C, вызывая растворение кристаллов, сформировавшихся в растворителях, отличных от водного этанола. Затем смеси охлаждали до 10°C, что приводило к перекристаллизации твердых веществ.

Для одного из наборов пробирок (A) (1 на каждый используемый растворитель), твердые вещества выделяли после дополнительного выдерживания в течение 3 ч при 10°C. Во второй набор (B) пробирок вводили кристаллы-затравку из набора 1 и выдерживали при 10°C в течение выходных (приблизительно 3 суток).

Твердые вещества выделяли и выявляли, что они демонстрируют следующие температуры плавления (капиллярная трубка) и начала эндотермичности при DSC:

		1-ый набор (A)		2-ой набор (B)	
Растворитель		Температура плавления°C	DSC°C	Температура плавления°C	DSC°C
Ацетонитрил	A1:	179,9	170	B1:	180,9-182,2 170
THF	A2:	112,3-121,8	103	B2:	2 плавления: 113,8-120,6; 175,3-176,6 104; 161
Этилацетат	A3:	2 плавления: 112,1-118,9; 176,5-179,9	110; 175	B3:	174,5-177,3 171
Толуол	A4:	115,5	104	B4:	173,9-178,3 100; 170
Гептан	A5:	112,5-122,2	105; 160	B5:	116,4-126,6 108; 162
Ацетон	A6:	178,2-179,5	171	B6:	173,3-176,6 172

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции вещества из 1-го набора кристаллизуемого ацетонитрилом продукта (A1) представлена на фиг. 1 и характерна для рилапладоба формы 3. Особенно пригодными для идентификации формы 3 являются следующие пики: дифракционные углы (2 θ) в положениях 6,2, 7,6, 9,1, 11,2, 11,7, 12,4, 13,1, 14,0, 14,3, 14,9, 15,3, 16,5, 16,8, 17,5, 17,8, 18,5, 18,9, 19,3, 20,0, 20,6, 21,1 и 22,1° (±0,1° соответственно); особенно пригодными могут быть дифракционные углы (2

тэта) в положениях 6,2, 7,6, 9,1, 11,2 и 14,3° ( $\pm 0,1^\circ$  соответственно). Специалистам в данной области понятно, что эти пики не представляют исчерпывающего списка пиков, демонстрируемых рилапладибом формы 3. Кроме того, хотя указанные выше пики могут быть полезными для идентификации формы 3, идентификацию неизвестного образца рилапладиба предпочтительно проводят посредством сравнения всей дифрактограммы XRPD с дифрактограммой на фиг. 1, как описано в настоящем документе выше. Фиг. 1 не указывает на наличие формы 1 или формы 2 рилапладиба, учитывая возможность выявления в форме 3 приблизительно 2% каждой формы.

Спектр Рамана вещества из 1-го набора кристаллизуемого ацетонитрилом продукта (A1) представлен на фиг. 2 и характерен для рилапладиба формы 3. Особенно пригодными для идентификации формы 3 являются следующие полосы: полосы в положениях 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952 и 3075  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ , соответственно) (например, полосы в положениях 103, 808, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2952 и 3075  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ , соответственно)). Особенно характерными могут являться полосы в положениях 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623 и 3075  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ , соответственно). Специалистам в данной области понятно, что эти полосы не представляют исчерпывающего списка полос, демонстрируемых рилапладибом формы 3. Кроме того, хотя указанные выше полосы могут быть полезными для идентификации формы 3, как описано выше, идентификацию неизвестного образца рилапладиба предпочтительно проводят посредством сравнения всего спектра Рамана со спектром Рамана на фиг. 2.

Ниже обобщен анализ XRPD и Рамана других выделенных твердых веществ.

(A2) - спектр Рамана и дифрактограмма XRPD являлись сходными со спектром Рамана и дифрактограммой XRPD из примера 2.

(A3) - спектр Рамана был сходен со скомбинированными спектрами Рамана из примеров 1(d) и 2.

(A4) - спектр Рамана и дифрактограмма XRPD являлись сходными со спектром Рамана и дифрактограммой XRPD из примера 2.

(A5) - спектр Рамана и дифрактограмма XRPD соответствовали спектрам Рамана и XRPD из примера 1(d).

(A6) - спектр Рамана и дифрактограмма XRPD соответствовали спектрам Рамана и XRPD из (A1).

