



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122210

(13) C2

(51) МПК

C07D 207/22 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 5/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2017 00678</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Шолле Андре (CH)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>10.06.2015</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці):	<b>ОБСЕВА С.А.,</b> 12, chemin des Aulx, CH-1228 Plan-les- Ouates, Switzerland (CH)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>13.10.2020</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>62/020,076</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2004/005249 A1; 15.01.2004 WO 2015/036160 A1; 19.03.2015 CAIRA, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, (1998), vol. 198, ISSN 0340-1022, pages 163 – 208
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>02.07.2014</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.07.2017, Бюл.№ 13</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>12.10.2020, Бюл.№ 19</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2015/062881, 10.06.2015</b>		

**(54) КРИСТАЛІЧНИЙ О-МЕТИЛОКСИМ (3Z,5S)-5-(ГІДРОКСИМЕТИЛ)-1-[(2'-МЕТИЛ-1,1'-БІФЕНІЛ-4-ІЛ)КАРБОНІЛ]ПІРОЛІДИН-3-ОНУ, КОРИСНИЙ У СПОСОБАХ ЛІКУВАННЯ СТАНІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З АКТИВНІСТЮ ОТ-R**

**(57) Реферат:**

У даному документі описаний кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону. Також описана фармацевтична композиція, що містить зазначену кристалічну сполуку, а також способи лікування станів, пов'язаних з активністю ОТ-R, таких як передчасні пологи, та способи збільшення частоти імплантації ембріона у ссавця, що піддається переносу ембріона, які включають введення зазначеної кристалічної сполуки.

UA 122210 C2



Дана заявка заявляє пріоритет згідно з попередньою заявкою США № 62/020,076, поданою 2 липня 2014 року. Зміст згаданої вище заявки включений у даний документ у всій повноті за допомогою посилання.

#### ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[001] Даний опис відноситься до кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону та до способів його застосування. Крім того, даний опис відноситься до фармацевтичних композицій, що містять зазначений кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону, до способів його одержання та до способів лікування станів, пов'язаних з активністю OT-R, зокрема, передчасних пологів, із застосуванням кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-дифеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону.

#### РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ВІНАХОДУ

[002] Окситоцин (OT) являє собою циклічний нонапептид, який опосередковує свої фізіологічні дії за допомогою активації рецептору окситоцину (OT-R), рецептору клітинної мембрани, що належить до класу рецепторів, сполучених з G-білком, який схожий з рецепторами аргінін-вазопресину. Крім інших ролей у організмі, OT викликає скорочення матки у ссавців під час пологів. Повторювані, погоджені та регулярні скорочення матки викликають розширення шийки матки, розрив плідних оболонок та приводять до виштовхування плода. Передчасні пологи настають коли такі переходи відбуваються до досягнення нормального строку вагітності. Найчастіше передчасні пологи виражаються у передчасному збільшенні активності матки.

[003] Передчасні пологи приводять до народження недоношеної дитини, що небажане та являє собою серйозну медичну проблему, яка залишається головною причиною пренатальної смертності та поширеності важких захворювань, особливо синдрому гострої дихальної недостатності, внутрішньошлункових крововиливів, бронхолегеневої дисплазії та некротизуючого ентероколіту, які набагато частіше зустрічаються у недоношених дітей, ніж у доношених. Хронічні патології, такі як церебральний параліч, порушення зору та втрата слуху, також частіше зустрічаються у недоношених дітей. У наші дні передчасні пологи залишаються провідною причиною дитячої смертності та захворюваності у промислово розвинених країнах. Інтенсивна неонатальна терапія недоношених дітей є дуже дорогою. При цьому фактичні витрати для суспільства ще вище, оскільки необхідно взяти до уваги послуги охорони здоров'я, які необхідно буде надати при захворюваннях, пов'язаних з передчасними пологами, таких як синдром гострої дихальної недостатності, серцеві патології, церебральний параліч, епілепсія та серйозні порушення навчання. Таким чином, розв'язок питань, пов'язаних з передчасними пологами, є важливим завданням у галузі акушерства.

[004] Система OT/OT-R відіграє життєво важливу роль у ініціюванні пологів у ссавців, зокрема, у людей. Перед пологами та під час пологів у міометрії помітно збільшується густина OT-R. Також, вважають, що місцева концентрація пептидного гормону окситоцину (OT) значно збільшується у людини перед пологами. Високі циркулюючі концентрації прогестерону викликають стан спокою матки, у той же час матка набуває здатності скорочуватися. Незадовго до пологів концентрація прогестерону у плазмі крові падає, експресія OT-R у матці збільшується, вивільняється OT та збільшується скорочувальна активність матки. При пологах переходи збільшуються до піку, що приводить до народження дитини, як до результату двох взаємодіючих петель позитивного зворотного зв'язку. Першою з них є локальна петля матки: усередині самої матки у відповідь на OT та скорочення матки утворюються та вивільняються простагландини. Дані простагландини можуть відігравати подальшу роль у дозріванні шийки матки та ослабленні плодових оболонок. У другу петлю залучений гіпоталамус: у відповідь на скорочення матки та розтягання піхви та шийки матки, збільшується активність великоклітинних окситоцинових нейронів у гіпоталамусі, що приводить до вивільнення OT з їхніх кінцевих відгалужень аксонів у задній частці гіпофізу. Вивільнений OT діє на матку стимулюючи подальше виробництво простагландинів, так і сприяючи подальшому скороченню матки.

[005] Інша потенційна перевага у розробці антагоністів OT-R знаходиться у області допоміжної репродуктивної технології (ДРТ). Незважаючи на те, що протягом останніх десятиліть було зроблено багато спроб для поліпшення результатів допоміжної репродукції, загальна ефективність методу запліднення *in vitro* (екстракорпорального запліднення, ЕКЗ) як і раніше залишається обмеженою. Безліч факторів може впливати на рівень успіху після ЕКЗ. Підсадження ембріонів є важливим чинником, що впливає на результат лікування безпліддя. ДРТ складається у першу чергу з контрольованої гіперстимуляції яєчників (СОН) для стимулювання росту декількох фолікулів, що дозволяє вилучати декілька ооцитів для ЕКЗ. СОН пов'язаний із супрафізіологічними рівнями естрадіолу; при цьому було показано, що у пацієнток,

яким проводиться ЕКЗ, у момент переносу ембріона підвищується скорочувальна активність матки у порівнянні з самовільним менструальним циклом.

[006] Скорочення матки являють собою один з найбільш фундаментальних компонентів сприйнятливості матки, оскільки скорочувальна активність матки відіграє важливу роль у імплантації ембріона. Надмірні скорочення матки можуть знизити частоту імплантації ембріонів у циклі ЕКЗ, оскільки у результаті скорочувальної активності ембріони можуть бути витиснуті з матки. На сьогоднішній день стратегії лікування, використовувані для зменшення скорочень матки перед переносом ембріона, такі як застосування бета-агоністів або нестероїдних протизапальних лікарських засобів, не забезпечують достатнього ефекту.

[007] Крім того, системні та ендометріальні рівні ОТ, а також експресії ОТ-R, знаходяться під сильним впливом естрадіолу, наприклад, у невагітних жінок найвищий рівень експресії ОТ-R спостерігається у середині менструального циклу, а у вагітних жінок перед пологами.

[008] Щонайменше за зазначеними причинами вважають, що зменшення скорочень матки під час переносу ембріона шляхом введення антагоністу ОТ-R та/або антагоністу V1a може збільшити ймовірність імплантації ембріона і, таким чином, ймовірність настання вагітності при використанні ДРТ.

[009] Таким чином, блокування ефекту ОТ за рахунок розробки антагоністів ОТ-R може являти собою привабливий напрямок лікування захворювань, пов'язаних з активністю ОТ-R, зокрема, передчасних пологів та невдачі при імплантації ембріону, викликані скороченнями матки.

[0010] Токолітики, тобто агенти, що розслаблюють матку, у клінічних дослідженнях застосовувалися для фармацевтичного лікування передчасних пологів. Більшість із зазначених агентів застосовують не по призначенню. Вони показали дуже обмежену ефективність, якщо така була, у продовженні вагітності, та для них не презентовано якого-небудь чіткого підтвердження поліпшення результатів лікування у немовлят. Крім того, багато токолітиків часто пов'язано з небажаними негативними наслідками для жінки, плода або немовляти. Такі токолітики включають бета-2-адренергічні агоністи, інгібітори синтезу простагландину, сульфат магнію, донори азотної кислоти та блокатори кальцієвих каналів. Бета-2-адренергічні агоністи, такі як ритодрин або тербуталін, викликають ряд серцево-судинних та метаболічних побічних ефектів, включаючи материнську тахікардію, прискорене серцебиття, гіпотензію, змінену функцію щитовидної залози, гіпоглікемію плода, гіпоглікемію немовляти, тахікардію.

[0011] Блокатор кальцієвих каналів ніфедипін також застосовують для спроб припинення переймів. Деякі з можливих побічних ефектів від зазначеного лікарського засобу включають почервоніння обличчя, головний біль, нудоту, прискорене серцебиття та запаморочення. Також застосовують загальний інгібітор синтезу простагландинів (НПЗЗ) індометацин, але він також може мати серйозні наслідки для плода, наприклад, звуження артеріальної протоки, легеневу гіпертензію, зниження функції нирок з маловоддям, внутрішньошлуночкові крововиливи, гіпербілірубінемію, некротичний ентероколіт та також побічні ефекти для матері, наприклад, дискомфорт у животі, нудоту, блювоту, депресію та напади запаморочення. Інший НПЗЗ, суліндак, має профіль побічних ефектів, схожий із профілем індометацину. Мета-аналіз, проведений для сульфату магнію, не зміг підтвердити, що сульфат магнію є токолітиком. Жінки повідомляли про побічні ефекти, такі як припливи, млявість, головний біль, м'язова слабкість, набряк легенів та серця. Крім того, у немовляти, яке піддалося впливу сульфату магнію, може проявлятися млявість, гіпотонія, пригнічення дихання, проблеми з кістками, остеопенія та переломи. Управління щодо контролю якості харчових продуктів США (FDA) у цей час не рекомендує фахівцям у галузі охорони здоров'я застосовувати ін'єкцію сульфату магнію протягом більш 5-7 днів для зупинки передчасних пологів у жінок.

[0012] Інший лікарський препарат атозібан, подвійний рецептор вазопресину V1a та антагоніст ОТ-R, продають у ЄС та застосовують для припинення пологових переймів та для затримки передчасних пологів на декілька днів. Атозібан являє собою пептид, який не є біодоступним при пероральному застосуванні та повинен бути введений парентерально. У циркуляції він швидко розкладається ферментами та його застосування обмежене максимум 48 годинами.

[0013] У спробі подолати зазначені недоліки були розроблені активні при пероральному введенні невеликомолекулярні антагоністи, які є селективними для ОТ-R. Зокрема, були розроблені непептидні антагоністи ОТ-R, такі як похідні піролідину (WO 01/72705, WO 02/102799, WO 2002/074741, WO 2004/005249).

[0014] У WO 2004/005249 описані похідні піролідину у вигляді сумішей ізомерів для застосування як антагоністи окситоцину. У зазначеному документі не повідомлялося про підходящі умови кристалізації чистого О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-

біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону або неочищеної суміші ізомерів.

[0015] Таким чином, існує значна незадоволена потреба у ефективному та селективному при пероральному введенні антагоністі ОТ-R для лікування захворювань, пов'язаних з активністю ОТ-R, зокрема, передчасних пологів. Зокрема, існує потреба у фармацевтично ефективному продукті, що вводиться перорально, який швидко всмоктується, має досить довгий період напіврозпаду для забезпечення введення один раз на добу, та безпечний для матері та плода протягом тривалого підтримуючого лікування протягом декількох тижнів, поки не настане нормальний час пологів.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0016] Варіант реалізації даного винаходу спрямований на кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону. У варіантах реалізації даного винаходу зазначена кристалічна сполука може мати рентгенівську порошкову дифрактограму по суті таку, як презентовано на ФІГ. 1, криву ДСК по суті таку, як презентовано на ФІГ. 6 або ФІГ. 7, або криву ТГА по суті таку, як презентовано на ФІГ. 8 або ФІГ. 9.

[0017] Інший варіант реалізації даного винаходу являє собою фармацевтичну композицію, що містить кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Інший варіант реалізації даного винаходу являє собою спосіб лікування стану, пов'язаного з активністю ОТ-R, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону. Зазначений стан, пов'язаний з активністю ОТ-R, може бути вибраний із групи, що складається з передчасних пологів, недоношування вагітності, дисменореї, передчасної еякуляції, порушення статевої функції, ендометріозу, невдачі при імплантації ембріону, викликаній скороченнями матки, безпліддя, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, нейропсихіатричних розладів, аутизму, порушення соціальної поведінки, соціально-психологічного стресу, а також серцево-судинних розладів.

#### КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0018] На ФІГ. 1 представлені дані порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону після синтезу.

[0019] На ФІГ. 2 представлені дані порівняльної порошкової рентгенівської дифракції для: кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону, отриманого кристалізацією з етилацетату (верхня лінія); кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону, отриманого кристалізацією з діетилового ефіру у невеликому об'ємі, висушеного у вакуумі при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин (середня лінія); та кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону, отриманого кристалізацією з діетилового ефіру у невеликому об'ємі з наступним сушінням у вакуумі при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин та подальшим вакуумним сушінням при температурі 45°C протягом 65 годин (нижня лінія).

[0020] На ФІГ. 3 наведені спостережувані піки кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону, отриманого кристалізацією з діетилового ефіру у невеликому об'ємі із сушінням у вакуумі при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин, зображення отримане з використанням програмного забезпечення Triads™ v2.0.

[0021] На ФІГ. 4 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону після синтезу у порівнянні з порошковою рентгенівською дифрактограмою кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону після перемішування у фосфатному буфері при pH 7 протягом 24 годин.

[0022] На ФІГ. 5 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма аморфного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону після синтезу у порівнянні з порошковою рентгенівською дифрактограмою аморфного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону після перемішування у фосфатному буфері при pH 7 протягом 24 годин.

[0023] На ФІГ. 6 представлена крива диференціальної скануючої калориметрії (DSC, ДСК) кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону, отриманого кристалізацією з діетилового ефіру.

[0024] На ФІГ. 7 представлена крива ДСК кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-

(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, отриманого кристалізацією з етилацетату.

[0025] На ФІГ. 8 представлена крива, отримана методом термогравіметричного аналізу (ТГ, TGA) кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, отриманого кристалізацією з діетилового ефіру у невеликому об'ємі.

[0026] На ФІГ. 9 представлена крива ТГ кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, отриманого кристалізацією з етилацетату.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

##### Кристалічна форма

[0027] У даному документі описаний новий кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону. Початкові спроби кристалізувати О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону зазнали невдачі. Пізніше були проведені більш 120 скринінгових експериментів з поліморфами. За результатами більш ніж половини експериментів не вдалося одержати твердий матеріал, придатний для подальшого опису та приблизно у одній третині експериментів була отримана аморфна форма. Після довгих експериментів та досліджень авторами даного винаходу була отримана стабільна кристалічна форма О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, яку можна застосовувати як фармацевтично активний інгредієнт у фармацевтичній композиції. У даному документі описане одержання зазначеної нової кристалічної форми та її переваги.

[0028] Варіант реалізації даного винаходу являє собою кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону.

[0029] Кристалічна сполука згідно із даним винаходом являє собою по суті чисту кристалічну сполуку. По суті чиста кристалічна сполука переважно складається з однієї кристалічної фази, переважно більш приблизно 85% по масі складається з однієї кристалічної фази, більш переважно більш приблизно 90%, більш переважно більш приблизно 95%, ще більш переважно більш приблизно 98% та найбільш переважно приблизно 100%. У іншому варіанті реалізації даного винаходу зазначена кристалічна сполука по суті вільна від аморфного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону. Переважно є присутніми менше приблизно 8% по масі аморфної форми, більш переважно є присутніми менше приблизно 5% по масі аморфної форми та ще більш переважно є присутніми менше приблизно 3% по масі аморфної форми.

[0030] Термін «кристалічний» при використанні у даному документі відноситься до сполук у твердому стані, що мають періодичне та повторюване тривимірне внутрішнє розташування атомів, іонів або молекул, що характеризує кристали. Термін «кристалічний» не обов'язково означає, що при огляді неозброєним оком сполука має форму кристалів, але означає, що сполука має внутрішню кристалічну структуру. Термін «аморфний» при використанні у даному документі відноситься до сполук, що не мають кристалічної структури: відсутність повторюваної послідовності, тільки близький порядок за відсутності далекого порядку.

[0031] Кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону може бути отриманий шляхом застосування наступних розчинників: діетиловий ефір (також відомий як етиловий ефір) або етилацетат, переважно із застосуванням діетилового ефіру. У певному варіанті реалізації даного винаходу кількість залишкового діетилового ефіру, що присутня після кристалізації, становить менше приблизно 6% по масі, переважно менше приблизно 4% по масі та більш переважно менше приблизно 2% по масі. Для зменшення кількості залишкового діетилового ефіру у кристалічній сполуці та для запобігання розплавлювання твердої речовини, зазначену тверду речовину можна сушити у вакуумі при температурі від приблизно 35 °C до приблизно 60 °C, переважно від приблизно 40 °C до приблизно 55 °C, більш переважно від приблизно 40 °C до приблизно 50 °C, та найбільш переважно при температурі приблизно 45 °C, протягом щонайменше приблизно 50 годин, переважно щонайменше приблизно 100 годин та більш переважно щонайменше приблизно 130 годин. У певному варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону одержують кристалізацією з діетилового ефіру, потім отриману тверду речовину сушать у вакуумі при температурі приблизно 45 °C протягом приблизно 133 годин для видалення залишкового ефіру. Переважно для того, щоб сприяти процесу сушіння, потрібні незначні маніпуляції із твердою речовиною.

[0032] Кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-

іл)карбоніл]піролідін-3-ону можна застосовувати для лікування, запобігання або поліпшення одним або іншим способом станів, пов'язаних з активністю OT-R.

[0033] Стан, що відноситься до активності OT-R, включає передчасні пологи, недоношування вагітності, дисменорею, передчасну еякуляцію, порушення статевої функції, ендометріоз, невдачу при імплантації ембріону, викликану скороченнями матки, безпліддя, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, нейропсихіатричні розлади, аутизм, порушення соціальної поведінки, соціально-психологічний стрес та серцево-судинні розлади.

[0034] Термін «передчасні пологи», що відноситься також до недоношування вагітності, означає виштовхування з матки життєздатної дитини до нормального завершення вагітності, або, зокрема, початок пологів з тоншенням та розкриттям шейки матки раніше 37-ого тижня вагітності. Це можливо пов'язане з вагінальною кровотечею або розривом мембран або може бути не пов'язане з ними.

[0035] Термін «дисменорея» відноситься до стану, що характеризується циклічним болем, пов'язаним з менструацією під час овуляторних циклів. Біль, як вважають, є результатом скорочень матки та ішемії.

[0036] Термін «порушення статевої функції» відноситься до будь-якого порушення або зміни чотирьох фаз - фази збудження, фази плато, фази оргазму та фази розслаблення, що характеризують сексуальну реакцію людини.

[0037] Термін «нервово-психіатричні розлади» при використанні у даному документі відноситься до психологічних розладів, що відносяться до захворювань нервової системи, наприклад, депресії, obsесивно-компульсивного розладу та інших.

[0038] Термін «порушення соціальної поведінки» при використанні у даному документі відноситься до емоційного порушення, невідповідних типів поведінки або почуттів, стійкого хворобливого зниження настрою або депресії та цілого ряду труднощів у побудові або підтримці задовільних міжособистісних відносин.

[0039] Термін «соціально-психологічний стрес» при використанні у даному документі відноситься до стану, що виник у результаті сприйнятої загрози соціальному статусу, суспільному визнанню, самооцінці, повазі або прийняттю у групі, що приводить до розвитку стресової реакції у організмі та виникнення фізичних симптомів.

[0040] Що стосується застосування при імплантації ембріону, безпліддя, яка стосується приблизно 10% людських пар по всьому світу, можна лікувати шляхом екстракорпорального запліднення та переносом ембріона (IVF-ET) або у менш складних випадках за допомогою штучного запліднення. Звичайно успішність переносу ембріонів залежить від сприйнятливості матки, яка визначається як здатність матки забезпечити оптимальні умови для належної імплантації та розвитку ембріона. Основними складовими сприйнятливості матки є скорочувальна активність матки та стан ендометрію. Скорочення матки, що виникають у процесі переносу ембріонів, можуть вигнати ембріони з матки у напрямку піхви або фалопієвих труб, що може стати причиною невдачі при переносі ембріона або у крайньому випадку причиною позаматкової вагітності, що є серйозним, потенційно небезпечним для життя ускладненням. Таким чином, зазначену кристалічну сполуку можна застосовувати для надання допомоги при дітородінні, більш конкретно, для застосування для зниження ймовірності невдачі при імплантації ембріону, викликаній скороченнями матки.

[0041] Загальні методи аналізу кристалічних форм включають аналіз кристалів за допомогою порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) та термогравіметричного аналізу (ТГА).

[0042] Порошкову рентгенівську дифракцію, дані якої наведені у даному документі, проводили на дифрактометрі Inel XRG-3000 або на дифрактометрі PANalytical X'Pert PRO MPD.

[0043] Дифрактометр Inel XRG-3000 був оснащений вигнутим позиційно-чутливим детектором з діапазоном 2 $\theta$ , що становить 120°. Дані, одержувані у реальному часі, накопичували з використанням Cu K $\alpha$  випромінювання, починаючи приблизно на 4 (2 $\theta$  при розділенні 0,03 (2 $\theta$ ). Напругу на трубці та силу струму встановлювали на 40 кВ та 30 мА, відповідно. Зразки для аналізу готували шляхом упакування їх у тонкостінні скляні капіляри. Кожен капіляр встановлювали на гоніометричну голівку, яка оснащена мотором для забезпечення можливості обертання капіляру під час збору даних. Калібрування приладу проводили щодня з використанням контрольного кремнієвого еталону. Цей прилад використовували для одержання дифрактограми, наведеної на ФІГ. 2 (верхня лінія), тобто дифрактограми кристалічної сполуки, отриманої кристалізацією з етилацетату.

[0044] Дифрактометр PANalytical X'Pert PRO MPD застосовували з падаючим пучком Cu K $\alpha$  випромінювання, отриманого з використанням довгого фокусного джерела з тонким фокусуванням та нікелевого фільтра, або з падаючим пучком Cu випромінювання, отриманого з

використанням довгофокусного оптичного джерела Optix з тонким фокусуванням.

[0045] У першому випадку, а саме при використанні падаючого пучка Cu K $\alpha$  випромінювання, отриманого з використанням довгофокусного джерела з тонким фокусуванням та нікелевого фільтру, дифрактометр був сконфігурований з використанням симетричної геометрії Брега-Брентано. Перед аналізом аналізували кремнієвий зразок (NIST SRM 640d) для того, щоб перевірити, що спостережуване положення піку Si 111 узгоджується з положенням, сертифікованим NIST. Зразок готували у вигляді тонкого кругового шару, розташованого у центрі кремнієвого субстрату з нульовою підкладкою або упаковували у насипний тримач. Для мінімізації фону, створеного повітрям, застосовували протирозсіюючі щілини (SS). Для зменшення розбіжності від осевого відхилення використовували щілини Соллера для падаючого та дифрактованого променів. Дифрактограми накопичували з використанням скануючого позиційно-чутливого детектору (X'Celerator), розташованого у 240 мм від зразку, та програмного забезпечення Data Collector v. 2.2b. Параметри збору даних для кожної дифрактограми приводили вище зображення у секції даних, включаючи щілину розбіжності (DS) та падаючий пучок (SS). Цей прилад використовували для одержання дифрактограми, наведеної на ФІГ. 2 (нижня лінія), тобто дифрактограми кристалічної сполуки, отриманої кристалізацією з діетилового ефіру у невеликому об'ємі, висушеного у вакуумі при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин та потім висушеного у вакуумі при температурі 45 °C протягом 65 годин.

[0046] У останньому випадку, а саме при використанні падаючого пучка Cu випромінювання, отриманого з використанням довгофокусного оптичного джерела Optix з тонким фокусуванням, використовували еліптично вирівняне багат шарове дзеркало для фокусування Cu K $\alpha$  рентгенівських променів через зразок та на детектор. Перед аналізом аналізували кремнієвий зразок (NIST SRM 640d) для того, щоб перевірити, що спостережуване положення піку Si 111 узгоджується з положенням, сертифікованим NIST. Зразок затискали між плівками товщиною 3-мкм та аналізували у геометрії пропускання. Для зменшення фону, що генерується повітрям, використовували поглинач пучка, коротке протирозсіююче розширення, протирозсіюючий ножовий коліматор. Для зменшення розбіжності від осевого відхилення використовували щілини Соллера для падаючого та дифрактованого променів. Дифрактограми накопичували з використанням скануючого позиційно-чутливого детектору (X'Celerator), розташованого у 240 мм від зразку, та програмного забезпечення Data Collector v. 2.2b. Параметри збору даних для кожної порошкової рентгенівської дифрактограми наведені над зображенням у секції даних, включаючи щілину розбіжності (DS) перед дзеркалом. Цей прилад використовували для одержання дифрактограм, представлених на ФІГ. x 1, 3, 4, 5 та середньої лінії на ФІГ. 2.

