

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 023715

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2016.07.29

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201491675

(22) Дата подачи заявки  
2013.03.13

---

(54) ВЕЩЕСТВО, ПРИМЕНЯЕМОЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ,  
ОПОСРЕДОВАННЫХ Р13-КИНАЗОЙ

---

(31) 61/610,012; 61/610,023

(56) WO-A1-2012052753  
WO-A1-2011048111

(32) 2012.03.13

(33) US

(43) 2014.12.30

(86) PCT/GB2013/050624

(87) WO 2013/136076 2013.09.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
РЕСПАЙВЕРТ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:  
Брукс Руди Лоран Мария, Филлье  
Вальтер Фердинанд Мария, Нисте  
Патрик Хуберт Й., Копманс Алекс  
Херман, Ванхаутте Филип Марсель  
С., Лейс Карина (BE)

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

---

(57) В изобретении предложен 6-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид в форме твердого кристаллического гидрата и в твердой кристаллической безводной форме. Предложена также сухая порошковая фармацевтическая композиция для ингаляции, содержащая указанную твердую форму.

---

023715 B1

023715 B1

023715

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение предоставляет новые кристаллические формы соединения, которое ингибирует фосфоинозитид-3-киназы (PI3-киназы), и их применение в терапии, особенно при лечении воспалительных заболеваний, таких как ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) и астма. Указанные новые кристаллические формы можно использовать в сухих порошковых композициях для ингаляций.

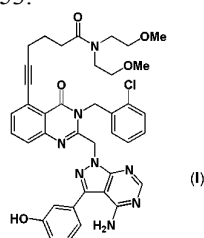
### Уровень техники

Липидкиназы катализируют фосфорилирование липидов с образованием соединений, участвующих в регуляции широкого круга физиологических процессов, включая клеточную миграцию и адгезию. PI3-киназы представляют собой связанные с мембранами белки и принадлежат к классу ферментов, которые катализируют фосфорилирование липидов, которые сами связаны с клеточными мембранами. Изоцим PI3-киназы дельта (PI3-киназа  $\delta$ ) представляет собой одну из четырех изоформ типа I PI3-киназы, ответственную за выработку различных 3'-фосфорилированных фосфоинозитидов, которые опосредуют клеточные сигнальные системы и принимают участие в воспалениях, сигнальных системах факторов роста, злокачественных превращениях и в иммунитете [см. обзор Rameh L.E. and Cantley L. C.J. Biol. Chem., 1999, 274:8347-8350].

Участие PI3-киназы в контроле воспалений было подтверждено на некоторых моделях с использованием ингибиторов рап-PI3 киназы, таких как LY-294002 и вортманин [Ito K. et al., J Pharmacol. Exp. Ther., 2007, 321:1-8]. Недавние исследования были проведены с использованием или селективных ингибиторов PI3-киназы, или с использованием нокаутных мышей, у которых отсутствовала специфическая изоформа фермента. Указанные исследования продемонстрировали роль путей, контролируемых ферментами PI3-киназы, в воспалительных процессах. Было обнаружено, что PI3-киназа  $\delta$  является селективным ингибитором IC-87114, который ингибирует гиперчувствительность дыхательных путей, выделение IgE, экспрессию провоспалительных цитокинов, накопление воспалительных клеток в легких и сосудистую проницаемость у овальбумин-сенситизированных, овальбумин-индуцированных мышей [Lee K.S. et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2006, 118:403-409 и Lee K.S. et al., Faseb J., 2006, 20:455-65]. Кроме того, IC-87114 снижает накопление нейтрофилов в легких мышей и ослабляет функции нейтрофилов, стимулированных TNF $\alpha$  [Sadhu C. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 308:764-9]. Изоформа PI3-киназы  $\delta$  активируется инсулином и другими факторами роста, а также сигнальной системой белка, соединенного с G-белком, и воспалительными цитокинами. Недавно сообщалось, что двойной  $\delta/\gamma$  ингибитор PI3-киназы TG100-115 ингибирует легочную эозинофилию и накопление интерлейкина-13, а также муцина, и гиперчувствительность дыхательных путей на мышинной модели при введении в виде аэрозолей. Те же авторы сообщали также, что указанное соединение способно ингибировать легочную нейтрофилию, вызванную или LPS (липополисахаридами), или табакокурением [Doukas J. et al., J Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 328:758-765].

Поскольку она также активируется оксидативным стрессом, по-видимому, изоформа PI3-киназы  $\delta$  может служить мишенью для терапевтических вмешательств в указанные заболевания, при которых наблюдаются высокие уровни оксидативного стресса. Нижележащие медиаторы пути передачи сигнала PI3-киназы включают Akt (серин/треонин-протеинкиназа) и мишень рапамицина в клетках млекопитающих, фермент mTOR. Последние работы позволяют предположить, что активирование PI3-киназы  $\delta$ , приводящее к фосфорилированию Akt, способно вызвать состояние устойчивости к кортикостероидам в иных случаях кортикостероид-чувствительных клетках [To Y. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182:897-904]. Указанные наблюдения привели к гипотезе, что указанный сигнальный каскад может быть одним из механизмов, ответственных за кортикостероидную невосприимчивость при воспалениях, наблюдаемых у легочных пациентов, страдающих ХОБЛ, а также у астматиков, которые курят, тем самым, подвергая свои легкие повышенному оксидативному стрессу. Действительно, предполагают, что теофиллин соединение, которое используют при лечении как ХОБЛ, так и астмы, изменяет на обратное стероидную невосприимчивость за счет механизма, включающего взаимодействие с сигнальными путями, контролируемыми PI3-киназой  $\delta$  [To Y. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182:897-904].

В международной патентной заявке WO 2011/048111 раскрыт ряд соединений, которые ингибируют PI3-киназы, особенно PI3-киназу  $\delta$ , включая 6-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)-гекс-5-иламид в форме свободного основания, которое раскрыто в указанной заявке как пример 83. Это соединение раскрыто также в WO 2012/052753.



Приведенное выше соединение в указанной заявке названо "соединением формулы (I)" или "свободным основанием соединения формулы (I)".

До появления более раннего изобретения заявителей (WO 2011/048111) известные к тому времени ингибиторы Р13-киназы предназначались для перорального введения. Однако, нежелательное следствие такого подхода состоит в том, что немишеневые ткани организма, особенно печень и кишечник, по-видимому, подвергаются воздействию фармакологически активных концентраций указанного лекарственного средства. Альтернативная стратегия состоит в том, чтобы создать такие способы лечения, при которых указанное лекарственное средство вводилось непосредственно в воспаленный орган посредством местной терапии. В случае контролируемого воспаления (или создания другого терапевтического эффекта) в легких этого можно достичь путем ингаляции указанного лекарственного средства, которая обладает преимуществом сохранения указанного лекарственного средства преимущественно в легких, тем самым, минимизируя риск системной токсичности. Для достижения длительного действия можно использовать подходящую лекарственную форму, которая создает "резервуар" активного лекарственного средства.

Соединение формулы (I) было соответственно раскрыто как соединение, которое можно применять для местного введения в легкие (см. WO 2011/048111).

Лекарственное средство для местного введения в легкие путем ингаляции, которое должно обеспечить аффинность в отношении органа мишени и длительную эффективность, также должно быть приготовлено таким образом, чтобы обеспечить заранее определенную дозу указанного лекарственного средства, которое, в свою очередь, должно обладать прогнозируемыми и воспроизводимыми свойствами. Обеспечение приемлемой и воспроизводимой химической и физической стабильности указанного лекарственного средства в лекарственной форме является ключевой задачей при создании фармацевтических продуктов для всех типов фармацевтических дозированных форм. Кристаллические формы предпочтительны, так как они представляют собой формы, поддающиеся микронизации.

Для использования в качестве ингаляций существуют 3 основные лекарственные формы - сухой порошковый ингалятор (DPI), дозирующий ингалятор (MDI) и небулайзер на водной основе (ручной или настольный). Однако большую часть имеющихся в продаже устройств для ингаляции составляют порошковые ингаляторы (DPI) и, таким образом, обеспечивают общепринятый способ доставки лекарственных средств путем ингаляции. Существует множество коммерческих DPI продуктов, таких как фликсотид (флутиказонпропионат), адваир (флутиказонпропионат/салметерол), симбикорт (будезонид/формотерол), пулмикорт (будезонид), серевент (салметерол) и форадил (формотерол).

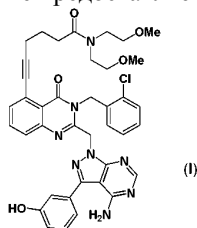
Сухие порошковые лекарственные формы для ингаляций обычно состоят из смеси частиц лекарственного средства (размером менее 10 мкм и обычно ниже 5 мкм) с разбавителем, обычно лактозой. Так как обычные дозы, требующиеся для лечения путем ингаляций, находятся в пределах микрограммов, разбавитель облегчает обработку и распределение фармацевтических средств в индивидуальные дозированные формы, например в капсулы или блистеры, или облегчает процесс отмеривания определенных доз из объемного контейнера для последующего введения пациенту. Поэтому обычно масса разбавителя (который чаще всего является лактозой) может быть больше массы вещества указанного лекарственного средства. В таком окружении можно получить приемлемые лекарственные формы некоторых продуктов простым смешиванием указанного лекарственного средства с лактозой. Другие продукты могут потребовать добавления других дополнительных эксципиентов или других стадий обработки, для того чтобы указанный продукт отвечал требованиям контролирующих органов. Так, например, в US 7186401 B2 (Jagotec AG et al.) раскрыто, что добавление стеарата магния к сухим порошковым лекарственным композициям для ингаляций повышает их устойчивость к влаге и позволяет использовать более высокие дозы тонко измельченных частиц или более мелкие фракции частиц для хранения во влажных условиях. В WO 00/53157 (Chiesi) раскрыт стеарат магния в качестве смазочного вещества, предназначенного для использования в сухих порошковых лекарственных композициях для ингаляции, который эффективен в случае увеличения дозы очень мелких частиц некоторых лекарственных средств. В US 2006/0239932 (Monteith) раскрыта твердая фармацевтическая композиция для ингаляций, содержащая некоторые вещества активных ингредиентов, которые подвержены химическому взаимодействию лактозой, лактозу и стеарат магния. Раскрыто, что стеарат магния ингибирует вызываемое лактозой разложение активного ингредиента, предположительно за счет реакции Майяра, которая включает взаимодействие аминогруппы активного ингредиента с лактозой. В US 2012/0082727 (Chiesi) раскрыт способ ингибирования или уменьшения химического разложения активного ингредиента, содержащего подверженную гидролизу группу, выбранную из группы, состоящей из карбонатной группы, карбаматной группы и сложноэфирной группы, в порошковой лекарственной форме для ингаляций, включающей частицы носителя (такие как частицы лактозы), причем указанный способ включает покрытие по меньшей мере части поверхности указанных частиц носителя стеаратом магния.

Таким образом, сохраняется необходимость в создании лекарственных форм селективных ингибиторов Р13-киназы для использования в ингаляционной терапии, которые будут обладать потенциалом для обеспечения терапевтической эффективности при астме, ХОБЛ и других воспалительных заболеваниях легких. В частности, сохраняется задача обеспечения соединения формулы (I) в кристаллической форме,

которое будет обладать соответствующей физической и химической стабильностью, предпочтительно будет подходить для микронизации и будет совместимо с фармацевтическими эксципиентами для ингаляционной терапии, особенно с лактозой.

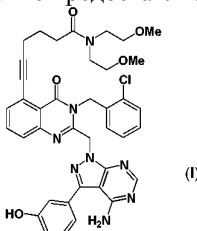
### Сущность изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (I)



то есть 6-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид в форме твердого кристаллогидрата.

Во втором аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (I)



то есть 6-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид в твердой кристаллической безводной форме.

Такие вещества здесь и далее называются "твердыми кристаллическими формами настоящего изобретения". Фармацевтические композиции, которые содержат твердые кристаллические формы настоящего изобретения (необязательно микронизированные), здесь и далее называются "композициями настоящего изобретения".

Как разъясняется в разделе "примеры", твердые кристаллические формы настоящего изобретения имеют высокие температуры плавления (около 183°C или выше), по-видимому, обладают хорошей физической стабильностью (по данным порошковой дифракции рентгеновских лучей, термогравиметрического анализа (ТГА), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), динамической сорбции паров (ДСП) и ИК анализов) и обладают хорошей химической стабильностью (по данным ВЭЖХ анализа). Указанные твердые кристаллические формы настоящего изобретения обладают хорошей физической стабильностью при комбинировании с лактозой. Указанная твердая кристаллогидратная форма обладает хорошей химической стабильностью при комбинировании с лактозой.

Указанная твердая кристаллическая безводная форма обладает хорошей химической стабильностью при комбинировании с лактозой в присутствии металлической соли стеариновой кислоты, такой как стеарат магния.

Указанные твердая кристаллогидратная форма и твердая кристаллическая безводная форма, по-видимому, имеют родственные (но отличающиеся) кристаллические структуры.

### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана картина порошковой дифракции рентгеновских лучей, полученная для образца соединения формулы (I) в форме твердого кристаллогидрата.

На фиг. 2 показана картина порошковой дифракции рентгеновских лучей, полученная для образца соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме.

На фиг. 3 показана изотермическая кривая ДСП образца соединения формулы (I) в форме твердого кристаллогидрата.

На фиг. 4 показано изменение ДСП в массовой кривой образца соединения формулы (I) в форме твердого кристаллогидрата.

На фиг. 5 показана изотермическая кривая ДСП образца соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме.

На фиг. 6 показано изменение ДСП в массовой кривой образца соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме.

На фиг. 7 показан ИК-спектр образца соединения формулы (I) в форме твердого кристаллогидрата.

На фиг. 8 показан ИК-спектр образца соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме.

На фиг. 9 показан термический анализ образца соединения формулы (I) в форме твердого кристал-

лического гидрата с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фиг. 10 показан термический анализ образца соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фиг. 11 показан термический анализ образца соединения формулы (I) в форме твердого кристаллического гидрата с использованием ТГА.

На фиг. 12 показан термический анализ образца соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме с использованием ТГА.

На фиг. 13 показана изотермическая кривая ДСП образца микронизированного соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме.

На фиг. 14 показан ИК-спектр образца смеси соединения формулы (I) в твердой кристаллогидратной форме и Lactohale200®.

На фиг. 15 показана картина порошковой дифракции рентгеновских лучей, полученная для образца смеси соединения формулы (I) в твердой кристаллогидратной форме и Lactohale200®.

На фиг. 16 показан ИК-спектр образца смеси соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной (микронизированного) форме и Lactohale200®.

На фиг. 17 показана картина порошковой дифракции рентгеновских лучей, полученная для образца смеси соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме (микронизированного) и Lactohale200®.

На фиг. 18 показан ИК-спектр образца смеси соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме (микронизированного), Lactohale200® и стеарата магния.

На фиг. 19 показана картина порошковой дифракции рентгеновских лучей, полученная для образца смеси соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме (микронизированного), Lactohale200® и стеарата магния.

Подробное описание предпочтительного варианта осуществления настоящего изобретения.

Соединение формулы (I) в качестве активного ингредиента.

Соединение формулы (I) представляет собой двойной ингибитор PI3K дельта/PI3K гамма, где термин ингибитор, как использовано в данном описании, относится к соединению, которое снижает (например, по меньшей мере на 50%) или исключает биологическую активность белка-мишени, например PI3K дельта изоцима, в *in vitro* ферментном анализе. Термин ингибитор дельта/гамма, как использовано в данном описании, относится к тому факту, что указанное соединение ингибирует, до некоторой степени, обе ферментные изоформы, хотя не обязательно, до одной и той же степени. Соединение формулы (I) является активным в клеточных системах скринирования и, тем самым, демонстрирует, что обладает подходящими свойствами для проникновения в клетки и, тем самым, вызывает внутриклеточные фармакологические эффекты.

Общие способы синтеза указанного соединения формулы (I) раскрыты в WO 2011/048111, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте, и можно использовать способ, аналогичный способу примера 1. См. также WO 2012/052753, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте, где конкретный способ синтеза указанного соединения формулы (I) представлен в примере.

