



(51) МПК
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018142490, 09.05.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 09.05.2016 CN 201610301832.6

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2020 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 10.12.2018

(86) Заявка РСТ:
 CN 2017/083631 (09.05.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2017/193914 (16.11.2017)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры"

(71) Заявитель(и):

АНАКОР ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

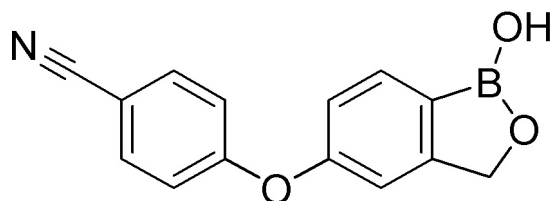
(72) Автор(ы):

ЧЭНЬ, Миньхуа (CN),
ЧЖАН, Яньфэн (CN),
ЛУ, Фэй (CN),
СЯ, Нань (CN),
ЧЖАН, Сяю (CN)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ КРИЗАБОРОЛА В СВОБОДНОЙ ФОРМЕ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая форма I кризаборола в свободной форме, имеющая следующую общую формулу:



отличающаяся тем, что, при использовании Cu-Kα излучений, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ: 15,3°±0,2°, 26,1°±0,2°, 14,1°±0,2°.

2. Кристаллическая форма I кризаборола в свободной форме по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ: 18,1°±0,2°, 24,8°±0,2°, 16,0°±0,2°.

3. Кристаллическая форма I кризаборола в свободной форме по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ: 28,4°±0,2°, 21,4°±0,2°, 6,0°±0,2°.

4. Способ получения кристаллической формы I кризаборола в свободной форме по

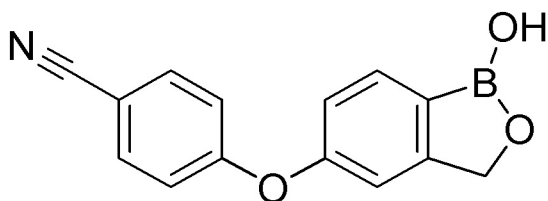
любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что способ осуществляют следующим образом:

1) твердые частицы кризаборол в свободной форме растворяют в простом летучем растворителе, пока полученная смесь не станет прозрачной, и полученная смесь осуществляет испарительную кристаллизацию, с образованием твердых частиц кристаллической формы I, где простой летучий растворитель выбран из алкилнитрилов, простых алкиловых эфиров, галогенированных углеводородов и сложных эфиров, или

2) твердые частицы кризаборол в свободной форме суспендируют в простом растворителе или смешанном растворителе с получением суспензии, и суспензию перемешивают, подвергают разделению и сушат с получением твердых частиц кристаллической формы I, где простой растворитель выбран из воды и ароматических углеводородов; смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из воды с дополнительным растворителем, выбранным из группы, состоящей из спиртов, алкилнитрилов, сложных эфиров, кетонов, амидов, циклических простых эфиров или диметилсульфоксида, где объемное отношение воды к дополнительному растворителю находится в диапазоне от 4:3 до 5:1, или смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из насыщенных жирных углеводородов с кетонами, сложными эфирами, циклическими простыми эфирами, галогенированными углеводородами или спиртами, или смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из ароматических углеводородов с галогенированными углеводородами.

5. Способ получения кристаллической формы I кризаборол в свободной форме по п. 4, отличающийся тем, что простой летучий растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, метил трет-бутилового простого эфира, хлороформа, дихлорметана, этилацетата; смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из воды с метанолом, ацетонитрилом, изопропилацетатом, 1,4-диоксаном, ацетоном, диметилформамидом или диметилсульфоксидом, или смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из н-гептана с метилизобутилкетон, этилацетатом, 2-метилтетрагидрофураном, хлороформом или этанолом, или смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из толуола с дихлорметаном.

6. Кристаллическая форма II кризаборол в свободной форме, имеющая следующую общую формулу:



отличающаяся тем, что, при использовании Cu-K α излучений, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы II имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ : $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

7. Кристаллическая форма II кризаборол в свободной форме по п. 6, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы II также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ : $27,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

8. Кристаллическая форма II кризаборол в свободной форме по п. 6, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы II также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ : $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

9. Способ получения кристаллической формы II кризаборол в свободной форме по любому из пп. 6-8, отличающийся тем, что способ осуществляют следующим образом:

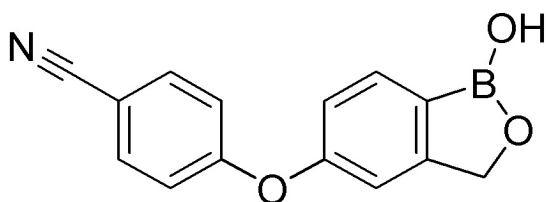
1) твердые частицы кризаборол в свободной форме суспендируют в смешанном