[0047] У певних варіантах реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як презентовано на ФІГ. 1 після кристалізації. У іншому варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону має дифрактограму по суті таку, як презентовано на ФІГ. 3.

[0048] Термін «порошкова рентгенівська дифрактограма» при використанні у даному документі відноситься до графічного представлення даних, зібраних за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Порошкова рентгенівська дифракція являє собою метод, використовуваний для характеристики кристалографічної структури, розміру та переважної орієнтації у полікристалічних або порошкоподібних твердих зразках. Зазначену дифракцію також використовують для опису гетерогенних твердих сумішей для визначення відсотку присутніх кристалічних сполук, крім того, зазначена дифракція може надати структурну інформацію про невідомі матеріали.

[0049] Терміни «по суті» та «приблизно», використовувані у даному документі у відношенні порошкової рентгенівської дифрактограми, відносяться до порошкової рентгенівської дифрактограми, у якій показаний пік (піки) з'являється у межах 0,2 градуса 2-тета, у тому числі у межах 0,1 градуса 2-тета заданого значення 2-тета.

[0050] «Після кристалізації» означає після одержання твердої речовини та висушування при температурі навколишнього середовища до приблизно 45 °C. Наприклад, як презентовано на ФІГ. 2, дифрактограми зразку, висушеного при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 20 годин, та зразку, додатково висушеного у вакуумі при температурі приблизно 45 °C протягом приблизно 65 годин, є однаковими. Таким чином, вакуумне сушіння при температурі приблизно 45 °C протягом приблизно 65 годин не змінює тверду форму кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону.



[0051] У кращому варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону має характеристичні піки при кутах дифракції 2-тета, виражених у градусах, що з'являються щонайменше на приблизно 7,05, приблизно 13,13 та приблизно 23,34 за даними порошкової рентгенівської дифракції. У більш кращому варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону має характеристичні піки при кутах дифракції 2-тета, виражених у градусах, що з'являються щонайменше на приблизно 7,05, приблизно 13,13, приблизно 16,54, приблизно 21,84 та приблизно 23,34, обумовлені за допомогою порошкової рентгенівської дифракції, та ще більш переважно характеристичні піки при кутах дифракції 2-тета, виражених у градусах, що з'являються щонайменше на приблизно 7,05, приблизно 12,25, приблизно 13,13, приблизно 16,54, приблизно 18,00, приблизно 21,84 та приблизно 23,34 за даними порошкової рентгенівської дифракції.

[0052] Термін «характеристичний пік» при використанні у даному документі відноситься до піку дифрактограми, що має інтенсивність щонайменше на 20%, переважно на 30% більше, ніж шум у базовій лінії.

[0053] У іншому варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону має піки, показані у таблиці 1, обумовлені даними порошкової рентгенівської дифракції та представлені на ФІГ. 3.

Таблиця 1:

Спостережувані піки за даними порошкової рентгенівської дифракції

$2\theta$	d відстань(Å)	Інтенсивність (%)
7,05 ± 0,20	12,520 ± 0,354	45
12,25 ± 0,20	7,218 ± 0,117	36
13,13 ± 0,20	6,739 ± 0,102	55
14,16 ± 0,20	6,250 ± 0,088	8
16,54 ± 0,20	5,356 ± 0,064	38
18,00 ± 0,20	4,923 ± 0,054	36
18,77 ± 0,20	4,723 ± 0,050	34
21,32 ± 0,20	4,165 ± 0,039	5
21,84 ± 0,20	4,066 ± 0,037	36
23,34 ± 0,20	3,808 ± 0,032	100
24,08 ± 0,20	3,693 ± 0,030	14
24,67 ± 0,20	3,605 ± 0,029	1
25,45 ± 0,20	3,497 ± 0,027	27
25,69 ± 0,20	3,465 ± 0,027	8
26,45 ± 0,20	3,367 ± 0,025	10
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	2
28,05 ± 0,20	3,179 ± 0,022	14
28,56 ± 0,20	3,123 ± 0,021	3
29,26 ± 0,20	3,050 ± 0,020	16
30,72 ± 0,20	2,908 ± 0,018	2
31,00 ± 0,20	2,882 ± 0,018	3
31,19 ± 0,20	2,865 ± 0,018	5
33,19 ± 0,20	2,697 ± 0,016	2
33,60 ± 0,20	2,665 ± 0,015	6
34,36 ± 0,20	2,608 ± 0,015	4
34,75 ± 0,20	2,580 ± 0,014	2
35,91 ± 0,20	2,499 ± 0,013	2
36,52 ± 0,20	2,458 ± 0,013	3
37,38 ± 0,20	2,404 ± 0,012	2
37,70 ± 0,20	2,384 ± 0,012	1
38,73 ± 0,20	2,323 ± 0,012	3
39,11 ± 0,20	2,301 ± 0,011	2
39,80 ± 0,20	2,263 ± 0,011	4

[0054] Аналізи ТГА та ДСК використовують для дослідження поведінки при термічному

впливі та можуть бути використані для визначення поліморфів. Одна поліморфна форма може демонструвати поведінку при термічному впливі, відмінну від поведінки аморфного матеріалу або іншої поліморфної форми.

[0055] ДСК являє собою термоаналітичний метод, у якому різницю у кількості тепла, необхідного для підвищення температури зразка та еталону, вимірюють як функцію від температури. ДСК можна використовувати для вимірювання ряду характерних властивостей зразку, що дозволяє спостерігати події, пов'язані із кристалізацією. Більш конкретно, використовуючи ДСК, можливо спостерігати невеликі зміни енергії, які відбуваються тоді, коли речовина із твердого стану переходить у рідкокристалічний стан та з рідкокристалічного стану у стан ізотропної рідини. Наявність подій у кривій ДСК можна використовувати для оцінки стабільності сполуки та також для оцінки наявності сольватів або гідратів.

[0056] Аналіз ДСК, описаний у даному документі, проводили на диференціальному скануючому калориметрі TA Instruments 2920. Прилад калібрували за енергією та температурою з використанням індію. Зразок поміщали у стандартну алюмінієву ДСК кювету з не загнутою кришкою та точно записували масу. Кювету з зразком урівноважували при температурі 25 °C та нагрівали у потоці азоту зі швидкістю 10 °C/хвил. до кінцевої температури 350 °C. Зразки, підготовлені для визначення склування, нагрівали при 20 °C/хвил. у повторюваному експерименті. Повторювані експерименти складалися з нагрівання матеріалу до 120 °C або до 145 °C, охолодження до 10 °C, повторного нагрівання до зазначеної температури, охолодження до 10 °C та потім нагрівання до кінцевої температури, що становила 350 °C.

[0057] ТГА використовується для визначення змін маси відносно зміни температури, що може виявити розкладання сполуки та наявність сольватів або гідратів. Аналіз ТГА, описаний у даному документі, проводили на приладі для термогравіметричного аналізу TA Instruments 2050. Температуру калібрували з використанням алюмелю( та нікелю. Кожен зразок поміщали у платинову кювету та ставили у ТГ піч. Піч нагрівали при продувці азотом. Для кожної термограми були представлені параметри збору даних. Зразок, що має криву ТГА, представлену на малюнку 8, нагрівали від температури навколишнього середовища до температури 350 °C при швидкості нагрівання у 10 °C/хвил. Зразок, що має криву ТГА, представлену на малюнку 9, спочатку урівноважували при температурі 25(C, потім нагрівали до температури 350 °C при швидкості нагрівання у 10 °C/хвил.

[0058] У певному варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону демонстрував профіль ДСК по суті такий, як презентовано на ФІГ. 6 або ФІГ. 7. У іншому варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону демонстрував криву ДСК, що містить ендотерму з максимумом сигналу від приблизно 70 °C до приблизно 77 °C, зсув у базовій лінії від приблизно 122 °C до приблизно 130 °C та більшу екзотерму з максимумом сигналу від приблизно 230 °C до 235 °C, що швидше за все обумовлене розкладанням. Кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, отриманий із застосуванням етилацетату, може демонструвати криву ДСК, що містить невелику широку ендотерму з максимумом сигналу від приблизно 71 °C до приблизно 72 °C, переважно на приблизно 71,67 °C, зсув у базовій лінії від приблизно 126 °C до приблизно 127 °C, переважно на приблизно 127,46 °C, та більшу екзотерму з максимумом сигналу від приблизно 231 °C до приблизно 232 °C, переважно на приблизно 231,50 °C. Кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, отриманий із застосуванням діетилового ефіру, може демонструвати криву ДСК, що містить ендотерму з максимумом сигналу на приблизно 76 °C, зсув у базовій лінії на приблизно 124 °C та більшу екзотерму з максимумом сигналу на приблизно 233 °C.

[0059] Термін «по суті» при використанні у даному документі у відношенні кривої ДСК, означає, що крива ДСК демонструє пік (піки) у межах 1 °C, у тому числі 0,5 °C від заданої температури.

[0060] У певному варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону демонстрував криву ТГА по суті таку, як презентовано на ФІГ. 8 або ФІГ. 9. Переважно кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону за даними ТГА демонструє втрату маси від приблизно 2% до приблизно 7% при температурі від приблизно 25 °C до приблизно 200 °C, та більш переважно втрату маси від приблизно 3% до приблизно 6% при температурі від приблизно 25 °C до приблизно 200 °C. У певному варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону після кристалізації з використанням діетилового ефіру за даними

ТГА демонструє втрату маси від приблизно 4,5% до приблизно 5,8%, більш переважно від приблизно 5,1% до приблизно 5,6% при температурі від приблизно 25 °С до приблизно 200 °С.

[0061] Термін «по суті» при використанні у даному документі у відношенні кривої ТГА означає, що крива демонструє пік (піки) у межах 1 °С, у тому числі 0,5 °С від заданої температури.

[0062] У іншому варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, приготовлений у вигляді таблетки або капсули, стабільний при зберіганні протягом щонайменше 6 місяців при температурі приблизно 25 °С та відносній вологості, що становить приблизно 60%, переважно щонайменше 12 місяців при температурі приблизно 25 °С та відносній вологості, що становить приблизно 60%, та більш переважно щонайменше 12 місяців при температурі від приблизно 2 °С до 8 °С та вологості навколишнього середовища. При використанні у даному документі термін «стабільність при зберіганні» означає, що щонайменше 95% кристалічної сполуки не змінюється з початку періоду зберігання, переважно щонайменше 96% кристалічної сполуки не змінюється з початку періоду зберігання, найбільш переважно щонайменше 97 % кристалічної сполуки не змінюється з початку періоду зберігання.

[0063] Терміни «стабільна» та «стабільність» при використанні у даному документі відносяться як до фізичної форми кристалічної сполуки, так і до його хімічної чистоти. Термін «кристалічна сполука» при використанні у даному документі відноситься до описаного кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону згідно із даним винаходом. Фізичну стабільність можна виміряти за допомогою порошкової рентгенівської дифракції.

[0064] Термін «умови навколишнього середовища» при використанні у даному документі означає температуру від приблизно 20 °С до приблизно 25 °С та відносну вологість (RH, в.в.), що становить приблизно 40%.

Фармацевтичні композиції

[0065] Один варіант реалізації даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що містить кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

[0066] Фармацевтична композиція згідно із даним винаходом містить ефективну кількість зазначеної кристалічної сполуки, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину та у деяких варіантах реалізації може також містити один або більше додаткових активних інгредієнтів. Вміст кристалічної сполуки у зазначеній фармацевтичній композиції згідно із даним винаходом варіюється залежно від суб'єкта введення, способу введення та цільового захворювання та інших змінних. Фармацевтичну композицію згідно із даним винаходом можна вводити перорально, місцево (наприклад, трансдермально тощо), вагінально, ректально або парентерально (наприклад, внутрішньовенно і т.д.). У одному варіанті реалізації даного винаходу фармацевтичну композицію вводять перорально.

[0067] Приклади місцевого введення фармацевтичної композиції включають трансдермальне, букальне або сублінгвальне застосування. Для місцевого застосування зазначену фармацевтичну композицію можна підходящим чином підмішувати у фармакологічно інертний носій для місцевого застосування, такий як гель, мазь, лосьйон або крем. Такі фармакологічно інертні носії для місцевого застосування включають воду, гліцерин, спирт, пропіленгліколь, жирні спирти, тригліцериди, складні ефіри жирних кислот або мінеральні масла. Інші можливі фармакологічно інертні носії для місцевого застосування являють собою рідкий петролатум, ізопропілпальмітат, поліетиленгліколь, 95% етанол, 5% поліоксиетиленовий монолауриат у воді, 5% натрій лаурилсульфат у воді та подібні. Крім того, можна також додавати такі матеріали, як антиоксиданти, зволожувачі, стабілізатори в'язкості та подібні.