Соответственно соединение формулы (I) защищают от света во время и после синтеза путем использования, например, лабораторной посуды желтого цвета или светонепроницаемой упаковки (например, упаковки в фольге).

Фармацевтическая лекарственная форма настоящего изобретения содержит соединение формулы (I) в качестве активного ингредиента в терапевтически эффективном количестве. Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) определяют как количество, достаточное для данной дозы или множества разделенных доз, для достижения терапевтически значимого эффекта у субъекта, когда его вводят указанному субъекту в соответствии со схемой лечения.

Подходящие фармацевтические композиции настоящего изобретения представляют собой сухие порошковые фармацевтические композиции для ингаляций.

В одном из вариантов осуществления указанная сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма включает от около 0,004 до около 50 мас.% соединения формулы (I) в расчете на массу указанной сухой порошковой фармацевтической лекарственной формы и в расчете на массу соединения формулы (I) в форме свободного основания; например от около 0,02 до около 50 мас.%, от около 0,02 до около 25 мас.%, от около 0,02 до около 20 мас.% или от около 0,02 до около 15 мас.%. Предпочтительно указанная сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма включает от около 0,1 до около 20 мас.%, например от около 0,1 до около 5 мас.% соединения формулы (I) в расчете на массу указанной сухой порошковой фармацевтической лекарственной формы.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может содержать соединение формулы (I) в качестве единственного активного ингредиента. Однако, фармацевтическая композиция может содержать и другие активные ингредиенты. Указанную фармацевтическую композицию можно также вводить совместно с одним или более другими активными ингредиентами (или одной или более фармацевтиче-

скими композициями, содержащими один или более активных ингредиентов). Примеры других активных ингредиентов приведены ниже.

Соединение формулы (I) получают в измельченной форме, такой, которая удобна для сухой порошковой ингаляции. Фармацевтическая композиция настоящего изобретения обычно может содержать частицы лекарственного средства со средним объемным диаметром (D50) от около 0,5 до около 10 мкм, особенно от около 1 до около 5 мкм.

Подходящим способом определения размера частиц является лазерная дифракция, например, с использованием прибора Mastersizer 2000S от Malvern Instruments. Приборы доступны также от Sympatec. Для определения распределения частиц по размерам среднее значение D50 представляет собой размер в микронах, что разделяет распределение частиц по размерам на значения выше и ниже половины. Основным результатом, получаемым с помощью лазерной дифракции, является распределение по объемам, поэтому D50 является актуальным, и Dv50 (среднее для распределения по объемам) и, как использовано в описании, относится к распределению частиц по размерам, полученным с использованием лазерной дифракции. Величины D10 и D90 (когда их используют в контексте со способом лазерной дифракции, в применении к значениям Dv10 и Dv90) относятся к размерам частиц, где 10% распределения лежит ниже значения D10 и 90% распределения лежит ниже значения D90 соответственно.

Частицы подходящего размера для использования в сухих порошковых лекарственных композициях для ингаляций можно получить любым подходящим способом, хорошо известным специалистам в данной области. Частицы лекарственного средства подходящего для ингаляций размера можно получить различными способами уменьшения размеров частиц, включая размалывание или более предпочтительно микронизацию, например используя прибор микронизации - струйную мельницу (например, производства Hosokawa Alpine). Альтернативно, частицы подходящего размера можно получить, прежде всего, путем сушки распылением, замораживания распылением, контролируемой кристаллизацией, например контролируемым осаждением, суперкритической кристаллизацией жидкости, кристаллизацией ультразвуком или другими подходящими методами кристаллизации, например в аппаратах непрерывной кристаллизации. Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) в микронизированной форме.

Сольваты - гидратная форма соединения формулы (I).

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы (I) в форме гидрата. В частности, предложено соединение формулы (I) в форме твердого кристаллического гидрата, полученного кристаллизацией соединения формулы (I) из дихлорметана необязательно в смеси с метанолом (например, содержащим вплоть до 20%, например, вплоть до 10%, например, 4,8% об./об. метанола) при комнатной температуре, например около 22°C. Было обнаружено, что образование гидрата не требует добавления дополнительной воды к реакционной смеси (т.е. любая остаточная вода в растворителе или принесенная в продукт с предыдущей стадии реакции и/или влага в атмосфере является достаточной). Однако, воду можно добавлять к растворителю, например можно добавлять от 0,1 до 5% воды. Подробный способ получения такого твердого кристаллогидрата соединения формулы (I) описан в примере 1.

В одном из вариантов осуществления предложена твердая кристаллогидратная форма соединения формулы (I), картина порошковой дифракции рентгеновских лучей которой, по существу, такая же, как представлено на фиг. 1. Способ получения данных порошковой дифракцией рентгеновских лучей описан в разделе Общие методики, и полученные результаты обсуждены в примере 3.

Так, предложена гидратная форма соединения формулы (I) в кристаллической форме, в картине порошковой рентгеновской дифракции которой присутствует по меньшей мере один (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать или все четырнадцать) пиков при 5,6, 7,6, 9,6, 11,1, 12,2, 12,6, 13,3, 13,9, 15,9, 17,0, 18,9, 20,3, 21,8, 23,1 ( $\pm 0,2$  градуса, 2-тета значения), причем указанные пики являются характеристическими пиками кристаллогидратной форм. Пики при 9,6, 13,3, 13,9, 17,0, 18,9, 20,3 и 23,1 особенно характерны для гидратной формы, и поэтому предпочтительно наблюдается по меньшей мере один (например, один, два, три, четыре, пять, шесть или все семь) из указанных пиков.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, твердая кристаллогидратная форма соединения формулы (I) может быть канальной гидратной формой. Альтернативно, вода может присутствовать в порах кристалла или на поверхности кристалла. В любом случае, как представлено в примерах, вода не составляет значительной части кристаллической решетки, и кристаллическая форма остается стабильной при удалении или добавлении воды.

Исследовали физическую и химическую стабильность твердой кристаллогидратной формы соединения формулы (I), описанную в описании.

Для оценки физической стабильности образцы указанной гидратной формы соединения формулы (I) хранили в контейнерах, открытых для окружающей атмосферы, при различных температурах и различных значениях относительной влажности. Физическую стабильность образцов исследовали, используя термогравиметрический анализ (ТГА), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), динамическую сорбцию паров (ДСП), инфракрасную спектроскопию (ИК) и порошковую дифракцию рентгеновских лучей. Подробные экспериментальные методики изложены в разделе "Общие методики", и

полученные результаты приведены в примере 4 (табл. 3). Как обсуждается в примере 4, было обнаружено, что указанная гидратная форма соединения формулы (I) обладает хорошей общей физической стабильностью. Однако, по данным ДСП анализа регистрируется потеря массы в 2,2%, и было обнаружено, что полученный сухой продукт является гигроскопичным. Небольшие различия в ИК-спектрах и в результатах порошковой дифракции рентгеновских лучей наблюдались для образцов в более сухих условиях, однако указанные различия были приписаны потере воды, наблюдаемой в исследованиях ДСП, причем целостность кристаллической структуры сохраняется после потери воды и последующей регидратации.

Для оценки химической стабильности образцы указанной гидратной формы соединения формулы (I) готовили в метаноле и анализировали, используя ВЭЖХ. Полученные результаты приведены в примере 5 (табл. 6), откуда следует, что указанная гидратная форма соединения формулы (I) оказывается химически стабильной, хотя определяется некоторая чувствительность к свету.

Сухие порошковые фармацевтические композиции обычно содержат лактозу в качестве стабилизирующего носителя для активного ингредиента. Поэтому проводили исследования совместимости указанной гидратной формы соединения формулы (I) с лактозой.

Исследовали как физическую, так и химическую совместимость твердой кристаллогидратной формы соединения формулы (I) с лактозой.

Для оценки физической совместимости готовили высокие концентрации композиций указанной гидратной формы соединения формулы (I) и лактозы, затем их анализировали при различных температурах и различных значениях влажности, как приведено в примере 6. Очевидно, что тестируемые смеси оказались физически совместимыми во всех исследованных условиях.

Для оценки химической совместимости готовили более низкие концентрации (по сравнению с теми, которые использовали в исследованиях физической совместимости) композиций указанной гидратной формы соединения формулы (I) с лактозой в метаноле и анализировали, используя ВЭЖХ. Полученные результаты приведены в примере 7 (табл. 9), откуда следует, что указанная гидратная форма соединения формулы (I) и лактоза химически совместимы.

В результате исследований авторов настоящего изобретения, можно сделать вывод, что указанная гидратная форма соединения формулы (I) обладает хорошей физической и химической стабильностью. Комбинации указанной гидратной формы соединения формулы (I) с лактозой обладают как химической, так и физической стабильностью, свидетельствуя о пригодности для использования в фармацевтических композициях.

Безводная форма соединения формулы (I).

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы (I) в безводной форме. В частности, предложено соединение формулы (I) в безводной твердой кристаллической форме, полученное путем кристаллизации соединения формулы (I) из 1-пропанола. Подходящим является, если указанный 1-пропанол является сухим, например содержит максимально около 0,9% мас./мас. воды. В одном из вариантов осуществления 1-пропанол содержит максимально 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 или 0,05% мас./мас. воды. Подходящим является, если указанный 1-пропанол содержит максимально 0,2% воды. Подходящим является, если кристаллизацию осуществляют в присутствии акцептора металлов. Подходящие акцепторы металлов представляют собой материалы, которые адсорбируют металлы, причем их легко отделять от представляющего интерес соединения (т.е. соединения формулы (I)). Например, функционализированные диоксиды кремния особенно пригодны в качестве акцепторов металлов, так как после того, как металл адсорбируется, указанный комплекс металл-диоксид кремния можно затем легко отделить от представляющего интерес соединения. Функциональные группы, которые образуют стабильные комплексы с ионами металлов, включают группы, содержащие один или более азотных и/или серных центров, и хорошо известны специалистам в данной области.

Примером подходящего коммерчески доступного акцептора металлов является SiliaMetS® Thiol (тиольное производное силикагеля, которое можно использовать в качестве акцептора различных металлов, включая Pd, Pt, Cu, Ag и Pb). Подходящим является, если акцептор металлов присутствует в количестве, достаточном для обеспечения достигаемой концентрации ионов металла ниже 20 ч./млн, предпочтительно ниже 10 ч./млн. В одном из вариантов осуществления указанный акцептор металла присутствует в количестве 1-10% мас./мас., например 2-8 или 5% мас./мас., в расчете на массу соединения формулы (I). Подходящим является, если кристаллизацию осуществляют, охлаждая раствор соединения формулы (I) и растворителя, начиная с повышенной температуры (например, 80-95°C), непрерывно (т.е. непрерывное охлаждение) или поэтапно (т.е. чередуя охлаждение и выдерживание раствора при конкретной температуре). Подходящие температурные градиенты (непрерывные или поэтапные) для охлаждения включают интервалы 95-15, 95-20, 90-20, 80-20, 95-90, 95-85, 95-80, 90-85 и 80-20°C. В одном из вариантов осуществления указанный раствор охлаждают от около 80-95°C до комнатной температуры (например, около 20-22°C). Подробное получение такой твердой кристаллической безводной формы соединения формулы (I) представлено в примере 2.

В одном из вариантов осуществления предложена твердая кристаллическая безводная форма соединения формулы (I), картина порошковой рентгеновской дифракции которой, по существу, такая же,

как представлено на фиг. 1. Способ получения данных порошковой рентгеновской дифракции раскрыт в разделе "Общие методики", и полученные результаты обсуждаются в примере 3.

Так, предложено соединение формулы (I) в кристаллической безводной форме, картина рентгеновской порошковой дифракции которой содержит по меньшей мере один (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или все десять) пиков при 5,6, 7,9, 11,2, 12,3, 15,6, 17,6, 18,4, 21,4, 22,5, 24,2 ( $\pm 0,2$  градус, 2-тета величины), причем указанные пики являются характеристическими для кристаллической безводной формы. Пики при 17,6, 18,4, 22,5 и 24,2 являются особенно характерными для безводной формы, и поэтому предпочтительно наблюдать по меньшей мере один (например, один, два, три или все четыре) из указанных пиков.

Исследовали физическую и химическую стабильность соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме.

Для оценки физической стабильности образцы безводной формы соединения формулы (I) в немикронизированной и в микронизированной форме хранили в открытых для окружающей атмосферы контейнерах при различных температурах и различных значениях относительной влажности, используя ТГА, ДСК, ДСП, ИК и порошковую дифракцию рентгеновских лучей, как описано выше для гидратной формы соединения формулы (I). Полученные результаты приведены в примере 4.

Как обсуждается в примере 4, было обнаружено, что безводная форма соединения формулы (I) (как немикронизированная, так и микронизированная) физически стабильна во всех исследованных условиях.

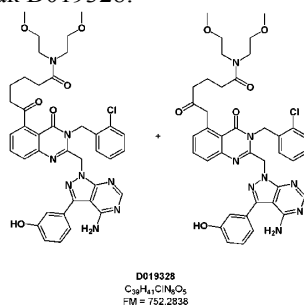
Для оценки химической стабильности образцы безводной формы соединения формулы (I) (немикронизированной и микронизированной) готовили в метаноле и анализировали, используя ВЭЖХ. Полученные результаты приведены в примере 5 (табл. 7 и 8), на основании которых было обнаружено, что безводная форма соединения формулы (I) (как немикронизированная, так и микронизированная) химически стабильна, хотя отмечается некоторая восприимчивость к свету. Очевидно, что химическая стабильность безводной формы соединения формулы (I) сравнима с химической стабильностью указанной гидратной формы соединения формулы (I).

Исследовали совместимость твердой кристаллической безводной формы соединения формулы (I) с лактозой.

Исследовали как физическую, так и химическую совместимость безводной формы соединения формулы (I) с лактозой.

Для оценки физической совместимости готовили высокие концентрации композиций безводной формы (микронизированной) соединения формулы (I) и лактозы, затем их анализировали при различных температурах и в условиях различной влажности, как приведено в примере 6. Очевидно, что тестируемые смеси оказались физически совместимыми во всех исследованных условиях.

Для оценки химической совместимости готовили более низкие концентрации (по сравнению с теми, которые использовали в исследованиях физической совместимости) композиций безводной формы (микронизированной) соединения формулы (I) с лактозой и анализировали, используя ВЭЖХ. Полученные результаты приведены в примере 7 (табл. 10). из которых следует, что в некоторых условиях композиции безводной формы и лактозы претерпевают разложение. Продукты разложения исследовали, и основной продукт разложения идентифицировали с помощью масс-спектропии как являющийся одним или обоими веществами, изображенными как D019328:



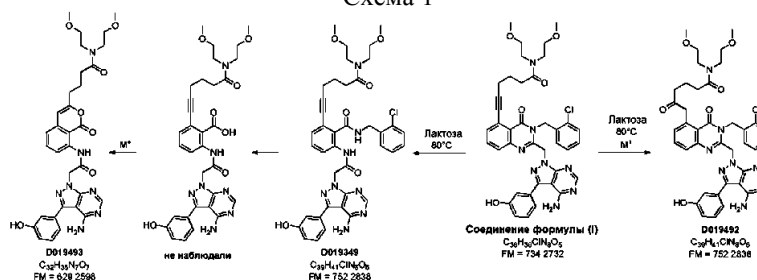
Указанный продукт разложения, по-видимому, является результатом добавления воды по тройной связи алкина и может существовать в виде одной или двух форм с идентичными массами (или может существовать в обеих формах), в зависимости от ориентации добавления воды по тройной связи. Тот же самый продукт разложения наблюдался во время вынужденного разложения безводной формы соединения формулы (I) ионами металла. В результате дальнейших исследований выдвинуто предположение, что разложение безводной формы соединения формулы (I) требует присутствия ионов металла и воды и ускоряется при повышенных температурах.

Дальнейшее исследование, включающее тестирование повышенной стабильности (т.е. экспонирование вещества указанного лекарственного средства при 80°C в закрытой ампуле, см. пример 7), привело авторов изобретения к подтверждению того, что, по меньшей мере, образуется продукт разложения, изображенный как D019492 на схеме 1 (ниже). Более того, авторы настоящего изобретения также пришли к выводу, что дальнейший продукт разложения (D019493) может образовываться в результате гидролити-



ческого расщепления пиримидинового кольца и последующей внутримолекулярной реакции с группой алкина. D019349 представляет собой предположительно промежуточный продукт разложения, который наблюдался в некоторых условиях температуры и относительной влажности при тестировании стабильности (данные не представлены).