(B1) - спектр Рамана и дифрактограмма XRPD соответствовали спектрам Рамана и XRPD из (A1).

(B2) - спектр Рамана и дифрактограмма XRPD являлись сходными со спектром Рамана и дифрактограммой XRPD из примера 2.

(B3) - спектр Рамана и дифрактограмма XRPD соответствовали спектрам Рамана и XRPD из (A1).

(B4) - спектр Рамана указывал на смесь форм. XRPD являлась сходной со скомбинированными XRPD из (A1) и примера 2.

(B5) - спектр Рамана являлся сходным со скомбинированными спектрами Рамана из примеров 1 (d) и 2. XRPD соответствовала XRPD из примера 1(d).

(B6) - спектр Рамана и дифрактограмма XRPD соответствовали спектру Рамана и дифрактограмме XRPD из (A1).

Подробности об устройствах/получении дифрактограммы XRPD и спектра Рамана для продуктов из примера 3 являлись такими же, как в примере 1.

Дифрактограмма XRPD, спектр Рамана и/или температура плавления 1-го набора с кристаллизацией ацетонитрилом и ацетоном (A1 и A6) и 2-го набора с кристаллизацией ацетонитрилом, этилацетатом, толуолом и ацетоном (B1, B3, B4, B6) являются показателем присутствия рилапладиба формы 3. Там, где наблюдали 2 температуры плавления, может присутствовать смесь форм рилапладиба, содержащая форму 3. Более низкие точки плавления приблизительно 110-130°C (например, приблизительно 112-127°C) являются показателем присутствия формы 1 или другой формы (отличной от формы 3). Все образцы могли содержать форму рилапладиба, отличную от формы 3.

Пример 4. Получение рилапладиба формы 3.

Форму 1 рилапладиба суспендировали в семи растворителях, используемых в примере 3 в течение 2 суток при 50°C. Рилапладиб формы 1, полученный в соответствии с примером 1(d), добавляли в растворитель до формирования взвеси и выделяли твердые вещества. Температуры плавления в капилляре и начала эндотермической активности при DSC у выделенных кристаллических веществ являлись следующими:

Растворитель	Температура плавления <sup>°C</sup>	DSC <sup>°C</sup>
Ацетонитрил	175,1-177,8	172
ТНФ	175,7-177,7	172
Этилацетат	173,1-175,9	172
Толуол	173,4-176,8	170
Гептан	171,9-174,6	172
Ацетон	175,6-178,4	173
Водный этанол	175,9-178,6	172

Дифрактограмма XRPD и спектр Рамана выделенных кристаллических веществ соответствовали дифрактограмме XRPD и спектру Рамана, описанным в примере 3, что указывало на формирование формы 3 рилапладиба. Температура плавления выделенных веществ также была характерна для присутствия формы 3 рилапладиба.

Пример 5. Получение рилапладиба формы 3.

1 г формы 1 рилапладиба, полученной в соответствии с примером 1(d), растворяли в 5 объемах этилацетата при 50<sup>°C</sup>. Раствор начинал кристаллизоваться. Его охлаждали до 0<sup>°C</sup> и кристаллическое вещество выделяли и сушили в вакуумной печи в течение 1 ч (восстанавливали 0,87 г, точка плавления в капилляре 173,8-180,0<sup>°C</sup>, начало эндотермической активности при DSC 171<sup>°C</sup>).

Дифрактограмма XRPD и спектр Рамана выделенного кристаллического вещества соответствовали дифрактограмме XRPD и спектру Рамана, описанным в примере 3, указывая на формирование формы 3 рилапладиба. Температура плавления выделенного вещества также указывала на присутствие формы 3 рилапладиба.

Пример 6. Получение рилапладиба формы 3.

1 г формы 1 рилапладиба, полученной в соответствии с примером 1(d), растворяли в 5 мл этилацетата при 60<sup>°C</sup>. Добавляли 5 мл гептана, смесь охлаждали до 50<sup>°C</sup>, а затем вводили кристаллы-затравку с рилапладибом формы 3, кристаллизующимся из формы 1, суспендированной в ацетонитриле при 50<sup>°C</sup> в течение 2 суток. Смесь охлаждали до 0<sup>°C</sup> и кристаллическое вещество выделяли и сушили в вакуумной печи в течение 1 ч (восстанавливали 0,93 г, точка плавления в капилляре 173,8-175,1<sup>°C</sup>, начало эндотермической активности при DSC 170<sup>°C</sup>).