[0068] При пероральному введенні кристалічну сполуку можна вводити у вигляді капсули, таблетки або гранули. Таблетки можуть містити різні допоміжні речовини, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальційфосфат та гліцин, разом з різними розпушувачами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), альгінова кислота та певні комплексні силікати, разом зі зв'язуючими для гранулювання, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин та аравійська камедь. У певному варіанті реалізації даного винаходу таблетка може містити плівкове покриття. Крім того, часто для таблеток дуже корисні змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк. Інші тверді композиції можна також застосовувати як наповнювачі у желатинових капсулах; кращі матеріали у цьому зв'язку також включають лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколи з високою молекулярною масою. Коли водні суспензії та/або еліксири бажані для перорального введення, тоді зазначену кристалічну

сполуку можна поєднувати з різними підсолоджуючими або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками та при бажанні з емульгуючими та/або суспендуючими агентами, разом з такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різними комбінаціями зазначених речовин. Фармацевтичну композицію можна скласти таким чином, щоб зазначена кристалічна сполука вивільнялася протягом певного періоду часу після введення.

[0069] Зазначену фармацевтичну композицію, що містить зазначену кристалічну сполуку разом з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною та необов'язково додатковим активним інгредієнтом, можна одержати за будь-яким звичайним способом, відомим у даній галузі техніки.

[0070] У одному варіанті реалізації даного винаходу кількість кристалічної сполуки, що присутня у фармацевтичній композиції, становить від приблизно 0,01% до приблизно 90% по масі відносно всієї композиції. Підходяща терапевтично ефективна кількість зазначеної кристалічної сполуки звичайно буде варіюватися від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 1 г/кг маси тіла на добу; у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 1 мг/кг до приблизно 600 мг/кг маси тіла на добу; у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 1 мг/кг до приблизно 250 мг/кг маси тіла на добу; у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 10 мг/кг до приблизно 400 мг/кг маси тіла на добу; у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 10 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу; у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 10 мг/кг до приблизно 100 мг/кг маси тіла на добу; у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 10 мг/кг до приблизно 25 мг/кг маси тіла на добу; у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг маси тіла на добу; у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 100 мг/кг маси тіла на добу; у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 10 мг/кг маси тіла на добу; та у іншому варіанті реалізації даного винаходу від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 1 мг/кг маси тіла на добу. У певному варіанті реалізації даного винаходу, коли фармацевтичну композицію, описану у даному документі, вводять перорально, підходяща терапевтично ефективна кількість зазначеної кристалічної сполуки становить від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг на кілограм маси тіла реципієнта на добу, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг на кілограм маси тіла реципієнта на добу, та більш переважно від приблизно 0,1 до приблизно 20 міліграмів на кілограм маси тіла реципієнта на добу. Необхідну дозу можна вводити один раз на добу або декількома роздільними дозами, наприклад, від 2 до 5 роздільних доз через відповідні проміжки часу протягом доби або із застосування іншого підходящого графіку.

[0071] Термін «фармацевтично прийнятна допоміжна речовина» при використанні у даному документі включає одну або більше із наступних, але не обмежується ними: полімери, смоли, пластифікатори, наповнювачі, змащуючі речовини, розріджувачі, зв'язувальні речовини, розпушувачі, розчинники, співрозчинники, поверхнево-активні речовини, буферні системи, консерванти, підсолоджуючі агенти, смакоароматичні добавки, фармацевтичні барвники або пігменти, хелатуючі агенти, регулюючі в'язкість компоненти та комбінації зазначених речовин. Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можна використовувати у будь-якому компоненті при виготовленні лікарської форми, тобто у ядрі таблетки або у покритті. Смакоароматичні агенти, барвники та пігменти, застосовні у даному винаході, включають, але не обмежуються ними, описані у Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th Ed., Pharmaceutical Press 2003). Підходящі співрозчинники включають, але не обмежуються ними, етанол, ізопропанол, ацетон та комбінації зазначених речовин. Підходящі поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються наступними, поліоксиетиленсорбітанові складні ефіри жирних кислот, поліоксиетиленові моноалкільні ефіри, моноефіри сахарози, симетиконіву емульсію, лаурилсульфат натрію, Tween 80®, ланолінові складні ефіри, прості ефіри та комбінації зазначених речовин. Підходящі консерванти включають, але не обмежуються ними, фенол, алкілові ефіри парагідроксибензойної кислоти, бензойну кислоту та її солі, борну кислоту та її солі, сорбінову кислоту та її солі, хлорбутанол, бензиловий спирт, тимеросал, фенілртуті ацетат та нітрат, нітромерсол, хлорид бензалконію, хлорид цетилпіридинію, метилпарабен, пропілпарабен та комбінації зазначених речовин. Підходящі наповнювачі включають, але не обмежуються наступними: крохмаль, лактозу, сахарозу, мальтодекстрин та мікрокристалічну целюлозу. Підходящі пластифікатори включають, але не обмежуються наступними: триетилцитрат, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, дибутилфталат, касторове масло, ацетильовані моногліцериди, триацетин та комбінації зазначених речовин. Підходящі полімери включають, але не обмежуються наступними: етилцелюлозу, ацетат-тримелітат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатфталат целюлози, фталат полівінілацетату та

Eudragit® L 30-D, Eudragit® L 100-55, Eudragit® F530D та Eudragit® S 100 (виробництва компанії Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Німеччина), Acryl-EZE® та Sureteric® (виробництва компанії Colorcon, Inc., Вест-Пойнт, Пенсільванія, США) та комбінації зазначених речовин. Підходящі змащувальні речовини включають, але не обмежуються наступними, стеарат магнію, стеаринову кислоту, тальк та комбінації зазначених речовин.

[0072] Термін «додатковий активний інгредієнт» при використанні у даному документі включає будь-який агент, відомий у галузі техніки для лікування, запобігання або зменшення симптомів захворювання, що має лікуватися за допомогою зазначеної фармацевтичної композиції. Такий агент включає, але не обмежується ним: агент, відомий для лікування, запобігання або зменшення скорочень матки або передчасних пологів, такий як блокатор кальцієвих каналів, сульфат магнію, селективний модулятор простагландину, бета-2-адренергічний агоніст, агоніст бета-3-адренергічних рецепторів, кортикостероїд та суміш зазначених речовин.

[0073] Альтернативно зазначену кристалічну сполуку можна вводити одночасно або окремо із щонайменше однією сполукою, вибраною із групи, що складається із блокатору кальцієвих каналів (наприклад, ніфедипіном), сульфатом магнію, модулятором рецепторів простагландину (таким як агоніст або антагоніст рецептору EP1, або EP2, або EP3, або EP4, або FP), інгібітором синтезу простагландину (таким як індометацин, німесулід, суліндак, рофекоксиб, целекоксиб), бета-2-адренергічним агоністом (таким як ритодрин, тербуталін, сальбутамол), агоністом бета-3-адренергічних рецепторів, донором азотної кислоти (таким як нітрогліцерин), кортикостероїдом (таким як дексаметазон, бетаметазон) та сумішшю зазначених речовин. Використовуваний у даному документі термін «одночасно» відноситься до введення зазначеної кристалічної сполуки безпосередньо до або після введення щонайменше однієї сполуки. Використовуваний у даному документі термін «окремо» охоплює послідовне або наступне введення та відноситься до введення зазначеної кристалічної сполуки, за яким іде годинний період перерви, за якою потім слідує введення щонайменше однієї сполуки.

[0074] Фармацевтичну композицію можна застосовувати для лікування стану, пов'язаного з активністю OT-R. Певний варіант реалізації даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції для лікування передчасних пологів, що містить кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-піролідин-3-ону та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Способи застосування

[0075] Один варіант реалізації даного винаходу відноситься до способу лікування стану, пов'язаного з активністю OT-R, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону. У одному варіанті реалізації даний винахід відноситься до способу лікування передчасних пологів.

[0076] Термін «лікування» при використанні у даному документі включає терапевтичне та/або профілактичне лікування стану, пов'язаного з активністю OT-R. Зазначене лікування включає зменшення або ослаблення щонайменше одного симптому, пов'язаного зі станом, пов'язаним з активністю OT-R, або щонайменше одного симптому, пов'язаного з іншим станом, описаним у даному документі.

[0077] Термін «терапевтично ефективна кількість» при використанні у даному документі означає кількість сполуки або композиції, досить високу для того, щоб значно змінити у позитивну сторону симптоми та/або стан, що підлягає лікуванню, але досить низьку для того, щоб уникнути серйозних побічних ефектів (при розумному співвідношенні користь/ризик) у межах розумної лікарської думки. Терапевтично ефективну кількість кристалічної сполуки вибирають у відповідності з безліччю факторів, включаючи тип, вид, вік, масу, стать та медичний стан пацієнта; важкість стану, що підлягає лікуванню; шлях введення; функцію нирок та функцію печінки пацієнта. Лікар зі звичайною кваліфікацією у даній галузі техніки може легко визначити та призначити ефективну кількість лікарського засобу, необхідну для попередження, компенсації або припинення розвитку стану.

[0078] Термін «суб'єкт» при використанні у даному документі відноситься до тварини. Термін «суб'єкт» включає, без обмеження, людину, мишу, щура, морську свинку, собаку, кішку, коня, корову, свиню, мавпу, шимпанзе, бабуїна або макаку-резус. У одному варіанті реалізації даного винаходу «суб'єкт» являє собою ссавця. У іншому варіанті реалізації «суб'єкт» являє собою людину, переважно жінку, більш переважно жінку дітородного віку.

[0079] У одному варіанті реалізації даного винаходу зазначену терапевтично ефективну кількість зазначеної кристалічної сполуки вводять у вигляді разової дози та разова доза становить від приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг, переважно від приблизно 50 мг до

приблизно 900 мг та більш переважно від приблизно 100 мг до приблизно 600 мг. Зазначену кристалічну сполуку можна вводити щонайменше один раз на тиждень, раз на два тижні, щодня або декілька разів на день. Її можна вводити у вигляді разової дози, або загальну дозу можна вводити у вигляді розділених доз два, три або чотири рази на день.

5 [0080] У одному варіанті реалізації даного винаходу кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-он вводять перорально, місцево, вагінально, ректально або парентерально, переважно його можна вводити внутрішньовенно або перорально, та більш переважно його можна вводити перорально.

10 [0081] Що стосується лікування передчасних пологів, зазначена кристалічна сполука може швидко зменшити частоту скорочення матки та зупинити їх через від приблизно 2 до приблизно 30 хвилин після її введення та переважно через від приблизно 5 до приблизно 20 хвилин після її введення.

15 [0082] Інший варіант реалізації даного винаходу відноситься до способу збільшення частоти імплантації ембріона ссавцю жіночої статі, якій проводиться перенос ембріонів, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону. У кращому варіанті реалізації даного винаходу ссавець є людиною, більш переважно жінкою дітородного віку.

20 [0083] Термін «частота імплантації ембріонів» належить до ембріонів, які прикріплюються до ендометрію ссавця після запліднення, досягнутого із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Висока частота імплантації ембріонів відноситься до високої ймовірності, що зазначений ембріон при перенесенні у матку прикріпиться у середовищі матки та приведе до виникнення життєздатного плода.

25 [0084] Перенос ембріонів слід розуміти як такий, що здійснюється у зв'язку із ДРТ. Цей репродуктивний спосіб, у якому ембріони одержують у лабораторних умовах заплідненням яйцеклітин реципієнта, що представляє собою особу жіночої статі, або окремого донора жіночої статі та потім переносу у матку реципієнта, що представляє собою ссавця жіночої статі.

[0085] Наведені вище визначення та кращі варіанти реалізації, що відносяться до інших варіантів реалізації даного винаходу, такі ж, як і для цього варіанту реалізації даного винаходу.

30 [0086] Інший варіант реалізації даного винаходу відноситься до способу одержання кристалічної сполуки О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, який включає i) розчинення по суті чистої Z форми О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону у розчиннику, вибраному із групи, що складається з етилацетату та діетилового ефіру, ii) витримування для утворення кристалів, iii) видалення розчинника та концентрування розчину досуха з одержанням кристалів, що утворювалися.

35 [0087] Коли зазначену по суті чисту Z форму О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону приводять у контакт із етилацетатом, тоді зазначену суспензію потім обробляють в ультразвуковій ванні при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 60 хвилин з одержанням прозорого розчину, який додатково обробляють ультразвуком та охолоджують протягом приблизно 10 хвилин, ii) витримують для утворення кристалів протягом приблизно 4 днів при температурі від -15 °C до -25 °C, iii) видаляють розчинник, що являє собою етилацетат, за допомогою декантації, потім промивають твердий продукт гексаном та сушать у потоці азоту протягом приблизно 30 хвилин.