Схема 1



Исследовали добавление стеарата магния к комбинации безводной формы соединения формулы (I) и лактозы. Было обнаружено, что указанная комбинация безводной формы соединения формулы (I) с лактозой и стеаратом магния является физически стабильной (пример 8). Однако неожиданно было обнаружено, что добавление стеарата магния вызывает повышение химической стабильности комбинации безводной формы соединения формулы (I) и лактозы (пример 9). Аналогичный стабилизирующий эффект был обнаружен и с использованием других металлических солей стеариновой кислоты, особенно стеарата натрия и стеарата кальция (пример 10).

Не желая связываться с какой-либо теорией, по-видимому, металлические соли стеариновой кислоты, такие как стеарат магния, могут действовать в качестве защитных агентов против химического разложения алкильной группы в соединении формулы (I) и против химического разложения пиримидинового кольца в соединении формулы (I), которое наблюдают, если безводная форма соединения формулы (I) находится в смеси с лактозой.

В итоге авторы настоящего изобретения обнаружили, что твердая кристаллическая безводная форма соединения формулы (I) обладает более высокой физической стабильностью, чем твердая кристаллогидратная форма соединения формулы (I) в отдельности, но обнаружили, что безводная форма оказывается менее стабильной с лактозой. Однако авторы настоящего изобретения обнаружили, что указанную проблему можно преодолеть добавлением металлической соли стеарата, такой как стеарат магния. Авторы экстраполировали эти находки с металлическими солями стеариновой кислоты до металлических солей стеарилфумарата.

Фармацевтические композиции для ингаляции.

В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие твердые кристаллические формы настоящего изобретения в смеси с одним или более разбавителями или носителями. Желательно, чтобы композиции содержали лактозу в качестве разбавителя или носителя.

Как использовано в данном описании, термин "лактоза" относится к содержащему лактозу компоненту, включая моногидрат  $\alpha$ -лактозы, моногидрат  $\beta$ -лактозы, безводную  $\alpha$ -лактозу, безводную  $\beta$ -лактозу и аморфную лактозу. Лактозные компоненты можно обрабатывать путем микронизации, просеивания, размалывания, прессования, агломерации или сушки распылением. Коммерчески доступные формы лактозы в различных формах также включены в изобретение, например Lactohale® (лактоза ингаляционной степени чистоты; Frieslandfoods), InhaLac®70 (просеянная лактоза для сухих порошковых ингаляторов; Meggle) и Respitose® (просеянная лактоза ингаляционной степени чистоты; DFE Pharma) продукты. В одном из вариантов осуществления лактозный компонент выбирают из группы, состоящей из моногидрата  $\alpha$ -лактозы, безводной и аморфной лактозы. Предпочтительно, если лактоза представляет собой моногидрат  $\alpha$ -лактозы.

Для проникновения достаточно глубоко в легкие измельченный активный ингредиент (в случае соединения (I)) должен быть подходящего размера, как описано выше. Указанные мелкие частицы будут иметь тенденцию к образованию агломератов. Использование носителя, такого как лактоза, предотвращает указанную агломерацию и может повысить текучесть. Кроме того, использование носителя обеспечивает правильную и постоянную дозировку, достигающую легких. Активный ингредиент обычно образует монослой на более крупных частицах лактозы, затем во время ингаляции указанный активный ингредиент и указанный носитель разделяются, и указанный активный ингредиент ингалируется, тогда как основная часть носителя - нет. Как таковое, использование измельченной лактозы в качестве носителя для активного ингредиента обеспечивает то, что каждая доза указанной сухой порошковой фармацевтической лекарственной формы выделяет одно и то же количество активного ингредиента.

Как правило, для предотвращения агломерации мелких активных частиц используют носитель, такой как лактоза с размером частиц приблизительно или по меньшей мере в десять раз больше размеров частиц активного ингредиента (например, используют лактозу с D50 приблизительно или по меньшей мере в десять раз больше размеров активного ингредиента).

В одном из вариантов осуществления сухая порошковая лекарственная форма настоящего изобретения включает измельченную лактозу с D50 в интервале 40-150 мкм.

Сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма настоящего изобретения включает измельченную лактозу в качестве носителя в количестве, достаточном для обеспечения правильной и постоянной доставки доз активного ингредиента в легкие. В одном из вариантов осуществления сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма включает от около 40 до около 99,88 мас.%, например от около 50 до около 99,88 мас.%, например от около 65 до около 99,88 мас.%, например от около 75 до около 99,99 мас.%, измельченной лактозы в расчете на массу сухой порошковой фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма включает от около 80 до около 99,98 мас.% или например от около 80 до около 99,9 мас.%, например от около 85 до около 99,98 мас.%, например от около 95 до около 99 мас.% измельченной лактозы в расчете на массу сухой порошковой фармацевтической композиции.

Необязательно (и особенно при использовании твердой кристаллической безводной формы) композиция содержит стабилизирующий агент, выбранный из металлических солей стеариновой кислоты, таких как стеарат магния, и металлических солей стеарилфумарата.

Примером металлической соли стеариновой кислоты является стеарат магния. Альтернативные металлические соли стеариновой кислоты, которые можно использовать, включают соли стеариновой кислоты, образованные с металлами группы I и другими металлами группы II, такими как стеарат натрия, стеарат кальция и стеарат лития. Другие металлические соли стеариновой кислоты, которые можно привести, включают стеарат цинка и стеарат алюминия.

Металлические соли стеарилфумарата (например, стеарилфумарат натрия), по-видимому, обладают такими же свойствами, как и металлические соли стеариновой кислоты (см. Shah et al., Drug development and Industrial pharmacy 1986, vol. 12, № 8-9, 1329-1346). По мнению авторов изобретения их можно использовать в качестве альтернативы металлическим солям стеариновой кислоты в настоящем изобретении.

Как использовано в данном описании, термин "стеарат магния" включает тригидрат стеарата магния, дигидрат стеарата магния, моногидрат стеарата магния и аморфный стеарат магния. Стеарат магния, как определено в описании, включает допущение, в котором любой материал, определенный как "стеарат магния", может содержать вплоть до 25% (например, вплоть до 10%, например, вплоть до 5%, например, вплоть до 1%) пальмитатной соли.

Обычно металлические соли стеариновой кислоты или металлические соли стеарилфумарата могут быть использованы в безводной форме или в виде гидратов, и они могут содержать вплоть до 25% (например, вплоть до 10%, например, вплоть до 5%, например, вплоть до 1%) пальмитатной соли.

Как использовано в данном описании, выражение "стабилизирующий агент, выбранный из металлических солей стеариновой кислоты, таких как стеарат магния и металлических солей стеарилфумарата", может включать смесь металлических солей стеариновой кислоты и/или стеарилфумарата, хотя предпочтительно использовать только одну соль.

Металлическую соль стеариновой кислоты, такую как стеарат магния или металлические соли стеарилфумарата, обычно получают в виде тонкого порошка, который нет необходимости подвергать микронизации. Предпочтительно, если D50 металлической соли стеариновой кислоты, такой как стеарат магния, или металлической соли стеарилфумарата больше чем 5 мкм, например около 10 мкм или больше чем 10 мкм, например в интервале от 5 до 100 мкм, например от 5 до 50 мкм, например от 5 до 20 мкм, например от 10 до 20 мкм. Стеарат магния можно получить, например, от Avantor (Nuqual 2257 brand) или Peter Greven. Стеарат натрия и стеарат кальция можно, например, получить от Sigma-Aldrich. Стеарилфумарат натрия можно, например, получить от ScienceLab.

Сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма настоящего изобретения включает измельченный стабилизирующий агент, выбранный из металлических солей стеариновой кислоты, таких как стеарат магния, и металлических солей стеарилфумарата в количестве, достаточном для обеспечения химической стабильности лекарственной формы ("стабилизирующее количество"). Химическая стабильность, например, демонстрируется, если образование продукта разложения D019328 (одного или обоих веществ) находится на уровне менее чем 0,2 мас.% после хранения композиции, содержащей соединение формулы (I), в течение 4 недель при 50°C. Альтернативно или дополнительно, химическая стабильность, например, демонстрируется, если образование продукта разложения D019493 находится на уровне менее чем 0,5 мас.% после хранения композиции, содержащей соединение формулы (I), в течение 2 недель при 80°C. Альтернативно или дополнительно, химическая стабильность, например, демонстрируется, если образование продукта разложения D019492 находится на уровне менее чем 0,4 мас.%, после хранения композиции, содержащей соединение формулы (I), в течение 2 недель при 80°C. В одном из вариантов осуществления сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма содержит от около 0,01 до около 15 мас.%, например от около 0,1 до около 10 мас.%, 10, 5, 2 или 1 мас.% измельченного стабилизирующего агента, выбранного из металлической соли стеариновой кислоты, такой как стеарат магния, и металлической соли стеарилфумарата в расчете на массу сухой порошковой фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма включает от

около 0,5 до около 5 мас.%, например 1-2% мас./мас. измельченного стабилизирующего агента, выбранного из металлической соли стеариновой кислоты, такой как стеарат магния, и металлической соли стеарилфумарата в расчете на массу сухой порошковой фармацевтической композиции. Подходящим является, если стабилизирующий агент, выбранный из металлической соли стеариновой кислоты, такой как стеарат магния, и металлической соли стеарилфумарата присутствует в количестве, достаточном для обеспечения физической стабильности указанной лекарственной формы. Физическая стабильность, например, демонстрируется, если ИК-спектр и картина порошковой рентгеновской дифракции композиции (особенно в отношении характеристических пиков соединения формулы (I)) являются постоянными и неизменными после хранения композиции, содержащей соединение формулы (I), в течение 4 недель при 50°C.

В одном из вариантов осуществления сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма для ингаляций настоящего изобретения включает:

(i) от около 0,02 до 50 мас.% 6-(2-(4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамида в кристаллической безводной измельченной форме в качестве активного ингредиента;

(ii) от около 40 до около 99,88 мас.% измельченной лактозы и

(iii) от около 0,1 до около 10 мас.% измельченного стабилизирующего агента, выбранного из металлических солей стеариновой кислоты (таких как стеарат магния) и металлических солей стеарилфумарата.

В следующем варианте осуществления сухая порошковая фармацевтическая лекарственная форма для ингаляций настоящего изобретения включает:

(i) от около 0,02 до 50 мас.% 6-(2-(4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамида в форме твердого кристаллогидрата в измельченной форме в качестве активного ингредиента;

(ii) от около 40 до около 99,88 мас.% измельченной лактозы и

(iii) необязательно от около 0,1 до около 10 мас.% измельченного стабилизирующего агента, выбранного из металлических солей стеариновой кислоты (таких как стеарат магния) и металлических солей стеарилфумарата.

Фармацевтические применения и способы введения.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предложено применение твердой кристаллической формы настоящего изобретения в качестве лекарственного средства.

В одном из вариантов осуществления предложено применение фармацевтической лекарственной формы настоящего изобретения для лечения ХОБЛ и/или астмы, в частности ХОБЛ или тяжелой астмы, путем ингаляции, т.е. путем местного введения в легкие. Важно, что введение в легкие обеспечивает благоприятные эффекты вводимого соединения, при этом минимизируя побочные эффекты для пациентов.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая лекарственная форма настоящего изобретения подходит для сенситизации пациентов к лечению кортикостероидами.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть удобно введены в единичной дозированной форме и могут быть получены любым способом, хорошо известным специалистам в данной фармацевтической области, например как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985).

Местное введение в легкие осуществляют, используя устройство для ингаляции.

Так, аспект настоящего изобретения включает устройство для ингаляции, включающее одну или более доз фармацевтической лекарственной формы согласно настоящему изобретению. Устройства для ингаляции для сухих порошковых лекарственных форм обычно активируются дыханием, так что доза выводится из устройства и вводится субъекту за счет силы легких путем ингаляции из мундштука. Однако, необязательно можно использовать внешнюю энергию, для того чтобы способствовать введению дозы. Обычно устройства для ингаляции включают множественные дозы фармацевтической лекарственной формы согласно настоящему изобретению, например 2, или 4, или 8, или 28, или 30, или 60, или больше доз. Так, устройство для ингаляции может включать месячный запас доз. В одном из вариантов осуществления дозу отмеряют в капсулу для применения в одном устройстве для ингаляций, адаптированном для доставки содержимого капсулы субъекту при ингаляции. Необязательно дозы делят, например, так, чтобы дозу вводить, используя две (или более) ингаляции из устройства для ингаляции. В соответствии с одним вариантом настоящего изобретения дозы лекарственной формы предварительно отмеривают в устройстве для ингаляции. Например, отмеренные дозы могут содержаться в карманах блистерных полосок, или в дисках, или внутри капсул. В соответствии с другим вариантом настоящего изобретения дозы отмеривают во время использования. Такие устройства для ингаляции содержат резервуар сухого порошка и устройство для отмеривания дозы порошка (обычно на основании фиксированного объема) до или во время введения.

Примеры сухих порошковых устройств для ингаляции включают SPINHALER, ECLIPSE, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, BREEZHALER/NEOHALER, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TURBOSPIN, ELPENHALER, DISKHALER, TURBUHALER, MIATHALER,

TWISTHALER, NOVOLIZER, DISKUS, SKYEHALER, ORIEL сухой порошковый ингалятор, MICRODOSE, ACCUHALER, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR, PROHALER и CLICKHALER. Другим примером является ингалятор MONODOSE.

Необязательно устройства для ингаляции могут быть упакованы для хранения с защитой от проникновения влаги. Необязательно может быть использован осушитель внутри упаковки или внутри устройства. Предпочтительно, если фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению в устройстве для ингаляции защищена от света.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно также применять при лечении респираторных нарушений, включающих ХОБЛ, хронические бронхиты, эмфиземы, астму, педиатрическую астму, кистозный фиброз, саркоидоз и идиопатический легочный фиброз, и особенно астмы, хронических бронхитов и ХОБЛ.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать соединение формулы (I) в качестве единственного активного ингредиента или могут включать дополнительные активные ингредиенты, например активные ингредиенты, которые можно использовать при лечении вышеуказанных состояний. Например, возможные комбинации для лечения респираторных нарушений, включают комбинации со стероидами (например, будезонидом, беклометазоном, дипропионатом, флутиказонпропионатом, мометазонфуркатом, флутиказонфуроатом, флунизолидом, циклезонидом, триамцинолоном), бета-агонистами (например, тербуталином, бамбутеролом, салбутамолом, левалбутеролом, салметеролом, формотеролом, клетбутеролом, фенотеролом, бромкратеролом, индакатеролом, репротеролом, прократеролом, вивлантеролом) и/или ксантинами (например, теофиллином), мускариновыми антагонистами (например, ипратропием, тиотропием, окситропием, гликопирронием, гликопирролатом, аклидинием, тропием), антагонистами лейкотриена (например, зафирлукастом, пранлукастом, zileuton, монтелукастом) и/или ингибиторами р38 MAP киназы. Следует понимать, что любые из вышеперечисленных активных ингредиентов можно использовать в форме фармацевтически приемлемых солей.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическую лекарственную форму настоящего изобретения вводят в комбинации с противовирусным агентом, например ацикловиром, оселтамивиром (Tamiflu®), занамивиром (Relenza®) или интерфероном.

В одном из вариантов осуществления комбинацию соединения формулы (I) и другого активного ингредиента(ов) совместно формулируют в фармацевтическую лекарственную форму настоящего изобретения. В другом варианте осуществления другой активный ингредиент(ы) вводят с одним или более отдельными фармацевтическими лекарственными формами.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) совместно формулируют в фармацевтическую лекарственную форму настоящего изобретения или совместно вводят в отдельной лекарственной форме с кортикостероидом, например, для применения в поддерживающей терапии астмы, ХОБЛ или рака легких, включая профилактику последнего.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическую лекарственную форму настоящего изобретения вводят путем ингаляции, и кортикостероид вводят перорально или путем ингаляции, или в комбинации, или отдельно.