Дифрактограмма XRPD и спектр Рамана выделенных кристаллических веществ соответствовали дифрактограмме XRPD и спектру Рамана, описанным в примере 3, указывая на формирование формы 3 рилапладиба. Температура плавления выделенного вещества также указывала на присутствие формы 3 рилапладиба.

Пример 7. Получение рилапладиба формы 3.

1 г формы 1, полученной в соответствии с примером 1(d), растворяли в 10 мл этилацетата при 50<sup>°C</sup>. В смесь вводили кристаллы-затравку рилапладиба формы 3, кристаллизующейся из формы 1, суспендируемой в ацетонитриле при 50<sup>°C</sup> в течение 2 суток. Смесь охлаждали до 0<sup>°C</sup> и кристаллическое вещество выделяли и сушили в вакуумной печи в течение 1 ч (восстанавливали 0,85 г, точка плавления в капилляре 174,0-176,0<sup>°C</sup>, начало эндотермической активности при DSC 171<sup>°C</sup>).

Дифрактограмма XRPD и спектр Рамана выделенного кристаллического вещества соответствовали дифрактограмме XRPD и спектру Рамана, описанным в примере 3, указывая на формирование формы 3 рилапладиба. Температура плавления выделенного вещества также указывала на присутствие формы 3 рилапладиба.

Пример 8. Получение рилапладиба формы 3.

Рилапладиб формы 1, полученный в соответствии с примером 1 (d), (1 грамм) помещали в 10 мл круглодонную колбу с этилацетатом (5 мл). Смесь нагревали до 50<sup>°C</sup> с получением раствора, затем оставляли перемешиваться при 50<sup>°C</sup>. Через несколько часов смесь охлаждали до 0-5<sup>°C</sup> и перемешивали в течение одного часа. Продукт фильтровали, промывали и сушили в вакуумной печи с получением твердого белого вещества (960 мг, 94%; температура плавления в капилляре 169-170<sup>°C</sup>; начало эндотермической активности при DSC 172<sup>°C</sup>). Дифрактограмма XRPD и спектр Рамана выделенного вещества соответствовали дифрактограмме XRPD и спектру Рамана, описанным в примере 3, указывая на формирование формы 3 рилапладиба. Температура плавления выделенного продукта также указывала на присутствие формы 3 рилапладиба.

Пример 9. Получение рилапладиба формы 3.

Рилапладиб получают на основе амидной реакции связывания между соответствующим амином и кислотой (см., например, WO 02/30904) в соответствии со следующим: а) вначале кислоту нагревают с 1, 1'-карбонилдимидазолом ("CDI") в смеси МІВК и DiMAC. Добавляют амин и полученный, таким образом, рилапладиб выделяют, промывая реакционную смесь водой и водным бикарбонатом натрия, концентрируя раствор МІВК и необязательно используя кристаллизацию (необязательно используя кристал-

лы-затравку формы 3 рилапладиба); b) рилапладиб перекристаллизовывают из МІВК (можно использовать кристаллы-затравку формы 3 рилапладиба).

а) Получение рилапладиба.

[2-(2,3-Дифторбензильтио)-4-оксо-4Н-хинолин-1-ил]уксусную кислоту (15,0 г) в виде раствора в смеси диметилацетамида (DiMAC, 15 мл) и метилизобутилкетона (MIBK, 95 мл) при 60°C обрабатывают 1,1'-карбонилдимидазолом CDI (7,41 г) порционно приблизительно в течение 30 мин, а затем перемешивают в течение дополнительных 30 мин с формированием имидазолида.

N-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-4-(4-трифторметилфенил)бензиламин (16,29 г), растворенный в MIBK (30 мл), добавляют к указанному выше имидазолиду и смесь нагревают и перемешивают при 83°C до завершения реакции (2-4 ч). Затем раствор DiMAC/MIBK, содержащий неочищенный продукт реакции (N-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-[2-(2,3-дифторбензильтио)-4-оксо-4Н-хинолин-1-ил]-N-(4'-трифторметилбифенил-4-илметил)ацетамид) охлаждают (45°C), разбавляют MIBK (45 мл), промывают водой (1×60 мл), 5% мас./об. водным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×60 мл) и в завершении водой (1×60 мл). Затем раствор MIBK концентрируют приблизительно до 120 мл (88-118°C, при атмосферном давлении). Раствор охлаждают до 45°C, вводят кристаллы-затравку с формой 3 рилапладиба (15 мг) и перемешивают в течение по меньшей мере 12 ч при 45°C.