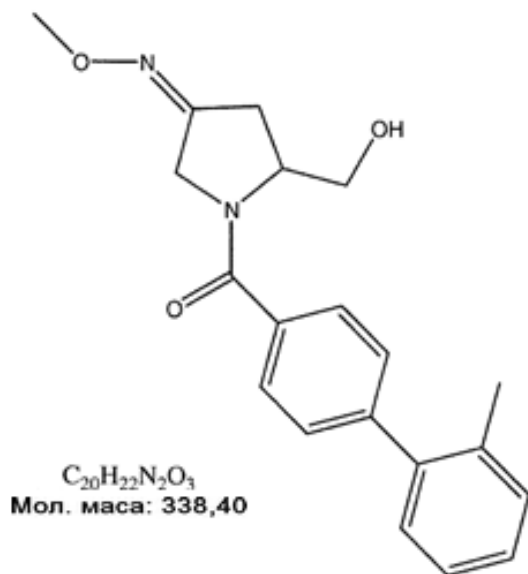
40 [0088] Коли по суті чисту Z форму О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону приводять у контакт із діетиловим ефіром, тоді тверду речовину потім розчиняють при збовтуванні та прозорий розчин залишають при температурі 18-23 °C, ii) витримують із утворенням кристалів протягом приблизно 20 годин при температурі приблизно 18-23 °C i iii) кристали виділяють за допомогою фільтрування та сушать у атмосфері азоту з видаленням розчинника, що являє собою діетиловий ефір, протягом приблизно 4 годин

50 при температурі приблизно 18-23 °C. [0089] Наступні приклади проілюструють практичне застосування даного винаходу у деяких кращих варіантах реалізації. Інші варіанти реалізації даного винаходу у межах обсягу формули винаходу будуть очевидні для фахівця у даній галузі техніки.

#### ПРИКЛАДИ

55 [0090] Наступні приклади ілюструють синтез сполук, описаних у даному документі.

Синтез та очищення О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону (аморфна форма).



[0091] Синтез та очищення О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону описані у Європейській заявці № 13183723.9, вміст якої включено у даний документ як посилання у повному обсязі.

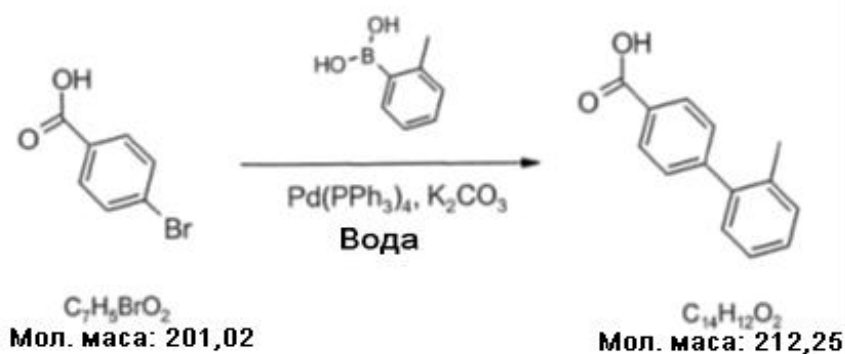
5 1.1 Синтез О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]піролідін-3-ону.

[0092] О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону отримували у вигляді неочищеної ізометричної суміші, що містить О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону та  
10 О-метилоксим (3E,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону. Способи синтезу сполук у відповідності з даним винаходом, являють собою, наприклад, ті, які описані у WO 2004/005249 та WO 2005/082848.

[0093] «О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]піролідін-3-ону» також називають «О-метилоксим (4Z, 2S)-2-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл-карбоніл)]піролідін-4-ону» в залежності від використовуваної  
15 номенклатури.

[0094] Наприклад, сполуку у відповідності з даним винаходом О-метилоксим (3Z/E, 5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону також можна отримати, слідує стадіям з 1 по 7, описаним нижче:

20 [0095] Стадія 1: Одержання 4-(2-метилфеніл)бензойної кислоти



[0096] Розчин карбонату калію (0,908 кг, 6,57 моль, 2,06 мас.) у воді (2,20 л, 5,0 об.) завантажували у суспензію 4-бромбензойної кислоти (0,441 кг, 2,19 моль, 1,0 мас.) у воді (4,41 л, 15,0 об.) при температурі від 15 до 25 °C. Отриману суспензію перемішували при температурі  
25 від 15 до 25 °C та тричі дегазували з використанням циклу продувки вакуум-азот. Завантажували тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,022 кг, 0,019 моль, 0,05 мас.) та повторювали цикл продувки вакуум-азот. Розчин о-толілборонової кислоти (0,313 кг, 2,30 моль, 0,707 мас.) у метанолі (3,53 л, 8,0 об.) дегазували 3 рази з використанням циклу продувки  
30 вакуум-азот, та потім завантажували у суспензію 4-бромбензойної кислоти при температурі від

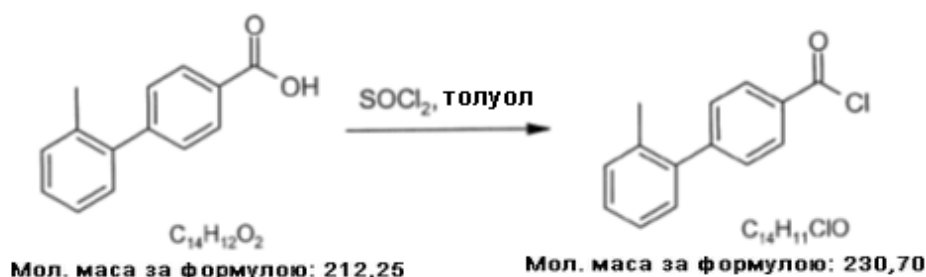
15 до 25 °С. Реакційну суміш нагрівали та витримували при нагріванні із зворотним холодильником (від 71 до 78 °С) до завершення реакції (реакцію вважали завершеною при конверсії 95%) за даними <sup>1</sup>H-ЯМР аналізу (d<sub>6</sub>-ДМСО), звичайно впродовж від 1,5 до 2,5 годин. Реакційну суміш концентрували до 15 об. у вакуумі при температурі від 40 до 45 °С. До залишку

5 додавали толуол (4,41 л, 10,0 об.) тетрагідрофуран (4,41 л, 10,0 об.), отриману суміш енергійно перемішували та підкисляли до pH 1 соляною кислотою (6 М, 2,00 л, 4,5 об.). Вміст енергійно перемішували протягом від 30 до 60 хвилин та шари розділяли. До водної фази додавали толуол (2,20 л, 5,0 об.) та тетрагідрофуран (2,20 л, 5,0 об.) та суміш перемішували від 5 до 10 хвилин. Зазначені шари розділяли, комбіновані органічні фази фільтрували та концентрували

10 до 10,0 об. у вакуумі при температурі від 35 до 40 °С. До залишку додавали толуол (4,41 л, 10,0 об.) та отриману суміш концентрували у вакуумі при температурі від 35 до 40 °С. Вміст тетрагідрофурану у отриманій суспензії визначали за даними <sup>1</sup>H-ЯМР аналізу (d<sub>6</sub>-ДМСО) (граничний рівень: ≤ 1,0 % мас./мас. тетрагідрофуран відносно толуолу). Суспензію охолоджували до температури від 0 до 5 °С та витримували при цій температурі протягом від 30

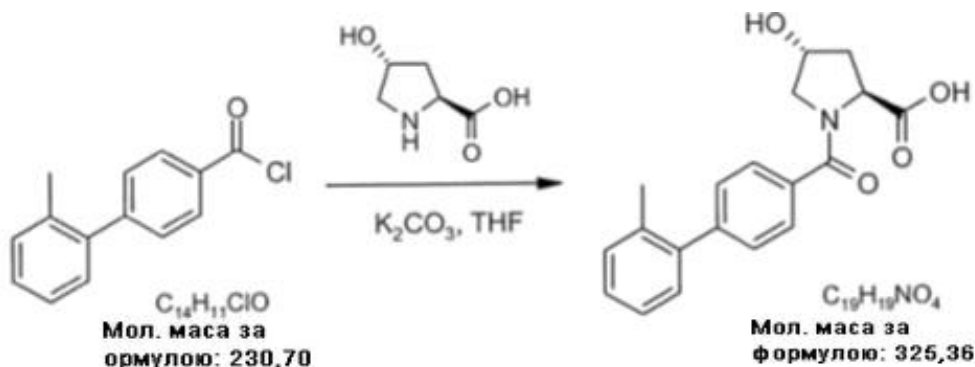
15 до 60 хвилин, тверду речовину збирали фільтруванням та фільтрувальний осад промивали толуолом (2,20 л, 5,0 об.). Тверду речовину сушили у вакуумній печі при температурі від 35 до 40 °С з одержанням 4-(2-метилфеніл)бензойної кислоти [0,438 кг, 94,1%-вий, 99,3% мас./мас., <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО) згідно зі структурою] у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

[0097] Стадія 2: Одержання хлориду 4-(2-метилфеніл)бензойної кислоти



[0098] Хлористий тіоніл (0,300 л, 4,11 моль, 0,685 об.) додавали до суспензії 4-(2-метилфеніл)-бензойної кислоти (0,435 кг, 2,05 моль, 1,0 мас.) у толуолі (4,35 л, 10,0 об.) при температурі від 10 до 25 °С та зазначену суміш нагрівали до температури від 75 до 80 °С та підтримували при цій температурі до завершення реакції за даними <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-бензол), звичайно протягом від 4 до 5 годин. Завершення реакції супроводжувалося утворенням мутного розчину. Отриману суміш концентрували до 5,0 об. видаленням толуолу при зниженому тиску при температурі від 35 до 45 °С. До концентрату додавали толуол (2,18 л, 5,0 об.) та зазначену суміш концентрували до 4,0 об. за допомогою видалення толуолу при зниженому тиску при температурі від 35 до 45 °С. Отриманий продукт фільтрували через скляний мікрОВОЛОКОННИЙ папір та фільтрувальний осад промивали толуолом (0,44 л, 1,0 об.). Розчин у толуолі хлориду 4-(2-метилфеніл)бензойної кислоти [0,439 кг, 92,8%-вий, 100,9% мас./мас., <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-бензол) згідно зі структурою] безпосередньо використовували на стадії 3.

[0099] Стадія 3: Одержання (4R)-4-гідрокси-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]-L-проліну ТГФ



[00100] Розчин карбонату калію (0,526 кг, 3,81 моль, 1,2 мас.) у воді (0,57 л, 1,3 об.)



завантажували у розчин 4-гідрокси-L-проліну (0,274 кг, 2,09 моль, 0,625 мас.) у тетрагідрофурані (2,20 л, 5,0 об.) та воді (0,44 л, 1,0 об.) при температурі від 15 до 25 °C з наступним ополіскуванням водою (0,44 л, 1,0 об.). Суміш охолоджували до температури від 0 до 5 °C при швидкому перемішуванні та розчин хлориду 4-(2-метилфеніл)бензойної кислоти (0,438 кг, 1,90 моль, 1,0 мас.) у толуолі (2,19 л, 5,0 об.) завантажували при цій температурі з наступним ополіскуванням толуолом (0,44 л, 1,0 об.). Реакційну суміш нагрівали до температури від 15 до 25 °C протягом від 1 до 2 годин та перемішували при цій температурі до завершення реакції за даними ТШХ аналізу. Воду (2,20 л, 5,0 об.) завантажували у реакційну суміш при температурі від 15 до 25 °C та шари розділяли. Водну фазу підкисляли до pH від 5 до 6 водним розчином соляної кислоти (6М, 0,66 л, 1,5 об.) та потім до pH 1 водним розчином соляної кислоти (2М, 0,88 л, 2,0 об.) при температурі від 15 до 25 °C. Зазначену суміш охолоджували та витримували при температурі від 0 до 5 °C протягом від 30 до 60 хвилин, осаджену речовину збирали за допомогою фільтрування, фільтрувальний осад промивали водою (2 x 1,75 л, 2 x 4,0 об.) та толуолом (0,88 л, 2,0 об.), піднімали у повітря та потім сушили на фільтрі протягом від 12 до 24 годин. Зібрану тверду речовину сушили у вакуумі при температурі від 40 до 45 °C до досягнення вмісту води по Карлу Фішеру  $KF \leq 0,2\%$  мас./мас. з одержанням (4R)-4-гідрокси-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-проліну [0,599 кг, 97,0%-вий, 136,8% мас./мас.,  $^1H$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО) згідно зі структурою] у вигляді білуватої твердої речовини.