Фармацевтическая лекарственная форма настоящего изобретения может также повторно sensibilizировать состояние пациентов для лечения с помощью кортикостероидов, если ранее состояние пациентов стало трудно поддаваться лечению ими.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения применяемая доза фармацевтической лекарственной формы равна дозе, подходящей для применения в качестве монотерапии, но ее вводят в комбинации с кортикостероидом.

В одном из вариантов осуществления применяют дозу фармацевтической лекарственной формы, которая будет субтерапевтической в качестве единственного агента, и вводят в комбинации с кортикостероидом, тем самым восстанавливая восприимчивость пациента к последнему, в случае, если пациент ранее стал невосприимчивым к кортикостероиду.

Кроме того, фармацевтическая лекарственная форма настоящего изобретения может проявлять противовирусную активность и обеспечивать полезность при лечении вирусных обострений воспалительных состояний, таких как астма и/или ХОБЛ.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может также полезной при профилактике, лечении или ослаблении симптомов при вирусе гриппа, риновирусе и/или респираторно-синцитиальном вирусе или улучшения состояния при указанных заболеваниях.

В одном из вариантов осуществления раскрытые в описании фармацевтические композиции полезны при лечении или профилактике рака, конкретно рака легких, и особенно для местного введения в легкие.

Так, в следующем аспекте настоящим изобретением предложена фармацевтическая композиция, как раскрыто в описании, для применения при лечении одного или более вышеперечисленных состояний.

В следующем аспекте настоящим изобретением предложена фармацевтическая композиция, как

раскрыто в описании, для производства лекарственного средства для лечения одного или более вышеперечисленных состояний.

В следующем аспекте настоящим изобретением предложен способ лечения вышеперечисленных состояний, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции, раскрытые в описании, можно также использовать для изготовления лекарственных средств для лечения одного или более вышеперечисленных заболеваний.

Выражение "лечение" включает профилактику, а также терапевтическое лечение.

Если не указано иное, % значения, как использовано в данном описании, представляет собой значения % по массе (мас.%).

Твердые кристаллические формы настоящего изобретения и содержащие их фармацевтические композиции могут иметь преимущество, так как они имеют повышенную кристалличность (например, по данным порошковой дифракции рентгеновских лучей), обладают повышенной физической стабильностью (по данным порошковой дифракции рентгеновских лучей, ИК, ДСП, ДСК или ТГА), обладают повышенной химической стабильностью (например, по данным ВЭЖХ), повышенной физической совместимостью с лактозой (необязательно объединенной с другими эксципиентами), повышенной химической совместимостью с лактозой (необязательно объединенной с другими эксципиентами), улучшенным распределением частиц по размерам при введении (таким, которое следует из повышенной массы очень мелких частиц), или могут обладать другими благоприятными свойствами по сравнению с известными ранее твердыми формами соединения формулы (I).

Сокращения.

водн. - водный

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

д - дублет

DCM - дихлорметан

DMAР - 4-диметиламинопиридин

ДМСО - диметилсульфоксид

DPI - сухой порошковый ингалятор

ДСК - дифференциальная сканирующая калориметрия

ДСП - динамическая сорбция паров

EDC·HCl - гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида

(ES<sup>+</sup>) - ионизация электрораспылением, режим определения положительных ионов

EtOAc - этилацетат

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

ВЭЖХ-МС - высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

ч - час(ы)

ИК - инфракрасный

LPS - липополисахарид

(M+H)<sup>+</sup> - протонированный молекулярный ион

MDI - дозирующий ингалятор

MeOH - метанол

МЕК - метилэтилкетон

МГц - мегагерц

мин - минута(ы)

мл - миллиметр(ы)

МС - масс-спектрометрия

mTOR - мишень рапамицина в клетках млекопитающих

m/z - отношение масса/заряд

NH<sub>4</sub>OAc - ацетат аммония

ЯМР - ядерный магнитный резонанс (спектроскопия)

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

м.д. - миллионная доля

ч./млн - частей на миллион

кв - квартет

квин. - квинтет

отн. вл. - относительная влажность

RRT - относительное время удерживания

R<sup>t</sup> - время удерживания

КТ - комнатная температура

с - синглет

т - триплет

TBDMSCI - трет-бутилдиметилсилилхлорид

TGA - термогравиметрический анализ

TNF $\alpha$  - альфа фактор некроза опухоли

HRPD - порошковая дифракция рентгеновских лучей

### Примеры

Общие методики.

ВЭЖХ-МС.

Осуществляли при использовании системы Agilent HP1200 с колонками Agilent Extend C18 (1,8 мкм, 4,6×30 мм) при 40°C и скорости потока 2,5-4,5 мл.мин<sup>-1</sup>, элюируя градиентом H<sub>2</sub>O-MeCN, содержащим 0,1% об./об. муравьиной кислоты, в течение 4 мин. Информация о градиенте: 0-3,00 мин, изменение от 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN до 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN; 3,00-3,01 мин, выдерживают при 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN, скорость потока повышают до 4,5 мл.мин<sup>-1</sup>; 3,01-3,50 мин, выдерживают при 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN; 3,50-3,60 мин, возвращают к 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN; скорость потока снижают до 3,50 мл.мин<sup>-1</sup>; 3,60-3,90 мин, выдерживают при 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN; 3,90-4,00 мин, выдерживают при 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN, скорость потока снижают до 2,5 мл.мин<sup>-1</sup>. УФ детектирование осуществляют при 254 нм, используя детектор с переменной длиной волны Agilent G1314B.

Масс-спектры (МС).

Получали при использовании ионизации электрораспылением (ESI) в интервале m/z 60-2000 при частоте отбора образца 1,6 с/цикл, используя Agilent G1956B, в интервале m/z 150-850 при частоте отбора образца 2 Гц, используя Waters ZMD, или в интервале m/z 100-1000 при частоте отбора образца 2 Гц, используя систему ЖХ-МС Shimadzu 2010.

ЯМР спектры.

<sup>1</sup>H ЯМР спектры (за исключением полученных в примере 7) получали на спектрометре Bruker Avance III с рабочей частотой 400 МГц, используя в качестве стандарта остаточный недеирированный растворитель.

<sup>1</sup>H ЯМР спектр, например, 7 получали на спектрометре Bruker Avance с рабочей частотой 600 МГц с использованием в качестве стандарта остаточного недеирированного растворителя.

Динамическая сорбция паров (ДСП).

Получали при использовании поверхностной измерительной системы динамической сорбции паров модели DVC-1. Использовали около 19 мг образца, изменение массы, записанной в зависимости от атмосферной влажности при 25°C, определяли при использовании следующих параметров:

Сушка: 60 мин в атмосфере сухого азота

Равновесие: 0,01%/мин в течение минимум 15 мин и максимум 60 мин

Данные промежутка: 0,05% или 2,0 мин

Отн. вл., измеренная в точках:

первый набор: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5;

второй набор: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 0.

Порошковая дифракция рентгеновских лучей.

Картинки порошковой дифракции рентгеновских лучей на дифрактометре PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD, снабженном рентгеновской трубкой Cu LFF (45 кВ; 40 мА; Bragg-Brentano; spinner stage) получали при использовании Cu K $\alpha$  излучения и следующих условий измерений:

Тип сканирования: непрерывный

Интервал сканирования: с 3 до 50° 2 $\theta$

Размер шага: 0,02°/шаг

Время счета импульсов: 30 с/шаг

Время одного оборота спиннера: 1 с

Тип излучения: CuK $\alpha$

Программа траектории пучка.

Программируемая, щель расходимости: 15 мм

Щель Соллера: 0,04 рад

Фильтр пучка: 15 мм

Антирассеивающая щель: 1°

Ножевой луч: +

Дифрагируемая траектория пучка.

Длинный противорассеивающий экран: +

Щель Соллера: 0,04 рад

Ni фильтр: +

Детектор: X'Celerator

Образцы готовили нанесением на держатель образца с нулевым фоном.

Инфракрасная спектроскопия (ИК).

Использовали микро ИК-спектроскопию нарушенного полного внутреннего отражения (микро ATR) и образец анализировали, используя подходящие микро ATR аксессуары и следующие условия измере-

ния:

прибор: спектрометр Thermo Nexus 670 FTIR

число сканирований: 32

Разрешение: 1 см<sup>-1</sup>

Длина волны: от 4000 до 400 см<sup>-1</sup>

Детектор: DTGS с окнами KBr

Расщепитель пучка: Ge на KBr

Микро ATR аксессуары: Harrick Split Pea с кристаллом Si

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК).

Данные ДСК получали на оборудовании TA-Instruments Q200 MTDSC с RCS охлаждающим элементом. Обычно 3 мг каждого соединения в стандартном алюминиевом тигельке TA-Instrument для образцов нагревали при 10°C/мин от 25 до 250/300°C. Очищенный азот при 50 мл/мин поддерживали над образцом.

Термогравиметрический анализ (ТГА).

Данные ТГА собирали на термогравиметре TA-Instrument Q500. Обычно 10 мг каждого образца помещали в предварительно взвешенный алюминиевый тигель и нагревали при 20°C/мин от комнатной температуры до 300°C или <80[(% мас./мас.)], если не указано иное.

Химическая стабильность - высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

ВЭЖХ анализ осуществляли при использовании следующих технологических условий:

Колонка Waters Xbridge C18 (150×3,0×3,5 мм) или эквивалент (колонку считают эквивалентной, если ее характеристики отвечают параметрам SST, и она демонстрирует сопоставимое разделение всех рассматриваемых соединений).

Температура колонки 35°C.

Температура образца 10°C.

Скорость потока 0,45 мл/мин.

Объем впрыска: объем вводимой пробы можно регулировать до тех пор, пока не превышаются аттестационные параметры системы (детектора и инжектора) и форма пиков основного соединения остается приемлемой. Так, например, 30 мкл считают подходящим значением.

УФ детектирование на длине волны 255 нм.

Подвижная фаза. Получение и состав:

А 10 мМ ацетат аммония (0,771 г/л)+0,1% об./об. трифторуксусной кислоты в воде.

В Ацетонитрил.

Градиент: время аналитической серии составляет 41 мин.

| Растворитель | Время (минуты) |    |     |     |    |    |
|--------------|----------------|----|-----|-----|----|----|
|              | 0              | 35 | 36  | 41  | 42 | 48 |
| %А           | 95             | 30 | 0   | 0   | 95 | 95 |
| %В           | 5              | 70 | 100 | 100 | 5  | 5  |

При использовании указанного режима ВЭЖХ продукт разложения D019492 элюируется при RRT=0,86.

Химическая стабильность - сверхэффективная жидкостная хроматография (СЭЖХ).

СЭЖХ анализ осуществляли при использовании следующих технологических условий:

Колонка Acquity BEH C18; 2,1×150 мм; 1,7 мкм или эквивалент (колонку считают эквивалентной, если ее характеристики отвечают параметрам SST, и она демонстрирует сопоставимое разделение всех рассматриваемых соединений).

Температура колонки 35°C.

Температура образца 10°C.

Скорость потока 0,40 мл/мин.

Объем впрыска: объем вводимой пробы можно регулировать до тех пор, пока не превышаются аттестационные параметры системы (детектора и инжектора) и форма пиков основного соединения остается приемлемой. Так, например, 4 мкл считают подходящим значением.

Детектирование: УФ детектирование на 255 нм.

Подвижная фаза. Получение и состав:

А 10 мМ ацетат аммония (0,771 г/л)+0,1% об./об. трифторуксусная кислота в воде.

В Ацетонитрил.

Градиент: время аналитической серии составляет 41 мин.

| Растворитель | Время (минуты) |    |     |     |      |    |
|--------------|----------------|----|-----|-----|------|----|
|              | 0              | 19 | 20  | 23  | 23,5 | 28 |
| %А           | 95             | 30 | 0   | 0   | 95   | 95 |
| %В           | 5              | 70 | 100 | 100 | 5    | 5  |

При использовании указанного способа СЭЖХ продукт разложения D019492 элюируется при RRT=0,92-0,93, и продукт разложения D019493 элюируется при RRT=0,86-0,87.

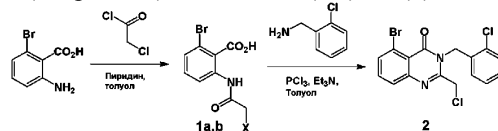
Реагенты и поставщики.

Lactohale200®: поставщик Frieslandfoods. Размер частиц (Sympatec): D10: 5-15 мкм; D50: 50-100 мкм; D90: 120-160 мкм.

Стеарат магния: Grade Hyqual® 2257; поставщик Avantor. Размер частиц: D10: обычно 3 мкм; D50: обычно 11,5 мкм (10,5-16,5 мкм); D90: обычно 24 мкм (18-28 мкм). Поставляется в виде тонко измельченного порошка.

Пример 1. Получение 6-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамида (соединение формулы (I)) в форме твердого кристаллического гидрата.

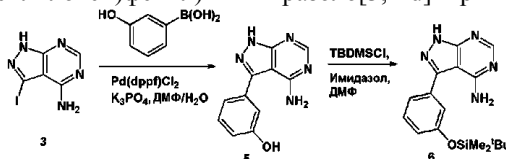
5-Бром-3-(2-хлорбензил)-2-(хлорметил)хиназолин-4(3H)-он (2)



К перемешиваемому раствору 2-амино-6-бромбензойной кислоты (3,06 г, 14,2 ммоль) в толуоле (75 мл), охлажденном до 0°C на бане со льдом, добавляют пиридин (0,60 мл, 7,10 ммоль), затем по каплям добавляют раствор хлорацетилхлорида (2,26 мл, 28,4 ммоль) в толуоле (75 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и нагревают при 115°C в течение 3 ч, и затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Объем растворителя уменьшают наполовину выпариванием в вакууме. После выстаивания в течение ночи продукт осаждается, и его собирают фильтрованием с получением 2-бром-6-(2-хлорацетида)бензойной кислоты (1a, X=Cl) (1,44 г) в виде белого твердого вещества:  $m/z$  290/292 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ). Полученный фильтрат концентрируют в вакууме и остаток тщательно растирают со смесью этанол/гептан с получением 2-бром-6-(2-гидроксиацетида)бензойной кислоты (1b, X=OH) (1,02 г, объединенный выход, 59%):  $m/z$  274/276 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ). Как соединение 1a, так и соединение 1b можно использовать без дополнительной очистки на следующей стадии.

К перемешиваемой смеси соединения (1a) (7,50 г, 27,4 ммоль), 2-хлорбензиламина (5,00 мл, 41,05 ммоль) и триэтиламина (5,70 мл, 41,1 ммоль) в толуоле (250 мл) по каплям добавляют раствор треххлористого фосфора (2,60 мл, 30,1 ммоль) в толуоле (250 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревают до 110°C в течение 24 ч, после чего горячий раствор декантируют и концентрируют в вакууме. Остаток тщательно растирают с пропан-2-олом (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (2) (6,41 г, 59%) в виде желтого твердого вещества:  $R^t$  2,67 мин;  $m/z$  397/399 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ).

3-(3-(трет-Бутилдиметилсилилокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6)

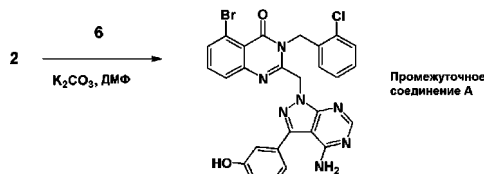


К перемешиваемой суспензии 3-йод-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-4-амин (3) (8,22 г, 31,5 ммоль), 3-фенолбороновой кислоты (13,0 г, 94,5 ммоль) и фосфата калия (10,0 г, 47,3 ммоль) в дегазированной смеси ДМФ/вода (3:2, 140 мл) добавляют Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (13,0 г, 15,7 ммоль). Реакционную смесь продувают азотом, нагревают при 120°C в течение 2 ч и затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (500 мл) и хлористо-водородной кислотой (2M, 500 мл), и полученную суспензию фильтруют. Полученный фильтрат экстрагируют хлористо-водородной кислотой (2M, 2×500 мл). Объединенные водные экстракты подщелачивают насыщенным водным раствором карбоната натрия до pH 10. Образовавшийся осадок фильтруют, и полученный фильтрат экстрагируют EtOAc (3×1 л). Объединенные органические экстракты сушат, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением серого твердого вещества. Все твердые материалы, образовавшиеся в процессе обработки, объединяют и тщательно растирают с DCM с получением 3-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-3-ил)фенола (5) (6,04 г, 84%) в виде серого твердого вещества:  $m/z$  228 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ).