Полученную в результате взвесь охлаждают до 20°C в течение по меньшей мере 1 ч, перемешивают по меньшей мере в течение дополнительных 3 ч и отфильтровывают. Осадок на фильтре отмывают MIBK (1×30 мл) и сушат в вакууме при 50°C с выходом кристаллического рилапладиба, формы 3: 25,90 г, 85%. Чистота в ВЭЖХ 99,85% (в способе ВЭЖХ использовали следующее оборудование/условия: детекция: УФ; колонка: Phenomenex Luna C18 50×2,1 мм внутренний диаметр 5 мкм; температура: 40-60°C; скорость потока: 1-2 мл/мин; подвижная фаза: А = вода 0,05% TFA; В = ацетонитрил 0,05% TFA; градиентная элюция: от 0% В до 95% В в течение 8 мин; время уравнивания: 0,5-2 мин (в рамках программы изменения градиента); объем впрыска: 1 мкл; препарат образца: 2-3 капли в 5 мл ацетонитрила:воды 1:1).

Время удержания при ВЭЖХ: 5,0 мин (детекция при λ=254 нм).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>4</sub>-MeOH): δ 8,2-8,35 (1H, м), 7,35-7,85 (11H, м), 6,95-7,3 (3H, м), 6,44 + 6,52 (1H, 2 х с), 5,31 + 5,68 (2H, 2 х с), 4,71 + 4,87 (2H, 2 х шир. с), 4,37 + 4,48 (2H, 2 х с), 4,4-4,5 + 3,9-4,05 (1H, 2 х м), 3,45-3,55 (2H, м), 3,3 (3H, с), 2,95-3,1 (2H, м), 2,5-2,65 (2H, м), 2,05-2,3 (2H, 2 х т), 1,7-2,05 (4H, м).

MS (EI): найдено (M+1): 736; для C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S необходимо 735.

b) Перекристаллизация рилапладиба.

Форму 3 рилапладиба (30,0 г, 40,11 ммоль, 1 мас.%) и MIBK (210 мл, 7 объемов) нагревают при 90°C с получением раствора. Раствор фильтруют и фильтр дополнительно промывают горячим (70-90°C) MIBK (30 мл, 1 об.). Комбинированные фильтраты охлаждают до 45°C, вводят кристаллы-затравку с формой 3 рилапладиба (30 мг, 0,1 мас.%) и перемешивают при 45°C в течение по меньшей мере 15 ч. Полученную взвесь охлаждают до 20°C в течение по меньшей мере 1 ч и перемешивают при 20°C в течение по меньшей мере 3 ч. Продукт выделяют посредством фильтрации, промывают MIBK (1×36 мл, 1×1,2 объема) и сушат в вакууме при 50°C с выходом формы 3 рилапладиба в виде белого кристаллического твердого вещества: 26,55 г, 88,5%. ВЭЖХ 99,9% (условия как в части а) этого примера 9).

Характеристики/способы характеристики продукта являются такими, как описано в части а) этого примера 9.

Пример 10. ATR-IR формы 3 и формы 1 (сравнительное).

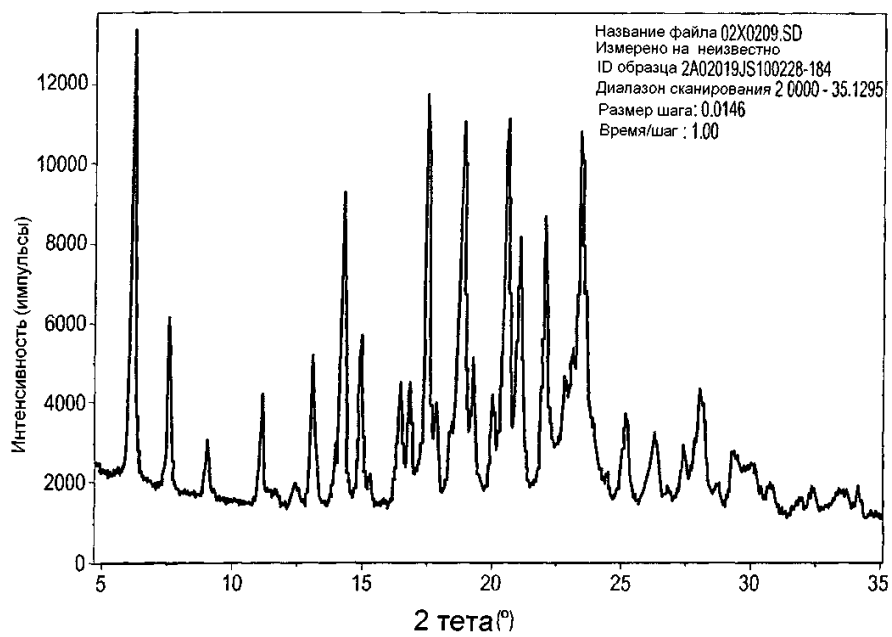
Фиг. 7 представляет собой ATR-спектр в IR другого препарата формы 3 рилапладиба. Положения значимых пиков, округленные до ближайшего целого волнового числа, включают 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708 и 693 (±1 волновое число для каждого из указанных выше конкретных волновых чисел).