[00101] Стадія 4: Одержання 1-(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл-4-оксо-L-проліну

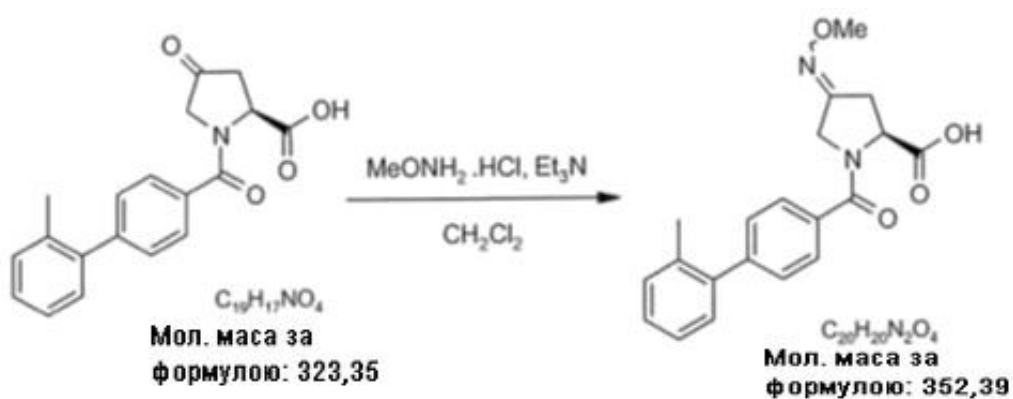


[00102] Триетиламін (1,80 л, 13,56 моль, 3,0 об.) завантажували у розчин (4R)-4-гідрокси-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-проліну (0,598 кг, 1,84 моль, 1,0 мас.) у диметилсульфоксиді (4,42 л, 7,4 об.) при температурі від 15 до 20 °C. Комплекс триоксиду сірки з піридином (0,879 кг, 5,52 моль, 1,47 мас.) завантажували порціями при температурі при 15 та 25 °C та реакційну суміш перемішували при цій температурі до завершення реакції за даними ТШХ (звичайно від 1 до 3 годин). Реакцію гасили водним розчином соляної кислоти (3М, 4,80 л, 8,0 об.) при температурі від 0 до 30 °C, завантажували тетрагідрофуран (3,00 л, 5,0 об.) та гептани (0,60 л, 1,0 об.), шари розділяли та водну фазу екстрагували тетрагідрофураном (2 x 3,00 л, 2 x 5,0 об.). Об'єднані органічні фази промивали водним розчином соляної кислоти (1М, 2 x 1,20 л, 2 x 2,0 об.) та насиченим розчином хлориду натрію (2 x 1,20 л, 2 x 2,0 об.), водні зливи об'єднували та назад екстрагували тетрагідрофураном (2 x 0,60 л, 2 x 1,0 об.). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію (1,794 кг, 3,0 мас.), фільтрували, фільтрований осад промивали тетрагідрофураном (0,60 л, 1,0 об.) та фільтрати концентрували у вакуумі при температурі від 40 до 45 °C з одержанням блідо-коричневої піни. У цю піну завантажували етилацетат (6,00 л, 10,0 об.), вміст перемішували протягом від 5 до 10 хвилин до розчинення та розчинник видаляли у вакуумі при температурі від 40 до 45 °C. Цю процедуру повторювали з використанням етилацетату (6,00 л, 5,0 об.) доти, поки тетрагідрофуран не перестав виявлятися за даними  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО). Залишок суспендували у етилацетаті (4,80 л, 8,0 об.), додавали активоване вугілля (0,084 кг, 0,14 мас.) з наступним ополіскуванням етилацетатом (3,00 л, 5,0 об.), отриманий продукт нагрівали до температури від 70 до 80 °C та підтримували при цій температурі протягом від 20 до 30 хвилин, охолоджували до температури від 40 до 55 °C та фільтрували через скляний мікроволоконний папір. Фільтрувальний осад промивали етилацетатом (1,50 л, 2,5 об.) та об'єднані фільтрати та змив концентрували до від 2,5 до 3,5 об. у вакуумі при температурі від 40 до 45 °C.

[00100] Кристалізація починалася у процесі концентрування. Зазначений концентрат переносили у підходящу судину з ополіскуванням етилацетатом (0,30 л, 0,5 об.) та нагрівали до температури від 70 до 80 °C. У міру необхідності для досягнення розчинення додавали

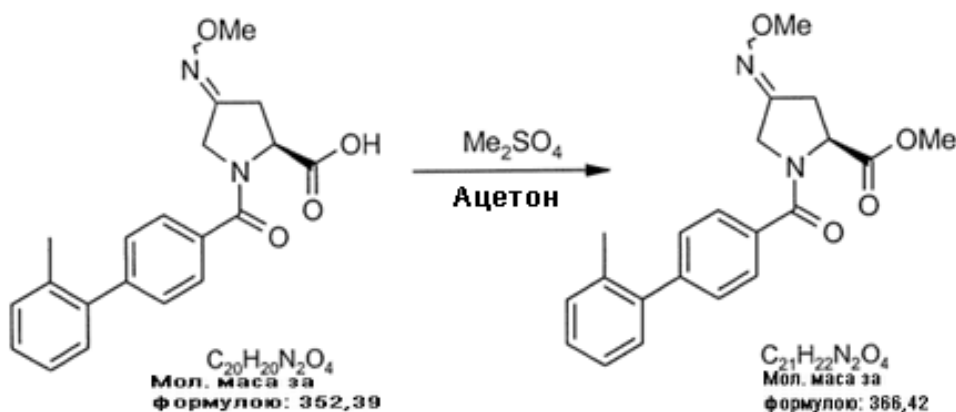
додатковий етилацетат (0,30 л, 0,5 об.). Гептани (1,80 л, 3,0 об.) додавали при температурі від 70 до 80 °C та вміст залишали охолоджуватися до температури між 15 та 25 °C протягом від 1 до 2 годин. Зазначену суспензію додатково охолоджували до температури від 0 до 5 °C та витримували при цій температурі протягом від 2 до 3 годин, фільтрували та фільтрований осад промивали етилацетатом:гептанами (1:1, 0,60 л, 1,0 об.) при температурі від 0 до 5 °C з наступним додаванням гептанів (3,0 л, 2,5 об.). Зазначену зібрану тверду речовину сушили у вакуумі при температурі від 40 до 45 °C з одержанням 1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-4-оксо-L-проліну [0,444 кг, 74,7%-вий, 74,2% мас./мас., <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO) згідно зі структурою] у вигляді білуватої твердої речовини.

[00101] Стадія 5: Одержання (4Z/E)-4-метоксиіміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-проліну



[00102] Триетиламін (0,40 л, 2,85 моль, 0,92 про.) додавали до розчину 1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-4-оксо-L-проліну (0,434 кг, 1,34 моль, 1,0 мас.) у дихлорметані (4,40 л, 10,0 об.) при температурі від 10 до 25 °C з наступним ополіскуванням дихлорметаном (0,43 л, 1,0 об.). Метоксиламіну гідрохлорид (0,130 кг, 1,56 моль, 0,30 мас.) додавали порціями при температурі від 10 до 25 °C з наступним ополіскуванням дихлорметаном (0,43 л, 1,0 об.) та реакційну суміш перемішували при температурі від 10 до 25 °C до завершення реакції за даними за допомогою ТШХ (звичайно від 3 до 5 годин, ТШХ елюент: дихлорметан:метанол:оцтова кислота (90:10:1); УФ візуалізація). Розчинник видаляли у вакуумі при температурі від 35 до 40 °C, отриманий продукт розчиняли у етилацетаті (4,40 л, 10,0 об.) та промивали водним розчином соляної кислоти (1М, 2 x 2,20 л, 2 x 5,0 об.). Кислотні зливи назад екстрагували етилацетатом (2,20 л, 5,0 об.), комбіновані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (3,10 л, 7,0 об.), сушили над сульфатом магнію (0,300 кг, 0,69 мас.), фільтрували та фільтрований осад промивали етилацетатом (2,20 л, 5,0 об.). Фільтрат та сливи об'єднували та концентрували у вакуумі при температурі від 35 до 40 °C з одержанням 4-метоксиіміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-проліну [0,476 кг, 100,6%-вий, 109,6% мас./мас., <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) згідно зі структурою] у вигляді білуватої твердої речовини.

[00103] Стадія 6: Одержання (4Z/E,2S)-метил-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]-4-метоксиімінопіролідін-2-карбоксилату



[00104] Карбонат калію (0,476 кг, 3,44 моль, 1,0 мас.) додавали до розчину 4-метоксиіміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-проліну (0,475 кг, 1,35 моль, 1,0 мас.) у ацетоні (4,75 л, 10,0 об.) та суміш охолоджували до температури від 0 до 10 °С. Диметилсульфат (0,128 л, 1,35 моль, 0,27 об.) додавали при температурі від 0 до 15 °С та зазначену суміш перемішували при температурі від 15 до 25 °С до завершення реакції за даними ТШХ, звичайно 3 від 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі при температурі від 40 до 45 °С та отриманий продукт розділяли між етилацетатом (3,80 л, 8,0 об.) та водою (3,80 л, 8,0 об.). Шари розділяли, органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (2,85 л, 6,0 об.), сушили над сульфатом натрію (0,953 кг, 2,0 мас.) та фільтрували. Фільтрувальний осад на фільтрі промивали етилацетатом (0,48 л, 1,0 об.) та об'єднані фільтрат та змив концентрували у вакуумі при температурі від 40 до 45 °С. Надлишок етилацетату видаляли азеотропною перегонкою з тетрагідрофураном (2 x 0,95 л, 2 x 2,0 про.) у вакуумі при температурі від 40 до 45 °С з одержанням (4Z/E, 2S)-метил-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]-4-метоксиімінопіролідін-2-карбоксилату [0,492 кг, 99,6%-вий, 103,6% мас./мас., <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) згідно зі структурою] у вигляді густого коричневого масла.

[00105] Стадія 7: Одержання О-метилоксим (3Z/E,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону



[00106] Боргїдрид літію (0,049 кг, 2,26 моль, 0,1 мас.) порціями додавали у атмосфері азоту до перемішаного розчину (4Z/E,2S)-метил-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]-4-метоксиіміно піролідін-2-карбоксилату (0,492 кг, 1,34 моль, 1,0 мас.) у тетрагідрофурані (2,31 л, 4,7 об.) та метанолі (2,31 л, 4,7 об.) при температурі від 0 до 30 °С. Суміш перемішували при температурі від 15 до 25 °С до завершення реакції за даними ТШХ (елюент: етилацетат; візуалізація: нінгїдрин), звичайно від 2 до 6 годин. Реакційну суміш гасили водою (0,40 л, 0,8 об.) при температурі від 15 до 25 °С та перемішували при температурі від 15 до 25 °С протягом від 16 до 20 годин. Отриманий продукт концентрували у вакуумі при температурі від 40 до 45 °С та залишок розділяли між водою (2,46 л, 5,0 об.) та етилацетатом (4,92 л, 10,0 об.). Шари розділяли, зазначену органічну фазу послідовно промивали водним розчином соляної кислоти (1M, 2,46 л, 5,0 об.), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2,46 л, 5,0 об.) та насиченим водним розчином хлористого натрію (2,46 л, 5,0 об.). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію (0,985 кг, 2,0 мас.) та фільтрували, фільтрувальний осад промивали етилацетатом (0,50 л, 1,0 об.). Об'єднані фільтрат та змив концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної ізомерної суміші, що містить О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону та О-метилоксим (3E,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону [0,395 кг, 86,9%-вий, 80,3% мас./мас., <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) згідно зі структурою; 82,0% площ. за даними ВЕРХ, 71,4:28,6 співвідношення Z/E] у вигляді густого коричневого масла. Зазначене масло розчиняли у толуолі (0,40 л, 1,0 об. По відношенню до маси продукту) та зберігали доти, поки не було потрібно.

1.2 По суті чиста форма О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону

1.2.1 Очищення у невеликому масштабі

[00107] Процедuru виділення по суті чистої форми О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону проводили хроматографією неочищеної ізомерної суміші, виділеної після відновлення складного ефіру оксиму (Стадія 7 прикладу 1) з використанням системи Biotage (Biotage AB, SE-751 03 Уппсала, Швеція).

[00108] За допомогою хроматографії Biotage очищали п'ять різних серій (№№ 020, 180, 062,

068, 076) неочищеної ізомерної суміші. Крім того, для партій №№ 068 та 076 використовували інші умови. Очищення проводили з 5% мас./мас. внутрішнім стандартом метилового ефіру оксиму (№ 068) та при перевантаженій колонці Biotage (№ 076).

5 [00109] У кожному випадку хроматографію проводили з використанням картриджів Biotage 40M (40 г діоксиду кремнію), які були попередньо промиті толуолом. Толуол:MeOH (99:1 об./об.) потім елюювали та збирали фракції по 100 мл (загальний об'єм 4 л), після чого промивали толуолом:MeOH (96:4 об./об.).

10 [00110] Фракції аналізували за допомогою ТШХ (елюент: етилацетат), для того, щоб визначити, які фракції можна вилучити, а які фракції містять Z-ізомер. Потім фракції, що містять Z-ізомер (Z-фракції) аналізували за допомогою ВЕРХ. Граничні критерії для фракції становили > 96% Z-ізомеру та < 1,2% E-ізомеру.

15 [00111] Неочікувано було виявлено, що очищення різних партій за допомогою хроматографії Biotage було дуже ефективним, тому що по суті чиста форма O-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону була очищена до 99,4% (партії № 020, № 062, № 068) та до 99,2% (партії № 180, № 076). Зокрема, хроматографія Biotage у присутності складного ефіру оксиму видалила 5% мас./мас. складного ефіру оксиму без шкоди для відновлення або якості (партія № 068) та 25%-ве перевантаження колонки Biotage не приводило до зниження виходу або якості (партія № 076).