К перемешиваемому раствору фенола (5) (4,69 г, 20,66 ммоль) и имидазола (2,10 г, 30,99 ммоль) в сухом ДМФ (100 мл) добавляют TBDMSCl (4,70 г, 30,99 ммоль). Через 16 ч добавляют следующие аликваты имидазола (2,10 г, 30,99 ммоль) и TBDMSCl (4,70 г, 30,99 ммоль), и полученную смесь перемешивают в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (120 мл) и экстрагируют DCM (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (2×200 мл), сушат, фильтруют, и полученный объем уменьшают приблизительно до 100 мл путем выпаривания в вакууме. Полученную суспензию фильтруют, и твердую часть промывают гептаном (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (6) (6,05 г, 85%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $m/z$  343 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ).

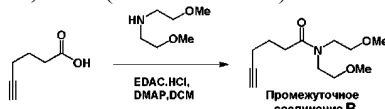
Промежуточное соединение А. 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-бром-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3H)-он





К перемешиваемой смеси 5-бром-3-(2-хлорбензил)-2-(хлорметил)хиназолин-4(3H)-она (2) (100 мг, 0,25 ммоль) и карбоната калия (42 мг, 0,30 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) добавляют раствор 3-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6) (94 мг, 0,28 ммоль) в ДМФ (2,5 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Тремя порциями добавляют карбонат калия (3×35 мг, 0,75 ммоль) в течение 30 ч, после чего растворитель удаляют в вакууме, и полученный сырой материал очищают колоночной флэш-хроматографией, элюируя 4,5% метанолом в DCM, с получением указанного в заголовке соединения. Промежуточное соединение А, (94 мг, 64%) в виде не совсем белого твердого вещества  $R^t$  2,01 мин;  $m/z$  588/590 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, ( $ES^+$ ).

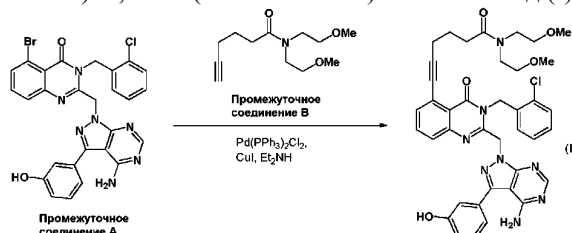
Промежуточное соединение В. N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид.



К раствору гекс-5-иновой кислоты (7,11 г, 63,4 ммоль), EDCI·HCl (14,0 г, 72,9 ммоль) и DMAP (387 мг, 3,17 ммоль) в DCM (600 мл) при 0°C добавляют бис(2-метоксиэтил)амин (9,3 мл, 63 ммоль). Полученную смесь нагревают до комнатной температуры в течение 20 ч и затем промывают хлористоводородной кислотой (1M, 2×500 мл) и водой (500 мл). Органический слой сушат и выпаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, промежуточное соединение В, в виде желтого масла (16 г, 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,88 (3H, м), 2,26 (2H, м), 2,49 (2H, м), 3,32 (6H, с), 3,51 (4H, м), 3,55 (4H, м).

6-(2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид (I)



Промежуточное соединение А ((2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-бром-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3H)-он (65,7 г, 1,0 экв.)), иодид меди(I) (1,06 г, 0,05 моль/моль), бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (3,92 г, 0,05 моль/моль), промежуточное соединение В (N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид (63,42 г, 2,5 моль/моль) и диэтиламин (837,05 мл; 591,21 г, 7,5 л/моль) загружают в 2 л реактор, и полученную смесь дегазируют, продувая аргоном. Реакционную смесь нагревают до 55°C (температура кипения с обратным холодильником) в течение 30 мин и затем перемешивают при 55°C. Через 2 ч полученную смесь охлаждают до 22°C, затем концентрируют в вакууме с получением темн-коричневого полутвердого остатка (201,0 г). Остаток затем растворяют в МЕК (781 мл) и добавляют воду (223 мл). После интенсивного перемешивания в течение 54 мин слои разделяются, и водный слой сливают. Органический слой промывают 10% мас./об. водным NH<sub>4</sub>OAc (300 мл) и 2% мас./об. водным NaCl (112 мл), затем частично концентрируют в вакууме до получения гетерогенной смеси в МЕК (230 г). Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч, затем фильтруют, и осадок промывают МЕК (3×25 мл).

Полученное твердое вещество сушат при 50°C в вакууме в течение 18 ч с получением неочищенного 6-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамида (соединение формулы (I)) (54,13 г; 0,66 экв.; 65,97% выход).

Неочищенное соединение формулы (I) (53,5 г; 1,00 экв.), метанол (7,28 мл, 0,1 л/моль) и дихлорметан (145,53 мл, 2 л/моль) перемешивают в 250 мл реакторе при 22°C. Через 4 ч твердый продукт отфильтровывают и промывают дихлорметаном (29 мл), затем сушат в вакууме при 40°C в течение 18 ч с получением соединения формулы (I) (указанное в заголовке соединение) в форме гидрата (45,3 г; 0,85 экв.; 84,67% выход после кристаллизации) в виде не совсем белого твердого вещества.

Пример 2. Получение соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме.

Все реакции, указанные в данном примере, ведут в токе газообразного азота. Соединение формулы (I) в форме гидрата, как получено в примере 1, (14,0 г) и 1-пропанол (210 мл, 15 л/кг) помещают в 400 мл

кристаллизационный реактор. Полученную гетерогенную смесь перемешивают и нагревают до 90°C (причем полученная смесь становится гомогенной при 85°C). После достижения температуры раствора 90°C добавляют акцептор металла (SiliaMetS® Thiol 0,7 г (5% мас./мас.)), и полученную смесь нагревают до 95°C. После перемешивания в течение 15 мин при 95°C смесь охлаждают до 90°C и перемешивают еще 2 ч при 90°C. Затем указанный акцептор металла отфильтровывают, и гомогенный фильтрат снова перемешивают и нагревают до 95°C, затем охлаждают до 85°C и перемешивают в течение 8 ч. Затем полученный фильтрат охлаждают в течение 8 ч до 20°C и перемешивают дополнительно 6 ч при 20°C. Затем полученный продукт отфильтровывают и промывают 1-пропанолом (6 мл), затем сушат в вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением соединения формулы (I) в безводной форме (12,6 г, 90%) в виде белого твердого вещества.

Вышеуказанный способ можно необязательно адаптировать для облегчения кристаллизации, используя заправку.

Пример 3. Анализ порошковой дифракции рентгеновских лучей соединения формулы (I) в форме твердого кристаллогидрата и в безводной форме.

Анализ порошковой дифракции рентгеновских лучей гидратной и безводной форм соединения формулы (I) предпринимают, используя способ, описанный в разделе "Общие методики". Полученные дифракционные картины представлены на фиг. 1 и 2. Обе картины порошковой дифракции рентгеновских лучей демонстрируют дифракционные пики без присутствия гало, тем самым, свидетельствуя о том, что оба материала являются кристаллическими. Пики и интенсивности двух форм представлены далее в табл. 1 и 2:

Таблица 1  
Характеристические пики порошковой дифракции  
рентгеновских лучей для соединения формулы (I) в гидратной форме

| Пик порошковой<br>дифракции<br>рентгеновских<br>лучей<br>( $\pm 0,2$ градуса,<br>значения 2-<br>тета) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,6                                                                                                   |
| 7,6                                                                                                   |
| 9,6                                                                                                   |
| 11,1                                                                                                  |
| 12,2                                                                                                  |
| 12,6                                                                                                  |
| 13,3                                                                                                  |
| 13,9                                                                                                  |
| 15,9                                                                                                  |
| 17,0                                                                                                  |
| 18,9                                                                                                  |
| 20,3                                                                                                  |
| 21,8                                                                                                  |
| 23,1                                                                                                  |

Таблица 2  
Характеристические пики порошковой дифракции  
рентгеновских лучей для безводной формы соединения (I)

| Пик порошковой<br>дифракции<br>рентгеновских<br>лучей<br>( $\pm 0,2$ градуса,<br>значения 2-тета) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,6                                                                                               |
| 7,9                                                                                               |
| 11,2                                                                                              |
| 12,3                                                                                              |
| 15,6                                                                                              |
| 17,6                                                                                              |
| 18,4                                                                                              |
| 21,4                                                                                              |
| 22,5                                                                                              |
| 24,2                                                                                              |

Две указанные кристаллические формы имеют несколько общих пиков, что указывает на то, что они, по-видимому, обладают родственными (но различными) кристаллическими структурами.

Пример 4. Термический анализ соединения формулы (I) в гидратной и безводной формах (безводная форма с микронизацией и без нее).

Термический анализ в гидратной и безводной формах (безводная форма микронизированная и немикронизированная) соединения формулы (I) осуществляют, используя ТГА, ДСП, порошковую дифракцию рентгеновских лучей, ИК и ДСК, как описано в разделе "Общие методики". При необходимости, образец при комнатной температуре и относительной влажности (контрольный образец "0 дней") сравнивают с образцами, хранившимися при различных температурах и значениях относительной влажности (сравниваемые образцы).

Микронизированную безводную форму соединения формулы (I) получают, используя микронизирующее устройство - струйную мельницу (1,5 бар) (производства Hosokawa Alpine).

Распределение частиц по размерам определяют, используя лазерную дифракцию (Malvern Master-sizer Instrument). Микронизированная безводная форма соединения формулы (I) имеет следующее распределение частиц по размерам: D10 - 1,40 мкм; D50 - 2,77 мкм и D90 - 5,29 мкм.

Условия хранения при тестировании: 4 недели при КТ <5% отн. вл., КТ 56% отн. вл., КТ 75% отн. вл., 50 и 40°C 75% отн. вл. Результаты порошковой дифракции рентгеновских лучей и ИК также получают после хранения в течение 1 недели при 80°C.

Твердая форма кристаллогидрата.

ТГА: контрольный образец (t=0) и сравниваемые образцы (экспонированные различным условиям хранения) нагревают со скоростью 20°C/мин от комнатной температуры до 300°C. Кривая ТГА контрольного образца (t=0) представлена на фиг. 11, и результаты для всех образцов проиллюстрированы в табл. 3. Кривая на фиг. 11 свидетельствует о потере массы 1,1% в температурном интервале от КТ до 45°C в результате испарения свободного растворителя или гигроскопической воды (о чем свидетельствует первый пик между 29,39 и 44, 82°C). Потеря массы в 1,5% наблюдается от 45 до 190°C в результате испарения связанного растворителя, и потеря массы при температуре выше 190°C наблюдается в результате испарения и разложения продукта. При сравнении указанного полученного профиля потери массы с профилями сравнительных образцов в табл. 3 каких-либо заметных различий не было обнаружено.

ДСП: изотермическая кривая ДСП для контрольного образца представлена на фиг. 3, и изменения ДСП в массовой кривой проиллюстрированы на фиг. 4. На протяжении начальной стадии сушки регистрируется потеря массы в 2,2% и считают, что полученный высушенный продукт является гигроскопичным. Указанный гигроскопический продукт адсорбирует вплоть до 2,1% влаги в зависимости от влажности атмосферы и полностью высушивается во время цикла десорбции. Полученный продукт после цикла адсорбции/десорбции исследуют с помощью порошковой дифракции рентгеновских лучей и ИК, и было обнаружено, что результаты сравнимы с результатами для контрольного образца. Полученные результаты свидетельствуют о том, что указанная гидратная форма является гигроскопичной.

Порошковая дифракция рентгеновских лучей и ИК: дифракционная картина порошковой дифракции рентгеновских лучей контрольного образца (t=0) представлена на фиг. 1 и спектр ИК представлен на фиг. 7. Дифракционную картину и спектр ИК сравнивают с данными, которые получены для сравнительных образцов (экспонированных различным условиям хранения), и полученные результаты представлены в табл. 3. Оказалось, что дифракционные картины и спектры ИК идентичны или очень близки для большинства образцов, однако некоторые небольшие различия в дифракционных картинах и ИК спектрах наблюдаются после хранения при повышенных температурах в 50 и 80°C и в сухих условиях (комн. темп./<5% отн.вл.), при сравнении с контрольным образцом (что отмечено как "±Сравн." в табл. 3). Указанные небольшие различия наблюдаются также в картине порошковой дифракции рентгеновских лучей и в спектре ИК контрольного образца после ДСП, что предполагает, что наблюдаемые различия для образцов при 50, 80°C и комн. темп. <5% отн.вл. связаны с сушкой продукта.

ДСК: указанный контрольный образец (t=0) и сравнительные образцы (экспонированные различным условиям хранения) нагревают со скоростью 10°C/мин с 25 до 300°C. Кривая ДСК для контрольного образца представлена на фиг. 9, и результаты для всех образцов проиллюстрированы в табл. 3. Из фиг. 9, очевидно, что контрольный образец плавится с разложением при температуре около 183,5°C, и эндотермический сигнал при 64,5°C связан с испарением растворителя.

В заключение очевидно, что гидрат обладает хорошей физической стабильностью. Продукт, по-видимому, является гигроскопичным и демонстрирует некоторую потерю воды в сухих условиях. Однако, кристаллическая форма, по-видимому, является стабильной в отношении потери воды и накопления воды.

Таблица 3  
Данные по стабильности для гидратной формы соединения формулы (I)

| Продукт | Условия               | ТГА   |        | Дифр.<br>рентг.<br>лучей | ИК               | ДСК         |                   | Внешний вид |
|---------|-----------------------|-------|--------|--------------------------|------------------|-------------|-------------------|-------------|
|         |                       | <45°C | <190°C |                          |                  | Max<br>(°C) | Extra<br>(°C)     |             |
| Гидрат  | 0 дней*               | 1,1   | 1,5    | Крист.<br>Сравн.         | Крист.<br>Сравн. | 183,5       | 64,5<br>(44 Дж/г) | белый       |
|         | КТ/<5%<br>отн. вл.    | 0,7   | 0,9    | ±Сравн.                  | ±Сравн.          | 183,6       | 62,7<br>(23 Дж/г) | белый       |
|         | КТ/56%<br>отн. вл.    | 1,0   | 1,1    | -Сравн.                  | -Сравн.          | 183,5       | 66,0<br>(40 Дж/г) | белый       |
|         | КТ/75%<br>отн. вл.    | 1,2   | 1,3    | -Сравн.                  | -Сравн.          | 183,5       | 65,3<br>(40 Дж/г) | белый       |
|         | 80°C<br>(1<br>неделя) | -     | -      | ±Сравн.                  | ±Сравн.          | -           | -                 | белый       |
|         | 50°C                  | 1,0   | 1,0    | ±Сравн.                  | ±Сравн.          | 183,7       | 64,7<br>(37 Дж/г) | белый       |
|         | 40°C/75%<br>отн. вл.  | 0,9   | 1,0    | -Сравн.                  | -Сравн.          | 183,4       | 66,9<br>(39 Дж/г) | белый       |

\* - окружающая температура и относительная влажность

Крист.Сравн. - кристаллический контроль

~Сравн. - идентично кристаллическому контролю

±Сравн. - сравнимо с кристаллическим контролем

Твердая кристаллическая безводная форма (немикронизированная).

ТГА (табл. 4 и фиг. 12): контрольный образец и сравниваемые образцы нагревают со скоростью 20°C/мин от комнатной температуры до 300°C. Кривая ТГА контрольного образца ( $t=0$ ) представлена на фиг. 12, и полученные результаты для всех образцов проиллюстрированы в табл. 4. На основании фиг. 12 очевидно, что для контрольного образца наблюдается потеря массы в 0,2% в интервале температур от комнатной температуры вплоть до 100°C, которая вызвана испарением свободного растворителя и/или гигроскопической воды. Потеря массы в 0,4% наблюдается от 100 до 200°C, что вероятно связано с испарением и разложением продукта. При сравнении профиля потери массы контрольного образца с потерями сравниваемых образцов оказывается, что различия, наблюдаемые в сухих условиях при комн. темп./<5% отн.вл., меньше, чем происходящий % потери массы в 0,7 и 0,9%.