Фиг. 8 представляет собой ATR-спектр в IR другого препарата формы 1 рилапладиба. Положения значимых пиков, округленные до ближайшего целого волнового числа, включают 2928, 1652, 1620, 1598, 1527, 1495, 1478, 1468, 1401, 1329, 1297, 1271, 1240, 1201, 1187, 1164, 1143, 1112, 1071, 1030, 1016, 1005, 994, 973, 933, 845, 822, 789, 755, 746, 712, 693 и 665 (±1 волновое число для каждого из указанных выше конкретных волновых чисел).

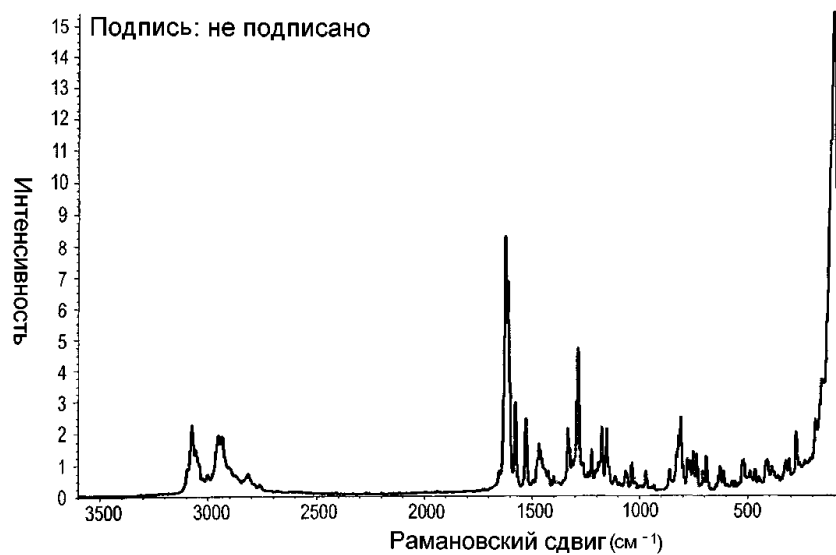
Подробности об оборудовании и получении являются такими, как описано в настоящем документе выше по отношению к фиг. 7 и 8. Специалистам в данной области понятно, что в зависимости от используемых спектрометра и параметров получения можно ожидать небольших вариаций наблюдаемых пиков. Однако эти вариации не должны составлять более ±1 волнового числа.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