растворителе, состоящем из воды и спирта, с получением суспензии и суспензию перемешивают, подвергают разделению методом центрифугирования и сушат с получением твердых частиц кристаллической формы II, где объемное отношение воды к спирту составляет 1:1, или

2) твердые частицы кризаборол в свободной форме растворяют в прямом растворителе и затем к этому добавляют обратный растворитель; полученную смесь кристаллизуют при перемешивании, разделяют и сушат, с получением твердых частиц кристаллической формы II, где прямой растворитель выбран из группы, состоящей из спиртов, кетонов, циклических простых эфиров, амидов и диметилсульфоксида, и обратный растворитель представляет собой воду.

10. Способ получения кристаллической формы II кризаборол в свободной форме по п. 9, отличающийся тем, что прямой растворитель представляет собой растворитель, выбранный из группы, состоящей из изопропанола, ацетона, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и диметилформамида.

11. Кристаллическая форма III кризаборол в свободной форме, имеющая следующую общую формулу:



отличающаяся тем, что, при использовании Cu-K α излучений, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III имеет характеристические пики при углах дифракции 2 θ : 20,6 \pm 0,2 $^\circ$, 27,8 \pm 0,2 $^\circ$, 18,6 \pm 0,2 $^\circ$.

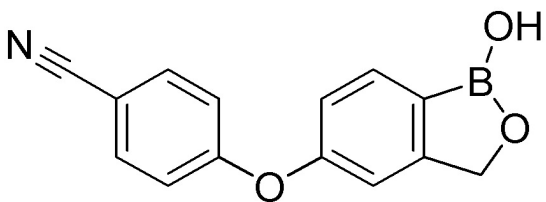
12. Кристаллическая форма III кризаборол в свободной форме по п. 11, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III также имеет характеристические пики при углах дифракции 2 θ : 13,6 \pm 0,2 $^\circ$, 19,5 \pm 0,2 $^\circ$, 21,7 \pm 0,2 $^\circ$.

13. Кристаллическая форма III кризаборол в свободной форме по п. 11, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III также имеет характеристические пики при углах дифракции 2 θ : 21,3 \pm 0,2 $^\circ$, 16,3 \pm 0,2 $^\circ$, 22,5 \pm 0,2 $^\circ$.

14. Способ получения кристаллической формы III кризаборол в свободной форме по любому из пп. 11-13, отличающийся тем, что способ включает следующие стадии: твердые частицы кризаборол в свободной форме растворяют в кетоновом растворителе, пока полученная смесь не станет прозрачной, и полученную смесь подвергают испарительной кристаллизации с получением твердых частиц кристаллической формы III.

15. Способ получения кристаллической формы III кризаборол в свободной форме по п. 14, отличающийся тем, что кетоновый растворитель представляет собой ацетон.

16. Кристаллическая форма IV кризаборол в свободной форме, имеющая следующую общую формулу:



отличающаяся тем, что, при использовании Cu-K α излучений, порошковая

рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы IV имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ : $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

17. Кристаллическая форма IV кризаборола в свободной форме по п. 16, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы IV также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ : $5,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

18. Кристаллическая форма IV кризаборола в свободной форме по п. 16, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы IV также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ : $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

19. Способ получения кристаллической формы IV кризаборола в свободной форме по любому из пп. 16-18, отличающийся тем, что способ включает следующие стадии: твердые частицы кризаборола в свободной форме, кристаллическую форму I по любому из пп. 1-3, кристаллическую форму II по любому из пп. 6-8 или кристаллическую форму III по любому из пп. 11-13 нагревают до температуры от 130°C до 145°C с получением твердых частиц кристаллической формы IV.

20. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективную дозу и/или профилактически эффективную дозу одной или нескольких из кристаллической формы I кризаборола в свободной форме по любому из пп. 1-3 или кристаллической формы II кризаборола в свободной форме по любому из пп. 6-8 или кристаллической формы III кризаборола в свободной форме по любому из пп. 11-13 или кристаллической формы IV кризаборола в свободной форме по любому из пп. 16-18 или комбинации этих кристаллических форм и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

21. Применение кристаллической формы I кризаборола в свободной форме по любому из пп. 1-3 или кристаллической формы II кризаборола в свободной форме по любому из пп. 6-8 или кристаллической формы III кризаборола в свободной форме по любому из пп. 11-13 или кристаллической формы IV кризаборола в свободной форме по любому из пп. 16-18 или комбинации этих кристаллических форм для получения лекарственных препаратов для лечения псориаза и аллергического дерматита.