ДСП: изотермическая кривая ДСП для контрольного образца представлена на фиг. 5, и изменения ДСП в массовом графике представлены на фиг. 6. Во время начальной стадии сушки регистрируется потеря массы в 0,1%. Полученный сухой продукт демонстрирует гигроскопическое поведение и остается в той же самой форме твердого состояния во время теста.

Порошковая дифракция рентгеновских лучей и ИК: дифракционная картина порошковой дифракции рентгеновских лучей контрольного образца представлена на фиг. 2, и спектр ИК представлен на фиг. 8. Указанную дифракционную картину и ИК спектр сравнивают с картинами и спектрами сравниваемых образцов, и полученные результаты проиллюстрированы в табл. 4. Обнаружено, что дифракционные картины и ИК спектры идентичны для всех образцов, что свидетельствует об отсутствии изменений, происходящих после хранения в различных условиях.

ДСК: контрольный образец и сравниваемые образцы нагревают со скоростью 10°C/мин от 25 до 250°C. Кривая ДСК контрольного образца представлена на фиг. 10, и полученные результаты для всех образцов проиллюстрированы в табл. 4. На основании фиг. 10, очевидно, что контрольный образец плавится (возможно с разложением) при температуре около 187,0°C. При сравнении результатов ДСК для контрольного образца с результатами для сравниваемых образцов становится очевидно, что условия хранения не изменяют точку плавления вещества.

В заключении, очевидно, что твердая кристаллическая безводная форма соединения формулы (I) остается физически стабильной во всех исследованных условиях.

Таблица 4  
Результаты исследования стабильности безводной формы  
соединения формулы (I) (немикронизированной)

| Продукт                                     | Условия                    | ТГА  |            | Дифр.<br>рентг.<br>лучей | ИК                | ДСК<br>Мах<br>(°C) | Внешний<br>вид |
|---------------------------------------------|----------------------------|------|------------|--------------------------|-------------------|--------------------|----------------|
|                                             |                            | <100 | <200°<br>C |                          |                   |                    |                |
| Безводная<br>форма<br>(немикронизированная) | 0 дней                     | 0,2  | 0,4        | Крист.,<br>Сравн.        | Крист.,<br>Сравн. | 187,0              | белый          |
|                                             | 80°C<br>КТ/<5%<br>отн. вл. | –    | –          | –Сравн.                  | –Сравн.           | –                  | белый          |
|                                             | КТ/56%<br>отн. вл.         | 0,3  | 0,5        | –Сравн.                  | –Сравн.           | 187,6              | белый          |
|                                             | КТ/75%<br>отн. вл.         | 0,4  | 0,5        | –Сравн.                  | –Сравн.           | 187,4              | белый          |
|                                             | 50°C<br>отн. вл.           | 0,3  | 0,4        | –Сравн.                  | –Сравн.           | 187,0              | белый          |
|                                             | 40°C/75%<br>отн. вл.       | 0,3  | 0,4        | –Сравн.                  | –Сравн.           | 187,2              | белый          |
|                                             | 40°C/75%<br>отн. вл.       | 0,4  | 0,5        | –Сравн.                  | –Сравн.           | 187,2              | белый          |

Твердая кристаллическая безводная форма (микронизированная) ТГА: контрольный образец и сравниваемые образцы нагревают со скоростью 20°C/мин от комнатной температуры до 300°C, и полученные результаты для всех образцов проиллюстрированы в табл. 5.

ДСП: изотермическая кривая ДСП для контрольного образца представлена на фиг. 13. В течение начальной стадии сушки регистрируется потеря массы в 0,1%. Видно, что продукт слегка гигроскопичен и адсорбирует вплоть до 0,9% влаги в зависимости от атмосферных условий. Было обнаружено, что за время цикла десорбции продукт полностью высыхает.

Порошковая дифракция рентгеновских лучей и ИК: дифракционную картину и ИК-спектр контрольного образца сравнивают с картинами и спектрами сравниваемых образцов, и полученные результаты проиллюстрированы в табл. 5. Было обнаружено, что дифракционные картины и ИК-спектры идентичны для всех образцов, что свидетельствует о том, что каких-либо изменений твердого состояния не происходит после хранения в различных условиях.

ДСК: контрольный образец и сравниваемые образцы нагревают со скоростью 10°C/мин от 25 до 250°C. Полученные результаты для всех образцов проиллюстрированы в табл. 5. Кривая ДСК для контрольного образца регистрирует плавление продукта (с возможным разложением) около 186°C. Дополнительный экзотермический сигнал, наблюдаемый около 124°C, вероятно связан с перекристаллизацией аморфного материала или кристаллическими артефактами, присутствующими в образце и полученными в процессе размалывания.

В итоге, очевидно, что твердая кристаллическая безводная форма соединения формулы (I) в микронизированной форме физически стабильна во всех исследованных условиях, хотя и является слегка гиг-

роскопичной.

Таблица 5  
Результаты исследования стабильности безводной формы  
соединения формулы (I) (микронизированной)

| Продукт                             | Условия              | ТГА  |         | Дифф. рентг. лучей | ИК            | ДСК      |                | Внешний вид |
|-------------------------------------|----------------------|------|---------|--------------------|---------------|----------|----------------|-------------|
|                                     |                      | <100 | <200° С |                    |               | Max (°C) | Extra (°C)     |             |
| Безводная форма (микронизированная) | 0 дней               | 0,2  | 0,4     | Крист. Сравн.      | Крист. Сравн. | 185,6    | 123,4 (4 Дж/г) | белый       |
|                                     | 80°C                 | -    | -       | -Сравн.            | -Сравн.       | -        | -              | белый       |
|                                     | КТ/<5%<br>отн. вл.   | 0,3  | 0,4     | -Сравн.            | -Сравн.       | 185,7    | 123,7 (4 Дж/г) | белый       |
|                                     | КТ/56%<br>отн. вл.   | 0,4  | 0,4     | -Сравн.            | -Сравн.       | 185,5    | 123,0 (4 Дж/г) | белый       |
|                                     | КТ/75%<br>отн. вл.   | 0,3  | 0,4     | -Сравн.            | -Сравн.       | 185,6    | 123,3 (4 Дж/г) | белый       |
|                                     | 50°C                 | 0,5  | 0,4     | -Сравн.            | -Сравн.       | 185,4    | 124,9 (4 Дж/г) | белый       |
|                                     | 40°C/75%<br>отн. вл. | 0,2  | 0,3     | -Сравн.            | -Сравн.       | 185,7    | 124,5 (2 Дж/г) | белый       |
|                                     |                      |      |         |                    |               |          |                |             |

Пример 5. ВЭЖХ анализ соединения формулы (I) в форме твердого кристаллогидрата и в твердой кристаллической безводной форме (безводная форма немикронизированная и микронизированная).

Химическую стабильность твердой формы кристаллогидрата и твердой кристаллической безводной формы (безводная форма как немикронизированная, так и микронизированная) соединения формулы (I) определяют путем сравнения образца при комнатной температуре и относительной влажности (контрольный образец) с образцами, которые хранили при различных температурах и относительной влажности (сравниваемые образцы). Указанные образцы хранили в различных условиях в течение 1, 4 или 8 недель, как представлено в табл. 6, 7 и 8. Затем указанные образцы анализируют с помощью ВЭЖХ, используя метод, изложенный в разделе "Общие методики", и путем визуального исследования.

Гидратная форма.

Из результатов, представленных в табл. 6, очевидно, что гидратная форма соединения формулы (I) химически стабильна, хотя наблюдается некоторая чувствительность к свету.

Таблица 6  
Результаты исследования стабильности для гидратной  
формы соединения формулы (I)

| Продукт | Условия              | ВЭЖХ<br>Сумма примесей |        |        | Внешний вид |        |        |
|---------|----------------------|------------------------|--------|--------|-------------|--------|--------|
|         |                      | 1                      | 4      | 8      | 1           | 4      | 8      |
|         |                      | неделя                 | недели | недель | неделя      | недели | недель |
| Гидрат  | Контроль             | 1,52                   | -      | -      | белый       | -      | -      |
|         | 0,3 дня              | 1,61                   | -      | -      | белый       | -      | -      |
|         | ICN<br>освещение*    | 1,58                   | -      | -      | белый       | -      | -      |
|         | 80°C                 | 1,54                   | 1,46   | 1,54   | белый       | белый  | белый  |
|         | 40°C/75%<br>отн. вл. | 1,53                   | 1,53   | 1,59   | белый       | белый  | белый  |
|         | 50°C                 | -                      | 1,50   | 1,53   | -           | белый  | белый  |
|         | КТ/<5%<br>отн. вл.   | -                      | 1,53   | 1,54   | -           | белый  | белый  |
|         | КТ/56%<br>отн. вл.   | -                      | 1,53   | 1,54   | -           | белый  | белый  |
|         | КТ/75%<br>отн. вл.   | -                      | 1,48   | 1,60   | -           | белый  | белый  |
|         |                      |                        |        |        |             |        |        |

\* - искусственный дневной свет (световая камера 700 Вт/м<sup>2</sup>)

Безводная форма (немикронизированная).

Из данных, представленных в табл. 7, очевидно, что безводная форма соединения формулы (I) чувствительна к свету. После хранения при ICN освещении в течение 0,3 дней продукт разложения наблюдается при RRT 1,12 и RRT 1,24.

Таблица 7  
Результаты исследования стабильности для безводной формы  
соединения формулы (I) (твердое состояние)

| Продукт                               | Условия              | ВЭЖХ<br>Сумма примесей |        |        | Внешний вид |        |        |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------|--------|--------|-------------|--------|--------|
|                                       |                      | 1                      | 4      | 8      | 1           | 4      | 8      |
|                                       |                      | неделя                 | недели | недель | неделя      | недели | недель |
| Безводная форма (немикронизированная) | Контроль             | 0,72                   | -      | -      | белый       | -      | -      |
|                                       | 0,3 дня              | 1,08                   | -      | -      | светло      | -      | -      |
|                                       | ICN<br>освещение     | 0,71                   | -      | -      | желтый      | -      | -      |
|                                       | 80°C                 | 0,71                   | 0,72   | 0,72   | белый       | белый  | белый  |
|                                       | 40°C/75%<br>отн. вл. | 0,71                   | 0,71   | 0,73   | белый       | белый  | белый  |
|                                       | 50°C                 | -                      | 0,72   | 0,74   | -           | белый  | белый  |
|                                       | КТ/<5%<br>отн. вл.   | -                      | 0,71   | 0,77   | -           | белый  | белый  |
|                                       | КТ/56%<br>отн. вл.   | -                      | 0,71   | 0,74   | -           | белый  | белый  |
|                                       | КТ/75%<br>отн. вл.   | -                      | 0,71   | 0,74   | -           | белый  | белый  |
|                                       |                      |                        |        |        |             |        |        |

Безводная форма (микронизированная).

Из данных табл. 8 очевидно, что безводная форма соединения формулы (I) в микронизированной форме чувствительна к свету. После хранения при ИСН освещении в течение 0,3 дня наблюдается разложение продукта при RRT 1,12.

Таблица 8  
Результаты исследования стабильности для безводной формы  
соединения формулы (I) (микронизированной)

| Продукт                             | Условия           | ВЭЖХ           |             |             | Внешний вид |             |             |
|-------------------------------------|-------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                     |                   | Сумма примесей |             |             |             |             |             |
|                                     |                   | 1<br>неделя    | 4<br>недели | 8<br>недель | 1<br>неделя | 4<br>недели | 8<br>недель |
| Безводная форма (микронизированная) | Контроль          | 0,72           | –           | –           | белый       | –           | –           |
|                                     | 0,3 дня ИСН       | 0,89           | –           | –           | светло –    | –           | –           |
|                                     | освещение 80°C    | 0,71           | –           | –           | желтый      | –           | –           |
|                                     | белый             |                |             |             |             |             |             |
|                                     | 40°C/75% отн. вл. | 0,72           | 0,71        | 0,76        | белый       | белый       | белый       |
|                                     | 50°C              | 0,71           | 0,71        | 0,76        | белый       | белый       | белый       |
|                                     | КТ/<5%            | –              | 0,70        | 0,73        | –           | белый       | белый       |
|                                     | отн. вл. КТ/56%   | –              | 0,71        | 0,74        | –           | белый       | белый       |
|                                     | отн. вл. КТ/75%   | –              | 0,73        | 0,75        | –           | белый       | белый       |

ВЭЖХ исследования показывают, что химические стабильности гидратной и безводной форм (как немикронизированной, так и микронизированной) соединения формулы (I) сравнимы, хотя все формы демонстрируют некоторую чувствительность к свету.

Пример 6. Порошковая дифракция рентгеновских лучей/ИК анализ соединения формулы (I) в гидратной форме с лактозой и в безводной форме с лактозой.

Готовят смеси гидратной формы соединения формулы (I) с лактозой и безводной формы (микронизированной) соединения формулы (I) с лактозой (в каждом случае 50/50%), используя Lactohale® в качестве источника лактозы (поставщик DOMO®/Frieslandfoods). Полученные смеси хранят при различных температурах и в условиях различной влажности и анализируют с помощью порошковой дифракции рентгеновских лучей и ИК в момент времени ноль и после 1 и 4 недель хранения. ИК-спектры и картины порошковой дифракции рентгеновских лучей образцов для изучения стабильности после 1 и 4 недель сравнивают с ИК-спектром и картиной порошковой дифракции рентгеновских лучей, полученными в момент времени ноль.

Твердый кристаллогидрат.

Получение смеси: около 250 мг соединения формулы (I) в форме гидрата и 250 мг Lactohale200® помещают в агатовую ступку, затем смешивают, используя пестик и пластиковый шпатель (Feton), в течение 5 мин. Физическими смесями заполняют 10 мл коричневые стеклянные склянки с завинчивающимися крышками (закрытые) и без крышек (открытые). Используют следующие условия хранения:

80°C: 1 неделя, закрытые;

50°C: 1 и 4 недели, закрытые;

40°C/75% отн. вл.: 1 и 4 недели, открытые.

ИК-спектр контрольного образца смеси твердой кристаллогидратной формы с лактозой представлен на фиг. 14. ИК-спектры получают после хранения в различных условиях. Каких-либо различий не наблюдается между ИК-спектрами образцов после 1 и 4 недель исследования стабильности и ИК-спектром, полученным в момент времени ноль. Не наблюдается также взаимодействия между указанной гидратной формой и лактозой, и указанная гидратная форма остается стабильной при всех условиях хранения.

Картина порошковой дифракции рентгеновских лучей контрольного образца смеси твердой кристаллогидратной формы с лактозой представлена на фиг. 15. Картины порошковой дифракции рентгеновских лучей получают для образцов после различных условий хранения. Полученные картины порошковой дифракции рентгеновских лучей образцов после 1 и 4 недель исследования стабильности были аналогичны дифракционной картине, полученной в момент времени ноль. Было четко видно, что характерные дифракционные пики указанной гидратной формы не изменяются в присутствии Lactohale200®, свидетельствуя о том, что указанная гидратная форма физически стабильна в присутствии лактозы.

ИК-спектры свидетельствуют об отсутствии взаимодействия между указанной гидратной формой и лактозой, и результаты порошковой дифракции рентгеновских лучей свидетельствуют об отсутствии изменений твердого состояния указанной гидратной формы. Таким образом, можно сделать вывод о том, что указанная гидратная форма физически совместима с лактозой.

Твердая кристаллическая безводная форма.

Получение смеси: около 500 мг безводного соединения формулы (I) (микронизированного) и 500 мг Lactohale200® помещают в агатовую ступку, затем смешивают, используя пестик и пластиковый шпатель (Feton), в течение 5 мин. Полученными физическими смесями заполняют 10 мл коричневые стеклянные склянки с завинчивающимися крышками (закрытые) и без крышек (открытые). Используют следующие условия хранения:

80°C: 1 неделя, закрытые;  
 50°C: 1 и 4 недели, закрытые;  
 40°C/75% отн. вл.: 1 и 4 недели, открытые.