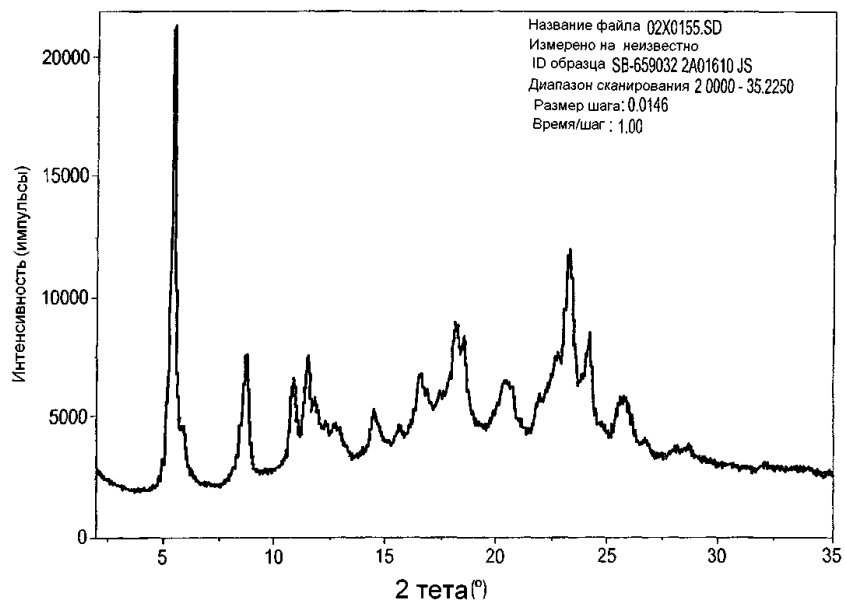
1. Кристаллический рилапладиб, характеризуемый одним или более свойствами:
  - a) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные углы (2  $\theta$ ) по меньшей мере в положениях 6,2, 7,6, 9,1, 11,2 и 14,3, каждый  $\pm 0,1^\circ$ ; или
  - b) спектром Рамана, содержащим пики по меньшей мере в положениях приблизительно 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623 и 3075, каждый  $\pm 1 \text{ см}^{-1}$ ; или
  - c) температурой плавления от 165 до 185°C; или
  - d) спектром поглощения ATR-IR, содержащим пики по меньшей мере при волновых числах 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708 и 693, каждое  $\pm 1$  волновое число.
2. Кристаллический рилапладиб по п.1, характеризуемый порошковой рентгеновской дифрактограммой, определенной в п.1.
3. Кристаллический рилапладиб по п.2, дополнительно характеризуемый по меньшей мере одним свойством, выбранным из спектра Рамана, температуры плавления и спектра поглощения ATR-IR, определенного в п.1.
4. Кристаллический рилапладиб по п.2 или 3, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит дифракционные углы (2  $\theta$ ) по меньшей мере в положениях 11,7, 12,4, 13,1, 14,0, 14,9, 15,3, 16,5, 16,8, 17,5, 17,8, 18,5, 18,9, 19,3, 20,0, 20,6, 21,1 и 22,1, каждый  $\pm 0,1^\circ$ .
5. Кристаллический рилапладиб по любому из пп.1, 3 или 4, где спектр Рамана дополнительно содержит пики по меньшей мере в положениях 159, 186, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 766, 776, 808, 820, 1038, 1179, 1288, 1467, 1528, 1576, 1611, 2933 и 2952  $\text{см}^{-1}$ , каждый  $\pm 1 \text{ см}^{-1}$ .
6. Кристаллический рилапладиб по п.1, который характеризуется спектром Рамана, определенным в п.1 или 5.
7. Кристаллический рилапладиб по п.1, характеризуемый температурой плавления, определенной в п.1.
8. Кристаллический рилапладиб по п.1, характеризуемый спектром поглощения ATR-IR, определенным в п.1.
9. Кристаллический рилапладиб по любому из пп.1-8, где кристаллический рилапладиб является чистым по меньшей мере на 90 мас.%.
  10. Кристаллический рилапладиб по любому из пп.1-8, где кристаллический рилапладиб является чистым по меньшей мере на 95 мас.%.
    11. Кристаллический рилапладиб по любому из пп.1-8, где кристаллический рилапладиб является чистым по меньшей мере на 97 мас.%.
      12. Кристаллический рилапладиб по любому из пп.1-8, где кристаллический рилапладиб является чистым по меньшей мере на 99 мас.%.
        13. Фармацевтическая композиция для лечения опосредуемого Lp-PLA<sub>2</sub> заболевания или нарушения у субъекта, содержащая кристаллический рилапладиб по любому пп.1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.
        14. Способ лечения опосредуемого Lp-PLA<sub>2</sub> заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества кристаллического рилапладива по любому пп.1-12.
        15. Способ по п.14, где заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера.
        16. Способ по п.14, где заболевание или нарушение представляет собой сосудистую деменцию.