Таблиця 2:

Ефективність хроматографії Biotage

Партія №	Вих., % E/Z	Отримано, % E/Z	Вихід Z-ізомеру
020	3,0 г 85,7 % чистота площі % E/Z: 30,5/69,5	Чисті Z-фракції: 1,0 г 98,8 % чистота площі % E/Z: 0,6/99,4	33%
180	2,0 г 92,0 % чистота площі % E/Z: 32,8/67,2	Чисті Z-фракції 0,9 г 99,6 % чистота площі % E/Z: 0,8/99,2	45%
062	3,0 г 83,5% чистота площі % E/Z: 32,7/67,3	Чисті Z-фракції 1,3 г 99,8 % чистота площі % E/Z: 0,6/99,4  Суміш: 1,2 г 91,0 % чистота площі % E/Z: 69,6/30,4	43% 11%
068	3,0 г з внутр. станд. ~ 5 % ефір ~ 78 % чистота площі % E/Z: 32,7/67,3	Чисті Z-фракції: 1,2 г 99,8 % чистота площі % E/Z: 0,6/99,4  Суміш: 0,6 г 98,8 % чистота площі % E/Z: 27,9/72,1 Чисті E-фракції: 1,1 г 70,7 % чистота площі % E/Z: 98,7/1,3 (19,3% складного ефіру)	40% 14% Немає даних
076	3,8 г 83,5 % чистота площі % E/Z: 32,7/67,3	Чисті Z-фракції 1,4 г 99,8 % чистота площі % E/Z: 0,8/99,2 Суміш: 1,8 г 95,0 % чистота площі % E/Z: 63,6/36,4	37% 17%

20

## 1.2.2 Очищення у великому масштабі

[00112] Різні партії неочищеного О-метилоксим (3Z/E,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону (0,392 кг, 1,16 моль, 1,0 мас.) завантажували у блок SIM Biotage 150L у вигляді приблизно 50% мас./мас. розчину у толуолі та очищали з використанням 1% метанолу у толуолі (150 л), а потім 2% метанолу у толуолі (50 л), розмір фракції 5,0 л. Зібрані фракції аналізували за допомогою ТШХ15 та ВЕРХ, залежно від обставин. Зазначені фракції, які вважали утримуючими чистий О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону (критерій: Z-ізомер  $\geq 96,00$  % площі, E-ізомер  $\leq 1,20$  % площі) об'єднували та концентрували у вакуумі при температурі від 40 до 45 °С. Абсолютний етанол (2 x 2 л) додавали до залишку та розчин концентрували у вакуумі при температурі від 40 до 45 °С до одержання піноподібної твердої речовини. Цільовий продукт, О-метилоксим (3Z,5S)-1-[(біфеніл-4-іл-карбоніл)-5-гідрокси-метил]піролідин-3-он (0,089 кг, 22,7 % мас./мас.,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) згідно зі структурою, 99,3% площі за ВЕРХ, 98,4:0,9 співвідношення Z/E), одержували у вигляді твердої речовини від білуватої до світло-коричневого кольору.

Таблиця 3:

Результати очищення різних партій О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону у по суті чистій формі

Партія №	Вих. (кг)	Отримано (кг)	Вихід (% мас./мас.)	% Z-форми (% площі)	% E-форми (% площі)
12	0,392	0,089	22,8	98,65	0,85
116	0,392	0,114	29	98,34	0,89
120	0,441	0,081	18,4	97,90	1,81
122	0,380	0,094	24,3	98,52	1,14
124	0,387	0,096	25,3	98,89	0,73
126	0,390	0,132	33,8	98,40	0,95
128	0,526	0,010	2	98,20	0,83
130	0,453	0,086	19	98,46	1,23
132	0,440	0,082	19,3	98,86	0,85
134	0,39	0,144	36,9	98,73	0,96
138	0,273	0,098	35,9	98,92	0,66
140	0,463	0,059	13,1	98,52	1,13
142	0,462	0,084	18,4	99,37	0,48
144	0,442	0,126	29	99,1	0,68
146	0,409	0,135	33,5	99,21	0,46
148	0,460	0,107	23,8	99,13	0,65
150	0,409	0,071	18	98,92	0,66
152	0,392	0,054	14,3	98,82	0,76
156	0,445	0,039	8,8	98,64	0,87
158	0,392	0,06	15,3	98,73	0,63
162	0,435	0,150	34,5	98,94	0,79
164	0,434	0,192	44,2	99,21	0,58
166	0,415	0,074	17,8	98,79	0,73
174	0,518	0,108	20,8	99,11	0,64
176	0,342	0,072	21	98,88	0,77
178	0,415	0,074	17,8	99,07	0,71
180	0,353	0,174	49,3	99,03	0,82
182	0,270	0,178	65,9	99,10	0,53

[00113] Підходящі партії О-метилоксима (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону (2,713 кг, 1,0 мас.), виділені при хроматографії Biotage, об'єднували та розчиняли у абсолютному етанолі (5,16 л, 2,0 об.) при температурі від 15 до 25 °С, освітлювали за допомогою фільтрування через скляний мікрОВОЛОКОННИЙ папір та промивання фільтру абсолютним етанолом (0,50 л, 0,2 об.). Об'єднані фільтрати концентрували порціями у вакуумі при температурі від 40 до 45 °С. Отриману суміш переносили у лотки для сушіння та сушили у вакуумі при температурі 30 °С протягом 24 годин. Потім температуру печі поступово збільшували з 30 до 40 °С протягом 80 годин. Рівень залишкового розчинника визначали за даними  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) та, коли виявляли рівень залишкового розчиннику  $< 1,0\%$

мас./мас., тоді тверду речовину пропускали через сито з розміром отворів 500 мкм. Тверду речовину повертали у піч та сушили при температурі від 40 °С до 42 °С до досягнення рівня розчиннику  $\leq 0,40$  % мас./мас. з одержанням О-метилоксима (3Z,5S)-1-[(біфеніл-4-іл-карбоніл)-5-гідрокси-метил]-піролідін-3-ону у аморфній формі (2,633 кг, 97,1 % мас./мас.,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ))

5 згідно зі структурою, 98,65% площі за допомогою ВЕРХ).

[00114] Процедура комбінації узагальнена нижче:

Вих.: 2,713 кг

Отримано: 2,633 кг

Вихід: 97,1 % мас./мас.

10 Синтез кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону («кристалічна сполука»)

[00115] Був проведений ряд експериментів, перш ніж удалося досягти успішної кристалізації. Невдалі спроби кристалізації включали застосування, серед інших розчинників, ацетону, ACN,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1,4-діоксану, етанолу, гексанів, IPA, метанолу, МЕК, ТФЕ, ТГФ, толуолу та води. Після

15 кожного із цих експериментів отриманий твердий продукт був проаналізований та порошкова рентгенівська дифракція показала, що сполука була у аморфній формі.

2.1 Кристалізація із застосуванням етилацетату

[00116] Етилацетат додавали до аморфного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону. Суспензію обробляли в ультразвуковій ванні при температурі навколишнього середовища протягом 60 хвилин з одержанням прозорого розчину, який далі обробляли в ультразвуковій ванні та прохолоджували протягом 10 хвилин. Прозорий розчин поміщали у морозильну камеру на 4 дні. Розчинник декантували та тверду речовину промивали гексаном, потім сушили у потоці азоту протягом 30 хвилин. Отриману

20 тверду речовину аналізували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції та підтверджували, що вона являла собою кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону. На ФІГ. x 7 та 9 представлені криві ДСК та ТГА, відповідно, отримані при дослідженні цього зразку. Характеристичні дані представлено у таблиці 4.

Таблиця 4:

Характеристичні дані кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону з етилацетату

Аналітичний метод	Опис експерименту	Результати
Порошкова рентгенівська дифракція	-	Кристалічна форма
ДСК	10 °С/хвил., від 25 до 350 °С	ендо 72 °С, зсув у базовій лінії 127 °С, екзо 232 °С
ТГА		3,2 % втрата маси при 200 °С
КР	-	-
БВ (баланс вологості)	-	0,20% втрата маси при урівноважуванні при 5% відн.вол. 3,25% збільшення маси від 5% відн.вол. до 95% відн.вол. 1,44% втрата маси від 95% відн.вол. до 5% відн.вол.
Порошкова рентгенівська дифракція після б.в.	-	Кристалічна форма та аморфна форма
Стадія нагріву	20х ціль, 10 °С/хвил. до 59,0 °С, потім 3 °С/хвил.	23,2 °С: спостерігається двозаломлення та загасання; 64,9 °С: зменшена маса зразку; 68,9 °С: плавлення; 78,1 °С: закінчення плавлення
ЯМР	DMCO-d <sub>6</sub>	Згідно структури, залишковий EtOAc та вода

30

2.2 Кристалізація із застосуванням діетилового ефіру

[00117] Діетиловий ефір (40 мл) додавали до аморфного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону (4 г). Тверду речовину розчиняли при збовтуванні та прозорий розчин залишали при 18-23 °С. Спонтанне

35 зародкоутворення відбувалося після приблизно 10-15 хвилин та посудину для кристалізації та її

вміст витримували у спокої протягом 20 годин при температурі 18-23 °С. Кристали виділяли фільтруванням та сушили у атмосфері азоту протягом 4 годин при температурі 18-23 °С. Вихід 3,38 г (84%), білі кристали. Хімічна чистота 99,43%.

- 5 [00118] Отриману тверду речовину аналізували порошковою рентгенівською дифракцією та підтверджували, що вона являла собою кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону. На ФІГ. х 6 та 8 представлені криві ДСК та ТГА, відповідно, отримані при дослідженні цього зразку. Характеристичні дані представлено у таблиці 5.

Таблиця 5:

Характеристичні дані кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону з діетилового ефіру

Аналітичний метод	Опис експерименту	Результати
Порошкова рентгенівська дифракція	-	Кристалічна форма
ДСК	10 °С/хвил., від 25 до 350 °С	ендо 76 °С, зсув у базовій лінії 124 °С, екзо 233 °С
ТГА		5,3% втрата маси при 200 °С
ТГ-ИК	20 °С/хвил. до 190 °С	Діетиловий ефір до 190 °С

10

2.3 Інші спроби кристалізації із застосуванням діетилового ефіру

[00119] Були проведені численні спроби одержання кристалічної сполуки з використанням діетилового ефіру, як показано у таблиці 6.

Таблиця 6:

Спроби одержання кристалічної форми з аморфного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону із застосуванням діетилового ефіру

Мас./ об'єм ефіру у зразку	Умови <sup>a</sup>	Габітус/Опис <sup>b</sup>	Результат по порошковій рентгенівській дифракції
53 мг 0,200 мл	1. додавали простий ефір з нетривалою обробкою ультразвуком 2. 1 день сушили повітрям при к. т. 3. вакуум від 66 до 77 °С 1 год.	1. більша частина твердої речовини розчинилась, потім осадження: пластинки, зростки у вигляді розеток (В/Е), недостатньо рідини для декантації 2. пластинки, зростки у вигляді розеток, скло (В/Е), окремі кристали, без змін у кристалічності пластинок 3. рідина	-
240 мг 0,897 мл	1. додавання простого ефіру 2. 1 день при кімнатній температурі (без перемішування) 3. декантували рідину, переносили тверду речовину 4. сушка на повітрі при к. т., 5 годин 5. вакуум 20 годин при к. т.	1. більша частина твердої речовини розчинилась, потім осаджувалась тверда речовина 2. пластинки, зростки у вигляді розеток (В/Е), окремі кристали 3. спочатку вологий, потім виглядає сухим 4. без візуальних змін, навіть під мікроскопом 5. без візуальних змін, навіть під мікроскопом, 189 мг	Кристалічна форма
	6. 23 мг вакуум 45 °С 65 годин	6. без візуальних змін, навіть під мікроскопом	Кристалічна форма

Таблиця 6:

Спроби одержання кристалічної форми з аморфного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону із застосуванням діетилового ефіру

Мас./ об'єм ефіру у зразку	Умови <sup>а</sup>	Габітус/Опис <sup>б</sup>	Результат по порошковій рентгенівській дифракції
	7. виділені кристали у маслі Р-N	7. частини пластинок (В/Е, окремі кристали)	-
3,16 мг 8,000 мл	1. додавали простий ефір 6 мл 2. додавали простий ефір 2 мл 3. нетривале перемішування лопаткою, нетривалий воронкоподібний вир 4. 1 день при к. т. (без перемішування) 5. фільтрували у вакуумі, промивали простим ефіром 6. обережно подрібнювали, гомогенізували 7. вакуум 45 °С 62 години 8. зіскрібали зі скла, подрібнювали, гомогенізували 9. вакуум 45 °С 71 годин до сталої маси 10. переносили	1. розчинення твердої речовини, потім осадження; ставало нерухомим через утворення грудок 2. без змін 3. "гомогенна" непрозора суспензія, дуже рухлива 4. пластинки, зростки (В/Е) 5. виглядає сухою 6. порошок, легко генерується, тонкий шар 7. невелика корочка 8. - 9. невелика корочка 10. порошок, легко утворюється, білий, без змін під мікроскопом, 2,65 г	Кристалічна форма

а. к.т. = температура навколишнього середовища; Р-N = Paratone-N (не GMP). Наведені значення часу та температури є зразковими; температури виміряні за допомогою термометра, що відслідковується NIST (Національний інститут стандартів та технологій, США).