ИК-спектр контрольного образца смеси твердой кристаллической безводной формы с лактозой представлен на фиг. 16. ИК-спектры получают после хранения в различных условиях. Каких-либо различий не наблюдается между ИК-спектрами образцов после 1 и 4 недель исследования стабильности и ИК-спектром, полученным в момент времени ноль. Не наблюдается также взаимодействия между указанной безводной формой и лактозой, и указанная безводная форма остается стабильной при всех условиях хранения.

Картина порошковой дифракции рентгеновских лучей контрольного образца смеси твердой кристаллической безводной формы с лактозой представлена на фиг. 17. Картины порошковой дифракции рентгеновских лучей получают для образцов после различных условий хранения. Полученные картины порошковой дифракции рентгеновских лучей образцов после 1 и 4 недель исследования стабильности были аналогичны дифракционной картине, полученной в момент времени ноль. Было четко видно, что характерные дифракционные пики указанной безводной формы не изменяются в присутствии Lactohale200®, свидетельствуя о том, что указанная безводная форма физически стабильна в присутствии лактозы.

ИК-спектры свидетельствуют об отсутствии взаимодействия между указанной безводной формой и лактозой, и результаты порошковой дифракции рентгеновских лучей свидетельствуют об отсутствии изменений твердого состояния указанной безводной формы. Таким образом, можно сделать вывод о том, что указанная безводная форма физически совместима с лактозой.

Пример 7. ВЭЖХ анализ соединения формулы (I) в твердой кристаллогидратной форме с лактозой и в твердой кристаллической безводной форме с лактозой.

Химическую стабильность указанной гидратной формы и безводной формы соединения формулы (I) в комбинации с лактозой определяют, используя ВЭЖХ анализ.

Гидрат.

Получение смеси: 2 мг гидратной формы и 2 мг Lactohale200® помещают в агатовую ступку, затем смешивают, используя пестик и пластиковый шпатель (Feton), в течение 5 мин. Дополнительные аликваты Lactohale200® (начиная с 4 мг) примешивают к смеси, каждый раз удваивая объем полученной смеси, до тех пор, пока не получают смесь, содержащую всего 6000 мг Lactohale200®.

Полученные смеси анализируют, используя ВЭЖХ, в момент времени ноль и после хранения в различных условиях. Образцы хранят в следующих условиях:

- (i) 1, 2 и 3 недели при 50°C,
- (ii) 1 неделю при 80°C,
- (iii) 1, 2 и 3 недели при 40°C/75% отн. вл.

Из данных табл. 9 очевидно, что указанная гидратная форма соединения формулы (I) стабильна в комбинации с лактозой вплоть до 3 недель хранения, что указывает на их химическую совместимость.

Таблица 9

Результаты исследования стабильности для указанной гидратной формы соединения формулы (I) с лактозой

| Условия                    | RRT*<br>0,80 | RRT*<br>0,84 | RRT*<br>0,86 | RRT*<br>1,11 | RRT*<br>1,14 | RRT*<br>1,32 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| T=ноль                     | 0,15         | 0,13         | 0,15         | 0,09         | 0,15         | 0,92         |
| 1 неделя 50°C              | 0,14         |              | 0,31         |              | 0,15         | 0,94         |
| 1 неделя 80°C              |              | 0,15         |              | 0,12         | 0,15         | 0,91         |
| 1 неделя 40°C/75% отн. вл. | 0,16         | 0,13         | 0,18         |              | 0,24         | 0,93         |
| 2 недели 50°C              | 0,15         | 0,13         | 0,12         | 0,10         | 0,16         | 0,91         |
| 2 недели 40°C/75% отн. вл. | 0,13         | 0,13         | 0,15         | 0,10         | 0,17         | 0,92         |
| 3 недели 50°C              | 0,14         | 0,11         | 0,17         | 0,08         | 0,14         | 0,99         |
| 3 недели 40°C/75% отн. вл. | 0,14         | 0,10         | 0,13         | 0,08         | 0,14         | 1,00         |

\* Указан % площади по данным ВЭЖХ для RRT.

Соединение формулы (I) имеет RRT=1,0

Безводная форма (микроиницированная).

Микроиницированную безводную форму соединения формулы (I) получают по способу примера 4.

Тестируемый образец отбирают из исходной партии, содержащей 3,519 мг безводной формы соединения формулы (I) (микроиницированной) и 6006,64 мг Lactohale200®.

Полученные смеси анализируют, используя ВЭЖХ в момент времени ноль и после хранения в различных условиях. Образцы хранят в следующих условиях:

- (i) 1, 2, 3 и 4 недели при 50°C,
- (ii) 1 неделю 80°C,
- (iii) 1, 2, 3 и 4 недели при 40°C/75% отн. вл.

Приведенные в табл. 10 результаты указывают на то, что после хранения в течение 1 недели при 80°C наблюдается значительное разложение, и разложение наблюдается также после хранения при повышенной температуре при 50°C. Указанные результаты свидетельствуют о том, что безводная форма (микроиницированная) соединения формулы (I) химически нестабильна в комбинации с лактозой, и по-

этому указанные два компонента не будут совместимы в фармацевтических композициях.

Пик при RRT 0,86 приписан гидратированному производному(ым) D019328, представленному(ым) выше.

Таблица 10

Результаты исследования стабильности твердой кристаллической безводной формы соединения формулы (I) (микроенизированной) с лактозой

| Условия                    | RRT*<br>0,80 | RRT*<br>0,86 | RRT*<br>0,97 | RRT*<br>1,14 | RRT*<br>1,32 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| T=ноль                     | 0,21         | 0,12         |              | 0,12         | 0,13         |
| 1 неделя 50°C              | 0,17         | 0,23         |              | 0,10         | 0,12         |
| 1 неделя 80°C              | 0,52         | 2,53         | 0,78         | 0,19         | 0,12         |
| 1 неделя 40°C/75% отн. вл. | 0,19         | 0,12         |              | 0,11         | 0,13         |
| 2 недели 50°C              | 0,19         | 0,30         |              | 0,12         | 0,13         |
| 2 недели 40°C/75% отн. вл. | 0,17         | 0,11         |              | 0,12         | 0,13         |
| 3 недели 50°C              | 0,19         | 0,38         |              | 0,12         | 0,14         |
| 3 недели 40°C/75% отн. вл. | 0,19         | 0,08         |              | 0,11         | 0,14         |
| 4 недели 50°C              | 0,19         | 0,54         |              | 0,11         | 0,13         |
| 4 недели 40°C/75% отн. вл. | 0,18         | 0,20         |              | 0,11         | 0,14         |

\* Указан % площади по данным ВЭЖХ для RRT.

Соединение формулы (I) имеет RRT=1,0

Пример 8. Порошковая дифракция рентгеновских лучей/ИК-анализ соединения формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме с лактозой и стеаратом магния.

Смесь твердой кристаллической безводной формы (микроенизированной) соединения формулы (I) с лактозой готовят добавлением 1% стеарата магния. Полученные смеси хранят при различных температурах и в условиях различной влажности и анализируют, используя порошковую дифракцию рентгеновских лучей и ИК в момент времени ноль и после хранения в течение 1 и 4 недель.

Получение смеси: около 500 мг Lactohale200® и около 10 мг стеарата магния помещают в агатовую ступку, затем смешивают, используя пестик и пластиковый шпатель (Feton), в течение 5 мин. Около 500 мг безводного соединения формулы (I) (микроенизированной) добавляют к полученной смеси, и смесь перемешивают еще в течение 5 мин. Образцы смесей затем хранят в различных условиях, которые раскрыты в примере 6.

ИК-спектр контрольного образца смеси твердой кристаллической безводной формы (микроенизированной) с лактозой и стеаратом магния представлен на фиг. 18. ИК-спектры снимают после хранения в различных условиях. Не было обнаружено различий в ИК-спектрах образцов после 1 и 4 недель хранения для исследования стабильности и ИК-спектром, снятым в момент времени ноль. Не наблюдается каких-либо взаимодействий между безводной формой, лактозой и стеаратом магния, и безводная форма остается стабильной при всех условиях хранения.

Картина порошковой дифракции рентгеновских лучей контрольного образца смеси твердой кристаллической безводной формы (микроенизированной) с лактозой и стеаратом магния представлена на фиг. 19. Картины порошковой дифракции рентгеновских лучей получают после хранения в различных условиях. Картины порошковой дифракции рентгеновских лучей образцов, полученные после хранения в течение 1 и 4 недель исследования стабильности, были аналогичны дифракционной картине, полученной в момент времени ноль. Было четко видно, что характерные дифракционные пики безводной формы не изменяются в присутствии Lactohale200® и стеарата магния, что свидетельствует о том, что безводная форма физически стабильна в присутствии лактозы и стеарата магния.

ИК-спектры не выявляют никакого взаимодействия между безводной формой, лактозой и стеаратом магния, и результаты порошковой дифракции рентгеновских лучей свидетельствуют о том, что не происходит превращений твердого состояния безводной формы. Таким образом, можно сделать вывод, что указанная безводная форма физически совместима с лактозой и стеаратом магния.

Пример 9. ВЭЖХ анализ соединения формулы (I) в безводной форме с лактозой и стеаратом магния.

Химическую стабильность твердой кристаллической безводной формы соединения формулы (I) в комбинации с лактозой и 1% стеарата магния определяют, используя ВЭЖХ анализ.

Тестируемую порцию отбирают из количества, содержащего 3,704 мг безводной формы соединения формулы (I) (микроенизированной), 6017,90 мг Lactohale200 и 67,33 мг стеарата магния.

Результаты, приведенные в табл. 11, демонстрируют значительное повышение химической стабильности по сравнению со стабильностью той же самой композиции, но без стеарата магния (см. табл. 2), что подтверждается всего только небольшим количеством продуктов разложения после хранения в течение 1 недели при 80°C (см. например, RRT 0,86, 0,28%). Указанные результаты свидетельствуют о том, что химическая стабильность безводной формы (микроенизированной) соединения формулы (I) с лактозой значительно повышается в результате добавления к указанной композиции стеарата магния. Как таковое, добавление стеарата магния повышает химическую совместимость безводной формы (микроенизированной) соединения формулы (I) в комбинации с лактозой так, что они оказываются совместимыми в фармацевтических композициях.



**Таблица 11**  
**Результаты исследования стабильности для безводной формы**  
**соединения формулы (I) (микронизированной) с лактозой и стеаратом магния**

| Условия                    | RRT*<br>0,80 | RRT*<br>0,86 | RRT*<br>1,14 | RRT*<br>1,32 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| T=ноль                     | 0,21         | 0,10         | 0,12         | 0,13         |
| 1 неделя 50°C              | 0,20         | 0,11         | 0,11         | 0,13         |
| 1 неделя 80°C              | 0,19         | 0,28         | 0,11         | 0,13         |
| 1 неделя 40°C/75% отн. вл. | 0,20         | 0,11         | 0,11         | 0,13         |
| 2 недели 50°C              | 0,20         | 0,08         | 0,11         | 0,14         |
| 2 недели 40°C/75% отн. вл. | 0,21         | 0,11         | 0,11         | 0,13         |
| 3 недели 50°C              | 0,20         | 0,13         | 0,11         | 0,13         |
| 3 недели 40°C/75% отн. вл. | 0,20         | 0,11         | 0,11         | 0,14         |
| 4 недели 50°C              | 0,19         | 0,12         | 0,11         | 0,14         |
| 4 недели 40°C/75% отн. вл. | 0,20         | 0,10         | 0,10         | 0,13         |

\* Указан % площади по данным ВЭЖХ для RRT.

Соединение формулы (I) имеет RRT=1,0

Пример 10. СЭЖХ анализ соединения формулы (I) в безводной форме с лактозой и металлическими солями стеариновой кислоты.

Химическую совместимость твердой кристаллической безводной формы соединения формулы (I) (микронизированной) в комбинации с лактозой и 1% металлической соли стеариновой кислоты (стеаратом магния, стеаратом натрия и стеаратом кальция) определяют, используя СЭЖХ анализ (микронизацию соединения формулы (I) осуществляют по способу примера 4).

Тестируемые образцы готовят, как представлено в табл. 12 ниже:

**Таблица 12**  
**Тестируемые образцы для СЭЖХ анализа после**  
**ускоренного теста на стабильность**

| Образец                                     | Твердая кристаллическая безводная форма соединения формулы (I) (микронизированная) образец 1/образец 2 | Lactohale200 образец 1/ образец 2 | Металлическая соль стеариновой кислоты образец 1/ образец 2 |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Только лекарственное средство               | 0,50 мг/0,47 мг                                                                                        |                                   |                                                             |
| Лекарственное средство и лактоза            | 0,58 мг/0,47 мг                                                                                        | 749,84 мг/750,06 мг               |                                                             |
| Лекарственное средство, лактоза, стеарат Mg | 0,46 мг/0,51 мг                                                                                        | 749,97 мг/751,59 мг               | 7,40 мг/7,55 мг                                             |
| Лекарственное средство, лактоза, стеарат Ca | 0,49 мг/0,45 мг                                                                                        | 751,08 мг/753,53 мг               | 7,67 мг/7,80 мг                                             |
| Лекарственное средство, лактоза, стеарат Na | 0,48 мг/0,45 мг                                                                                        | 750,20 мг/750,42 мг               | 7,78 мг/7,59 мг                                             |

Образцы помещают в ампулы, закрывают крышками и хранят при 80°C в течение 1 или 2 недель.

Образец 1 используют для исследований в течение 1 недели, и образец 2 используют для исследований в течение 2 недель.

Результаты представлены в табл. 13 ниже:

**Таблица 13**  
**Результаты СЭЖХ анализа после ускоренного тестирования**  
**стабильности**

| Образец                                     | 1 неделя<br>80°C RRT*<br>0,87 | 1 неделя<br>80°C RRT*<br>0,92 | 2 недели<br>80°C RRT*<br>0,87 | 2 недели<br>80°C RRT*<br>0,92 |
|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Только лекарственное средство               | 0,00                          | 0,08                          | 0,00                          | 0,08                          |
| Лекарственное средство и лактоза            | 0,58                          | 0,39                          | 1,80                          | 0,77                          |
| Лекарственное средство, лактоза, стеарат Mg | 0,28                          | 0,29                          | 0,06                          | 0,18                          |
| Лекарственное средство, лактоза, стеарат Ca | 0,11                          | 0,19                          | 0,17                          | 0,19                          |
| Лекарственное средство, лактоза, стеарат Na | 0,00                          | 0,09                          | 0,00                          | 0,09                          |

\* Указан % площади по данным ВЭЖХ для RRT.

Соединение формулы (I) имеет RRT=1,0

Результаты масс-спектроскопического анализа свидетельствуют, о том, что вещество с RRT 0,87 представляет собой D019493 и вещество с RRT 0,92 представляет собой D019492 (подтверждено данными ЯМР) (см. схему 1). Распределение сигналов в спектре ЯМР для D019492 представлено в табл. 14:

Таблица 14  
Распределение сигналов в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР для D019492

|         | $^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ м.д.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D019492 | 1,59 (квин., $J=7,30$ Гц, 2H) 2,20 (т, $J=7,55$ Гц, 2H) 2,46-2,49 (м, 2H) 3,18 (д, $J=7,90$ Гц, 6H) 3,29-3,39 (м, 8H) 4,23 (с, 2H) 5,24 (с, 2H) 5,76 (с, 2H) 6,08 (д, $J=7,55$ Гц, 1H) 6,75 (т, $J=7,55$ Гц, 1H) 6,83 (дд, $J=8,12, 1,70$ Гц, 1H) 6,90 (д, $J=7,55$ Гц, 1H) 6,91-6,93 (м, 1H) 7,01 (т, $J=7,55$ Гц, 1H) 7,09 (д, $J=7,55$ Гц, 1H) 7,29 (м, $J=7,93, 7,93$ Гц, 1H) 7,32 (д, $J=7,18$ Гц, 1H) 7,66 (д, $J=7,93$ Гц, 1H) 7,77-7,82 (м, 1H) 8,17 (с, 1H) 9,67 (с, 1H) |

Результаты, представленные в табл. 13, демонстрируют значительное повышение химической стабильности композиций, содержащих металлическую соль стеариновой кислоты, по сравнению со стабильностью таких же композиций, но без металлической соли стеариновой кислоты, о чем свидетельствует относительно небольшое количество продуктов разложения после хранения в течение 1 или 2 недель при  $80^\circ\text{C}$ . Приведенные результаты доказывают, что химическая стабильность безводной формы соединения формулы (I) с лактозой значительно повышается за счет добавления к композиции металлических солей стеариновой кислоты. Поэтому добавление металлических солей стеариновой кислоты улучшает химическую совместимость безводной формы соединения формулы (I) в комбинации с лактозой, так что они могут быть совместимыми в фармацевтических композициях.

