

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013125756/04, 03.11.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
05.11.2010 US 61/410,421

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2014 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 05.06.2013(86) Заявка РСТ:  
US 2011/059107 (03.11.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/061576 (10.05.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ЛЕКСИКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ЛИ Цюнь (US),  
ХУ Вэйфэн (CN),  
ЯНГ Сяогэнь (CN),  
ЧЖАО Цзянцун (CN),  
ЧЖАО Мэттью Манчжу (US)**(54) **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ (S)-2-АМИНО-3-(4-(2-АМИНО-6-((R)-1-(4-ХЛОР-2-(3-МЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)ФЕНИЛ)-2,2,2-ТРИФТОРЭТОКСИ)ПИРИМИДИН-4-ИЛ)ФЕНИЛ)ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ**

## (57) Формула изобретения

1. Кристаллическое соединение, которое представляет собой (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтоксипиридин-4-ил)фенил)пропановую кислоту или ее соль.

2. Кристаллическая (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтоксипиридин-4-ил)фенил)пропановая кислота, на термограмме DSC которой имеется пик примерно при 126°C.

3. Кристаллическое соединение, которое представляет собой бесилат (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтоксипиридин-4-ил)фенил)пропановой кислоты.

4. Кристаллическое соединение по п. 3, которое является безводным.

5. Кристаллическое соединение по п. 4, которое имеет температуру плавления примерно 234°C и/или пик на термограмме DSC примерно при 238°C.

6. Кристаллическое соединение по п. 5, которое имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую пики при одном или нескольких углах 2Θ, равных примерно 9,2, 15,9, 16,8, 18,4, 19,8 и/или 20,8 градусов.

7. Кристаллическое соединение по п. 3, которое является гидратом.

8. Кристаллическое соединение по п. 7, которое имеет температуру плавления примерно 218°C и/или пик на термограмме DSC примерно при 230°C.

9. Соединение по п. 7, которое имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую пики при одном или нескольких углах  $2\Theta$ , равных примерно 8,7, 9,1, 13,4, 18,3 и/или 20,2 градусов.

10. Кристаллическое соединение по п. 4, которое имеет температуру плавления примерно 228°C и/или пик на термограмме DSC примерно при 233°C.

11. Кристаллическое соединение по п. 4, которое имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую пики при одном или нескольких углах  $2\Theta$ , равных примерно 8,7, 9,5, 16,9, 17,5, 19,1, 19,7, 20,1, 20,4, 21,8, 22,1 и/или 26,4 градусов.

12. Кристаллическое соединение по п. 4, которое имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке в основном аналогичную показанной на фиг.1.

13. Кристаллическое соединение по п. 5, которое имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую пики при одном или нескольких углах  $2\Theta$ , равных примерно 7,6, 8,6, 12,9, 15,0, 15,3, 17,3, 19,2, 19,5, 20,2 и/или 23,1 градусов.

14. Кристаллическое соединение, которое представляет собой дибесилат (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)фенил)пропановой кислоты.

15. Кристаллическое соединение по п. 14, которое имеет температуру плавления примерно 223°C и/или пик на термограмме DSC примерно при 227°C.

16. Кристаллическое соединение по п. 14, которое имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую пики при одном или нескольких углах  $2\Theta$ , равных примерно 4,7, 13,8, 18,3, 20,0, 20,3, 21,6 и/или 21,9 градусов.

17. Кристаллическое соединение, которое представляет собой эдисилат (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)фенил)пропановой кислоты.

18. Кристаллическое соединение по п. 17, которое имеет температуру плавления примерно 252°C и/или пик на термограмме DSC примерно при 259°C.

19. Кристаллическое соединение по п. 17, которое имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую пики при одном или нескольких углах  $2\Theta$ , равных примерно 4,4, 8,9, 12,8 и/или 16,1 градусов.

20. Кристаллическое соединение, которое представляет собой эсилат (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)фенил)пропановой кислоты.

21. Кристаллическое соединение по п. 20, которое имеет температуру плавления примерно 214°C и/или пик на термограмме DSC примерно при 223°C.

22. Кристаллическое соединение по п. 20, которое имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую пики при одном или нескольких углах  $2\Theta$ , равных примерно 8,1, 8,7, 13,0, 16,2, 18,3 и/или 20,2 градусов.

23. Кристаллическое соединение, которое представляет собой изопропилсульфат (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)фенил)пропановой кислоты.

24. Кристаллическое соединение по п. 23, которое имеет температуру плавления примерно 194°C и/или пик на термограмме DSC примерно при 204°C.

25. Кристаллическое соединение по п. 23, которое имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую пики при одном или нескольких углах  $2\Theta$ , равных примерно 7,8, 15,6, 19,6, 23,6 и/или 31,6 градусов.

26. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая кристаллическое соединение по п. 1.

27. Способ получения кристаллической соли (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)фенил)пропановой кислоты, который включает:

RU 2013125756 A

RU 2013125756 A

нагревание раствора, содержащего (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)фенил)пропановую кислоту и фармацевтически приемлемую кислоту с получением соли (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)фенил)пропановой кислоты;

уменьшение растворимости полученной соли в растворе в условиях, подходящих для получения кристаллической соли (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-

ил)фенил)-2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)фенил)пропановой кислоты; и выделение образовавшейся кристаллической соли.

28. Способ по п. 27, где фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бензолсульфоновую кислоту.

29. Способ по п. 28, где раствор содержит ацетонитрил и его нагревают до температуры от примерно 50°C до примерно 70°C, предпочтительно от примерно 55°C до примерно 65°C.

30. Способ лечения, предупреждения или менеджмента заболевания или расстройства, опосредованного периферическим серотонином, который включает введение пациенту, имеющему необходимость в таком лечении, предупреждении или менеджменте, терапевтически или профилактически эффективного количества кристаллической (S)-2-амино-3-(4-(2-амино-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)фенил)пропановой кислоты или ее соли.

31. Способ по п. 30, где заболевание или расстройство представляет собой карциноидный синдром.

32. Способ по п. 30, где заболевание или расстройство представляет собой желудочно-кишечное заболевание или расстройство.

33. Способ по п. 32, где заболевание или расстройство представляет собой синдром раздраженного кишечника.