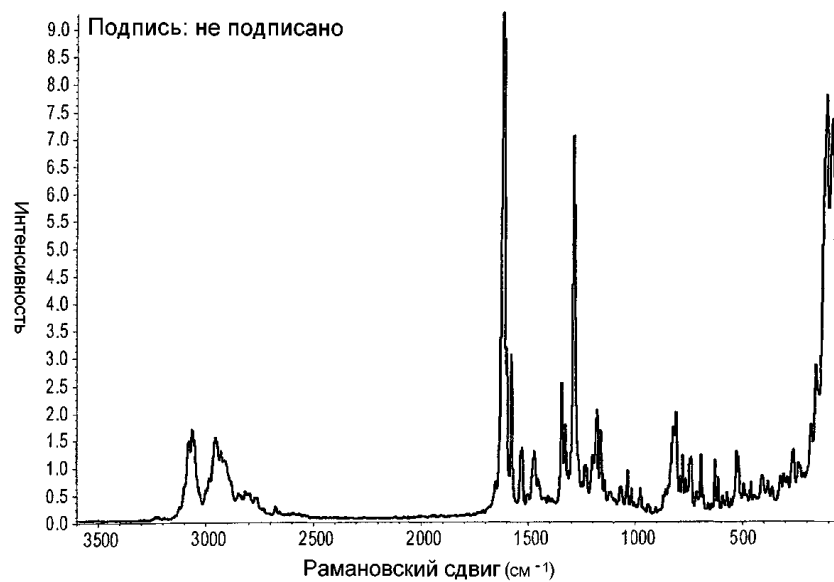
Фиг. 1



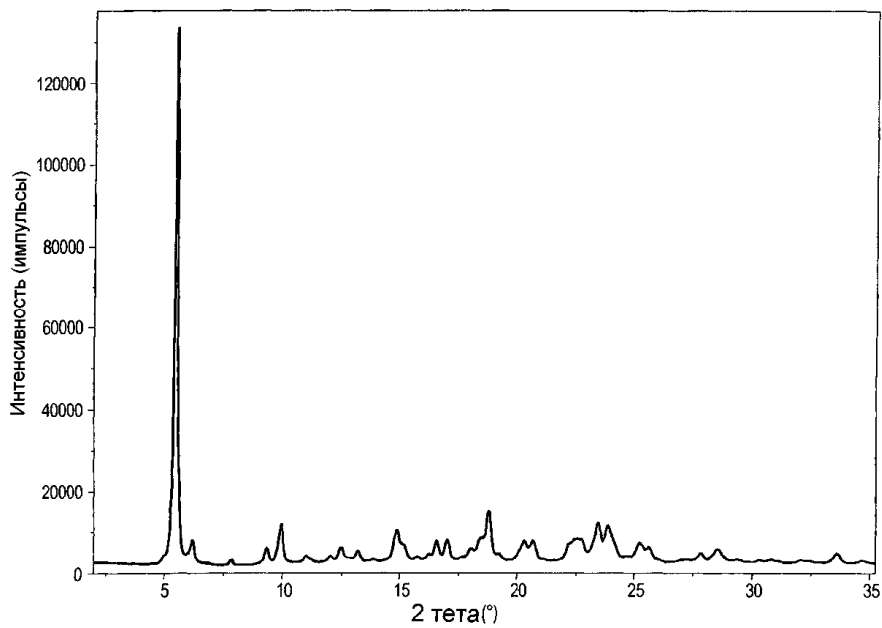
Фиг. 2



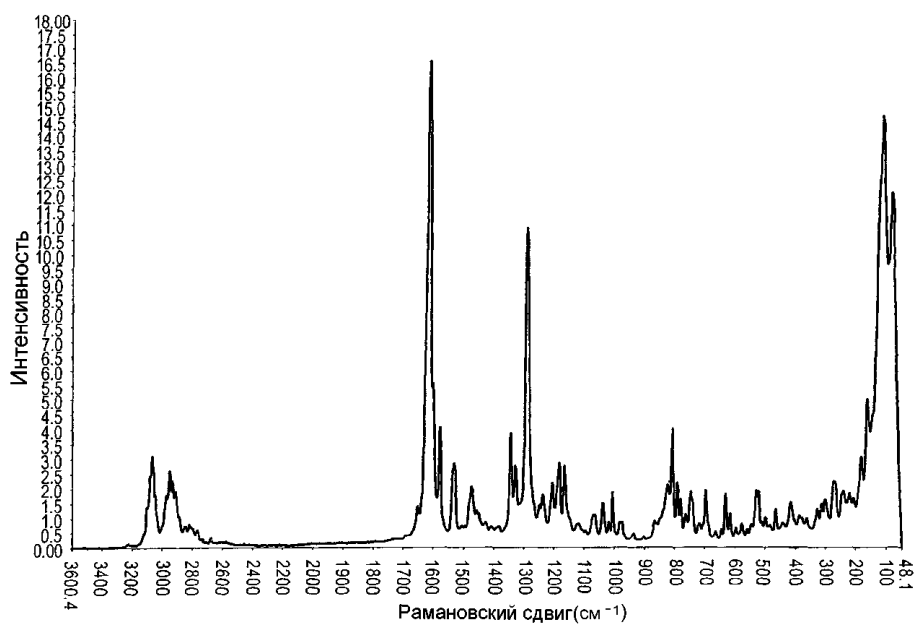
Фиг. 3