Пример 11. Получение фармацевтической композиции по способу настоящего изобретения.

Иллюстративная фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит 0,5 мас.% соединения формулы (I) (твердая кристаллическая безводная форма, микронизированная), 98,5 мас.% моногидрата лактозы (ингаляционной степени чистоты) и 1,0 мас.% стеарата магния, где мас.% всех компонентов дан в расчете на массу сухой фармацевтической композиции.

Выводы на основании результатов, раскрытых в примерах.

Были идентифицированы твердые кристаллические и гидратные формы соединения формулы (I).

На основании ТГА, ДСП, порошковой дифракции рентгеновских лучей, ИК и ДСК исследований сделан вывод, что твердая кристаллическая безводная форма соединения формулы (I) (как в немикронизированной, так и в микронизированной формах) и твердая кристаллогидратная форма, обе являются стабильными, хотя указанная гидратная форма имеет тенденцию к потере некоторого количества воды в сухих условиях, по-видимому, без изменения ее кристаллической структуры. Химическая стабильность гидратной и безводной форм соединения формулы (I) сравнимы.

Когда твердую кристаллогидратную и безводную формы тестируют в отношении их химической совместимости с лактозой, хотя было обнаружено, что обе формы физически совместимы, химическое разложение наблюдается для твердой кристаллической безводной формы в присутствии лактозы.

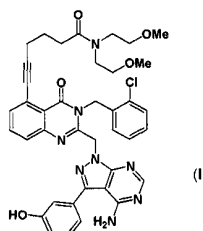
Однако, неожиданно было обнаружено, что добавление стеарата магния, стеарата кальция или стеарата натрия (примеры металлических солей стеариновой кислоты) к комбинации твердой кристаллической безводной формы соединения формулы (I) и лактозы значительно уменьшает химическое разложение. Таким образом, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) в твердой кристаллической безводной форме, лактозу и металлическую соль стеариновой кислоты, такую как стеарат магния, обладает хорошей физической и химической стабильностью.

Все ссылки, процитированные в данном описании, включая патенты и патентные заявки, включены в описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Во всем описании и в формуле изобретения, если из контекста не следует иное, слово "включают", и такие варианты, как "включает" и "включающий", следует понимать как включение указанных объекта, стадии, группы объектов или группы стадий, но не исключение ни одного из других объектов, стадий, или групп объектов, или групп стадий.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)



которое представляет собой 6-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид в

твёрдой кристаллической безводной форме.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение формулы (I) находится в твёрдой кристаллической форме, картина порошковой дифракции рентгеновских лучей которой, по существу, соответствует картине, представленной на фиг. 2.

3. Соединение по п.1, где указанное соединение формулы (I) находится в твёрдой кристаллической форме, картина порошковой дифракции рентгеновских лучей которой содержит пик при  $(\pm 0,2)$  17,6, 18,4, 22,5 и 24,2° 2-тета.

4. Соединение по любому из пп.1-3 для применения в качестве лекарственного средства.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-4 в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель представляет собой лактозу.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель представляет собой моногидрат  $\alpha$ -лактозы.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.5, 6 или 7, которая содержит стабилизирующий агент, выбранный из металлических солей стеариновой кислоты, где металл представляет собой магний, кальций или натрий.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где указанный стабилизирующий агент представляет собой стеарат магния.

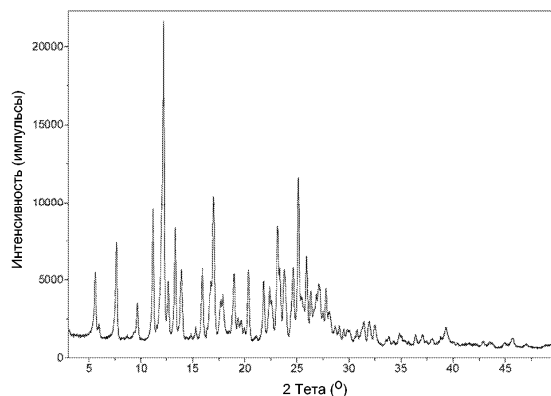
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.5-9, которая содержит соединение формулы (I) в микронизированной форме.

11. Соединение по любому из пп.1-4 для применения при лечении или профилактике состояния, выбранного из ХОБЛ, астмы, включая педиатрическую астму, кистозного фиброза, саркоидоза, идиопатического фиброза легких, кахексии и ингибирования роста и метастазирования опухолей легких, включая немелкоклеточную карциному легких.

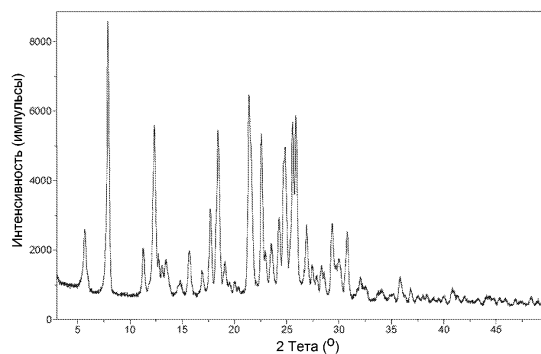
12. Соединение по любому из пп.1-4 для применения при лечении или профилактике ХОБЛ, где ХОБЛ представляет собой хронический бронхит или эмфизему.

13. Способ получения соединения формулы (I) в твёрдой кристаллической безводной форме по любому из пп.1-3, включающий стадию кристаллизации соединения формулы (I) из сухого 1-пропанола.

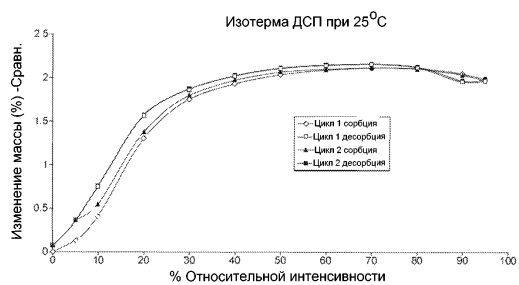
14. Устройство для ингаляции, включающее одну или более доз фармацевтической композиции по любому из пп.5-10.



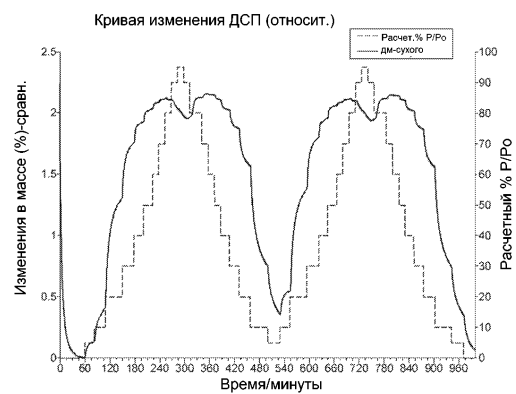
Фиг. 1



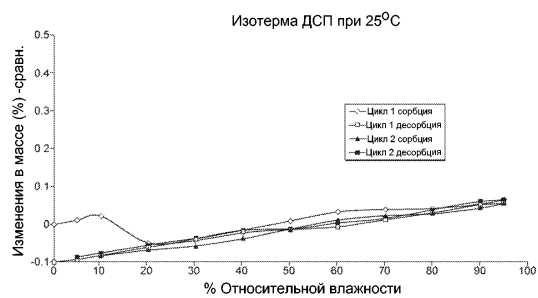
Фиг. 2



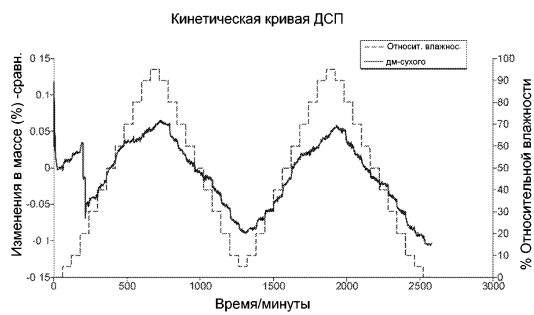
Фиг. 3



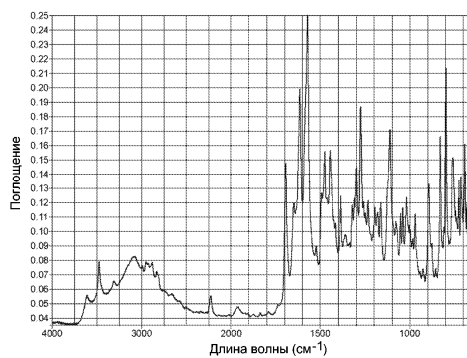
Фиг. 4



Фиг. 5

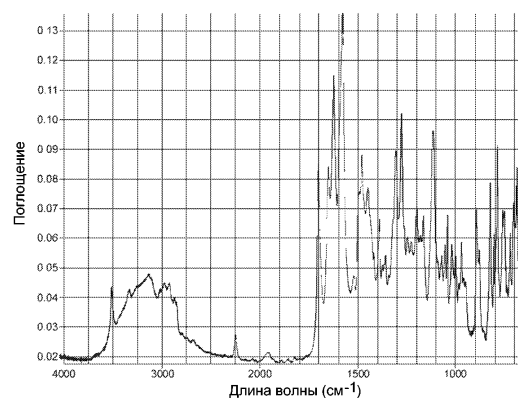


Фиг. 6

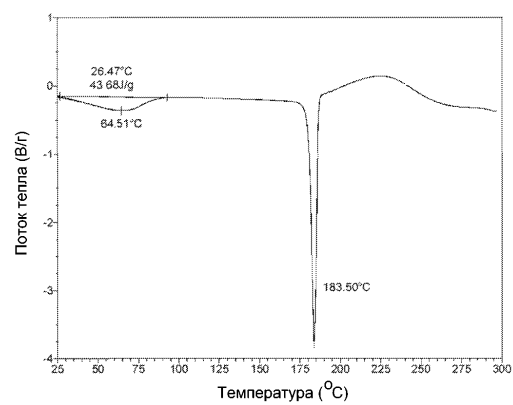


Фиг. 7

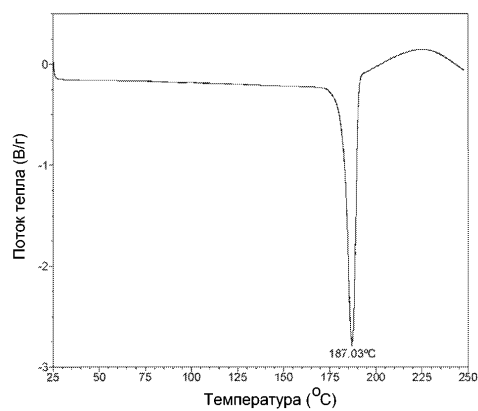
023715



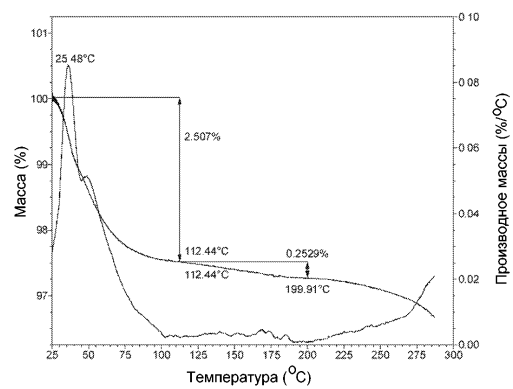
Фиг. 8



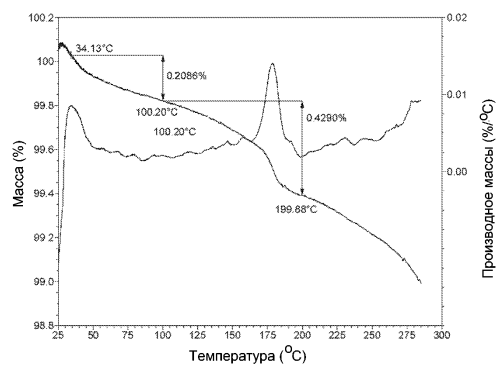
Фиг. 9



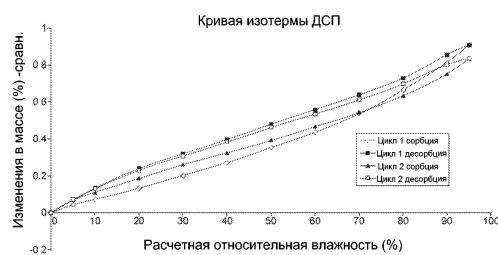
Фиг. 10



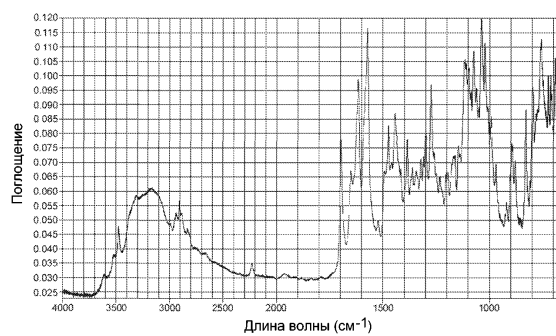
Фиг. 11



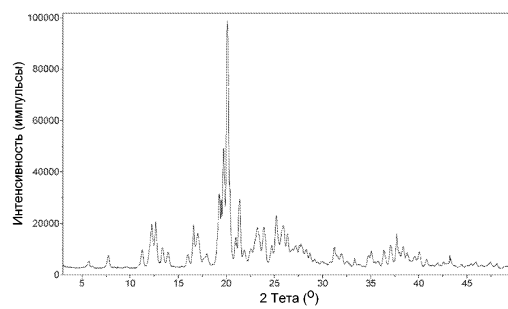
Фиг. 12



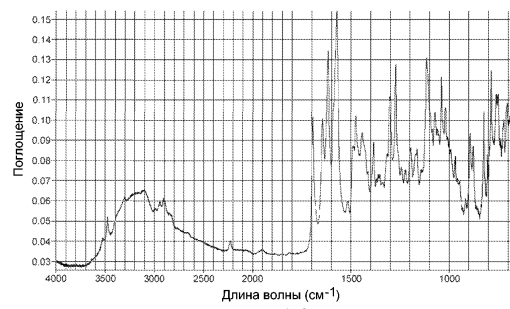
Фиг. 13



Фиг. 14

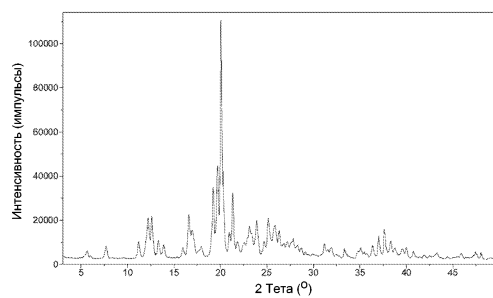


Фиг. 15

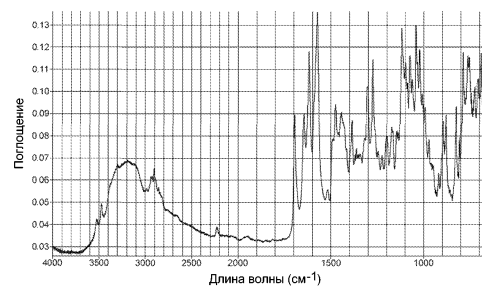


Фиг. 16

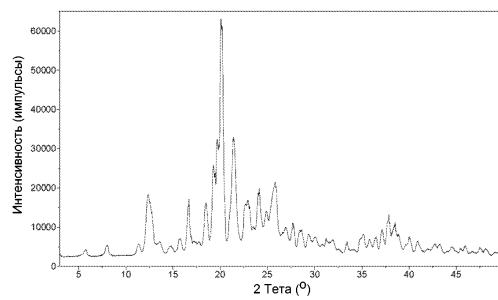
023715



Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19



Евразийская патентная организация, ЕАПВ  
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---