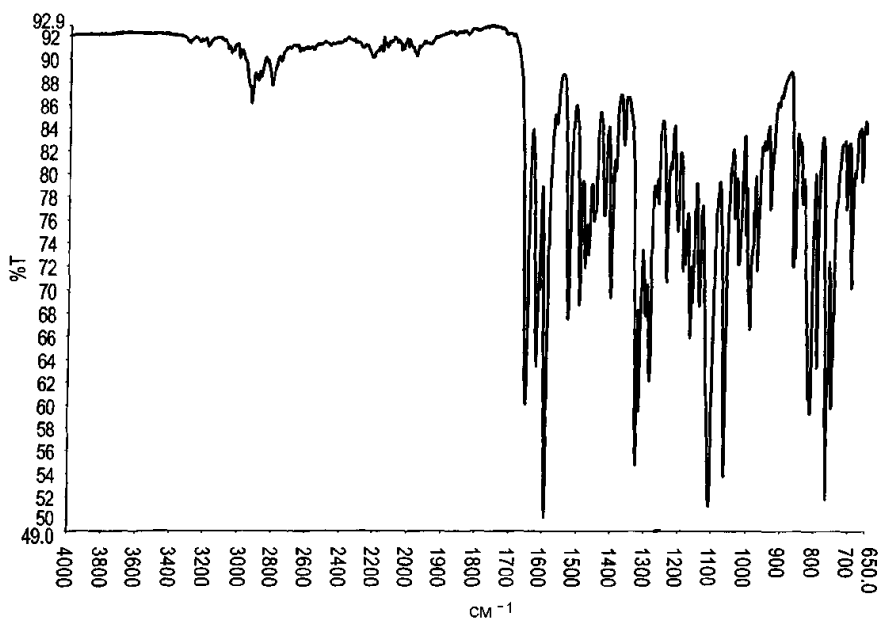
Фиг. 4



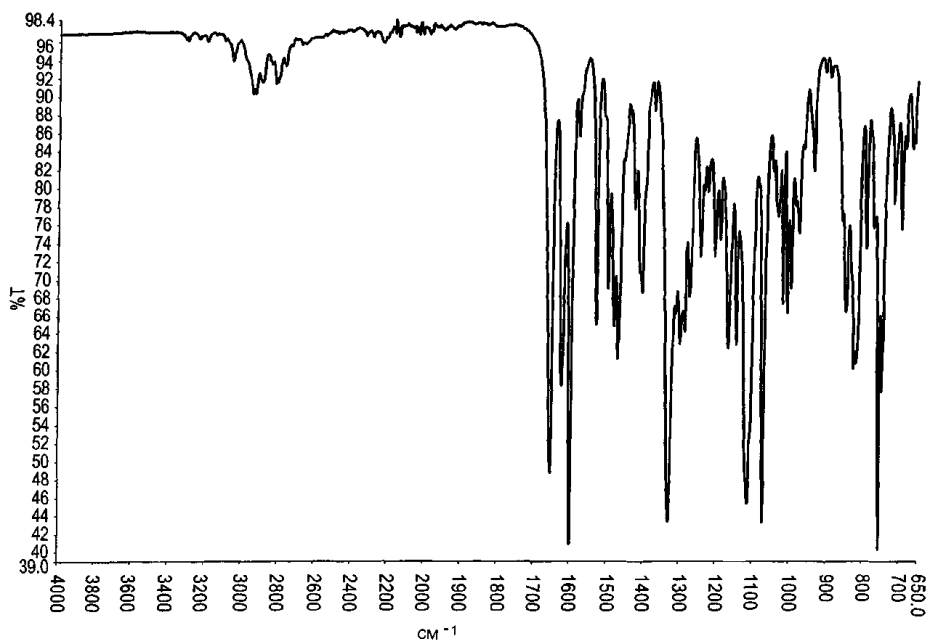
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2