б. В = двозаломлення; Е = загасання; окремі кристали = зразки, що містять кристал(и), які виглядають підходящими для дослідження методом монокристалічного рентгенівського аналізу.

[00120] У одному такому експерименті з одержання робили додавання 0,897 мл діетилового ефіру до 240 мг аморфного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону та суміш залишали при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 24 годин. Рідину декантували та тверду речовину переносили у сухий контейнер для сушіння на повітрі протягом 5 годин. Потім тверду речовину сушили у вакуумі протягом 20 годин при кімнатній температурі. Отриманий твердий продукт аналізували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції та підтверджували, що він являв собою кристалічну сполуку. Дифрактограма цього зразку наведена на ФІГ. 1.

[00121] Потім 23 мг зазначеної твердої речовини сушили у вакуумі при 45 °С протягом додаткових 65 годин. Отриманий твердий продукт аналізували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції та підтверджували, що він являв собою кристалічну сполуку. Характеристичні дані представлено у таблиці 7.



Таблиця 7:

Характеристичні дані кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону з діетилового ефіру

Аналіз	Опис	Результат <sup>a</sup>
Порошкова рентгенівська дифракція	проіндексоване	Кристалічна форма
	-	Кристалічна форма
ТГА	10 °C/хвил.	втрата 5,4 % мас. від 25 до 200 °C
<sup>1</sup> H ЯМР	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	згідно структури: залишковий простий ефір

a. Температури округляли до найближчого цілого градусу.

#### ДОСЛІДЖЕННЯ

Експерименти щодо стиснення твердої речовини

- 5 [00122] Експерименти щодо стиснення твердої речовини проводили на кристалічному О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону та аморфному (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону, результати наведені нижче у таблицях 8 та 9. Підтверджені за даними порошкової рентгенівської дифракції результати показали, що кристалічна форма залишалася незмінною після стиснення зазначеного матеріалу при відносній вологості 75% протягом 3-х днів. У той же час, стиснення при відносній вологості 97% викликало перехід матеріалу у рідкий стан при поглинанні води з атмосфери. Зразок також пресували при 10000 фунтів на квадратний дюйм (~ 68,950 кПа) протягом 1 хвилини та за даними порошкової рентгенівської дифракції зразок зберіг кристалічну форму. Проте, у результаті ручного розмелювання протягом однієї хвилини одержували суміш кристалічної сполуки та аморфної сполуки за даними порошкової рентгенівської дифракції.

Таблиця 8:

Дослідження на стиснення кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону

Розчинник, що застосовувався для кристалізації	Умови	Габітус/Опис	Результат по порошковій рентгенівській дифракції
Етилацетат	75 % відн.вол., 3 дні	Шматки, області двозаломлення	Кристалічна форма
Етилацетат	97 % відн.вол., 3 дні	Перейшло у рідкий стан при поглинанні води	-
Діетиловий ефір	10000 фунтів на квадратний дюйм (~ 68,950 кПа), 1 хвилина	Тверда речовина білого кольору	Кристалічна форма
Діетиловий ефір	Розмелювання 1 хвилина	Тверда речовина білого кольору	Кристалічна форма та аморфна форма

Таблиця 9:

Дослідження на стиснення аморфного О-метилоксим  
(3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону

Умови	Опис	Результат по порошковій рентгенівській дифракції
97 % відн.вол., 3 дня	Перейшло у рідкий стан при поглинанні вологи	-
75 % відн.вол.	2,5% збільшення маси після 1 дня 3,7% збільшення маси після 5 днів 6,6% збільшення маси після 12 днів 2,9% збільшення маси після 20 днів Білі пластівці з гострими краями, шматки, без двозаломлення	Аморфна форма
40 °C /75 % відн.вол., 1 день	Масляні краплі	-
40 °C / 10 днів	Округлі шматки	Аморфна форма
70 °C / 6 днів	Округлі шматки, масляні краплі	Аморфна форма
70 °C / 1 день	Масляна калюжа	-
У ефірі під тиском, тверда у розчиннику при кімнатній температурі, 3 дні (суспензія)	Білі шматки, уламки	Аморфна форма
Тверда зволожена етиловим ефіром	голчасті кристали/зростки пластинок з двозаломленням після 25 хвилин Шматки, декілька областей з двозаломленням після 1 дня при кімнатній температурі Шматки, декілька областей з двозаломленням після 5 днів при кімнатній температурі	-
Перемелювання у 25 мкл води, ~10 хвилин	Липка резиноподібна тверда речовина	-
Перемелювання у 10 мкл толуолу, ~70 хвилин	Липка резиноподібна тверда речовина після 10 хвилин, липка плівка після 70 хвилин	-

Експерименти зі стиснення розчину  
[00123] Також проводили експерименти зі стиснення розчину, результати яких представлені у таблиці 10.

Таблиця 10:

## Експерименти зі стиснення кристалізаційного розчину

Розчинник	Стадія	Опис експерименту	Габітус/Опис	Порошкова рентгенівська дифракція
ДХМ	1	Обробка в ультразвуковій ванні при температурі навколишнього середовища ~ 60 хвилин	Прозорий розчин	-
	2	Обробка в ультразвуковій ванні та охолодження ~ 10 хвилин	Прозорий розчин	
	3	Розміщували у морозильній камері на 11 днів	Прозорий розчин	
EtOAc	1	Обробка в ультразвуковій ванні при температурі навколишнього середовища ~ 60 хвилин	Прозорий розчин	Кристалічна форма
	2	Обробка в ультразвуковій ванні та охолодження ~ 10 хвилин	Прозорий розчин	
	3	Розміщували у морозильній камері на 4 дні, потім розчинник декантували	Згруповані округлені пластинки, погасання, м'які та липкі	
	4	Промивали гексаном, сушили під N <sub>2</sub> ~ 30 хвилин	Шматки з погасанням	
6:1 EtOAc:Вода	1	Обробка в ультразвуковій ванні при температурі навколишнього середовища ~ 60 хвилин	Розчин молочно білого кольору	-
	2	Поміщали у морозильну камеру	Шматки, декілька голчастих кристалів з погасанням	
Діетиловий ефір	1	Розміщували у морозильній камері на 5 днів	Тверда речовина білого кольору, зростки голчастих кристалів з двозаломленням	Кристалічна форма
	2	Розчинник декантували, залишали на 1 день при кімнатній температурі	Шматки, декілька голчастих кристалів з погасанням	
	3	Тверда речовина суспендіровали в ефірі впродовж 2 днів	Невеликі голчасті кристали з двозаломленням	
	4	Сушили під N <sub>2</sub> , 4 дні	Невеликі голчасті кристали з двозаломленням	
1:4 простий ефір:вода	1	Залишали на 1 день при кімнатній температурі	Мутний розчин, фільтрували, липка плівка	-
1,4-діоксан	1	Обробка в ультразвуковій ванні при температурі навколишнього середовища ~ 60 хвилин	Прозорий розчин	-
	2	Обробка в ультразвуковій ванні та охолодження ~ 10 хвилин	Прозорий розчин	
	3	Залишали при кімнатній температурі	Прозорий розчин	

Продовження таблиці 10

IPA	1	Обробка в ультразвуковій ванні при температурі навколишнього середовища ~ 60 хвилин	Прозорий розчин	-
	2	Обробка в ультразвуковій ванні та охолодження ~ 10 хвилин	Прозорий розчин	
	3	Розміщували у морозильній камері на 11 днів	Прозорий розчин	
1:2 IPA/вода	1	Залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж ночі	Мутний з жовтою рідиною на дні	-
	2	Жовту рідину декантували, додавали воду до мутного розчину. Перемішували	Суспензія	
MEK	1	Обробка в ультразвуковій ванні при температурі навколишнього середовища ~ 60 хвилин	Прозорий розчин	-
	2	Обробка в ультразвуковій ванні та охолодження ~ 10 хвилин	Прозорий розчин	
	3	Розміщували у морозильній камері на 11 днів	Прозорий розчин	
1:1 MeOH/Вода	1	Залишали при кімнатній температурі впродовж ночі	Прозорий розчин з жовтою рідиною на дні	-
	2	Жовту рідину декантували, додавали воду для осадження твердих речовин у прозорому розчині, перемішували	Двошарова система, обидва шари суспензії	

[00124] Обробка прикладу в ультразвуковій ванні у етилацетаті приводила до одержання матеріалу, який під мікроскопом виглядав як зростки пластинок. Після промивання гексанами та сушіння у атмосфері азоту матеріал виглядав як шматки неправильної форми. Зразок аналізували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції, було виявлено, що він являє собою кристалічний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону. У іншому прикладі з використанням діетилового ефіру суміш заморожували перед змішуванням та висушуванням у атмосфері азоту з одержанням кристалічної форми.

[00125] Із усіх інших суспензій яких-небудь твердих матеріалів отримано не було.

Порівняльне дослідження стабільності

[00126] Суспензії кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону та аморфного (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону одержували за допомогою зважування 100 мг кристалічного або аморфного матеріалу безпосередньо у флаконах. До кожного зразку додавали приблизно 3 мл pH 7 фосфатного буферу USP. Зразки кожної із суспензій перемішували у pH 7 фосфатному буфері (USP) при 25 °C протягом 24 годин. Після закінчення 24 годин розчинник видаляли зі зразку за допомогою піпетки та твердим речовинам давали висохнути на повітрі протягом ночі у витяжній шафі. Потім тверді частки досліджували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Через різні інтервали часу проводилися спостереження, результати яких представлено у таблиці 10. Обидва зразки спочатку виглядали як білі порошки. Фотографії зразків робили у моменти часу, що відповідають 0,5 хвил., 15 хвил., 1 година, 3 години та 24 години після додавання фосфатного буферу із pH 7.

Таблиця 10:

Поведінка зразків, що перемішують у фосфатному буфері з pH 7 при температурі 25 °C

Час	Аморфна форма (у фосфатному буфері з pH 7)	Кристалічна форма (у фосфатному буфері з pH 7)
Перед додаванням буферу	Білий порошок	Білий порошок
T = 0	Білий порошок прилипав до нижньої частини флакону, диспергування ускладнене	Білий порошок, диспергований у буфері
T = 5 хвилин	Густа біла клейка маса	Білий порошок, диспергований у буфері
T = 15 хвилин	Непрозора липка кругла грудка	Білий порошок, диспергований у буфері
T = 1 година	Непрозора липка кругла грудка	Біла тверда кругла грудка, злегка липка при перемішуванні за допомогою шпателя та деяка кількість диспергованих твердих часток
T = 3 години	Непрозорий липкий матеріал	Білий липкий матеріал
T = 24 години	Непрозорий липкий матеріал	Білий липкий матеріал

[00127] Аморфний О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону перетворювався у непрозорий липкий матеріал через 15 хвилин. Приблизно через 1 годину суспензія кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону демонструвала утворення білого липкого матеріалу. Аналіз дифрактограм показав наявність аморфної фази після перемішування аморфного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону протягом 24 годин. Для порівняння на малюнку 5 показана дифрактограма аморфної форми після синтезу та дифрактограма зазначеної аморфної форми після перемішування у буфері із pH 7 протягом 24 годин. На ФІГ. 4 показана дифрактограма кристалічної сполуки після синтезу та дифрактограма зазначеної кристалічної сполуки після перемішування у буфері із pH 7 протягом 24 годин. Дифрактограма твердої речовини, отриманої при перемішуванні кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону у буфері показує піки, відповідні до піків, видимих на дифрактограмі кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону (ФІГ. 4). Незначний зсув піку спостерігали при більш високих значеннях кутів 2θ при порівнянні дифрактограм зразків кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону до та після. Також спостерігали деякі дифузійне розсіювання у порошковій дифрактограмі твердих речовин, отриманих із суспензії кристалічного О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону.

[00128] Численні зміни, модифікації та варіації кращих варіантів реалізації даного винаходу, описаного у даному документі, будуть очевидні фахівцям у даній галузі техніки, та, отже, очікується та передбачається, що вони знаходяться у межах суті та обсягу даного винаходу. Наприклад, хоча конкретні варіанти реалізації даного винаходу були докладно описані, фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що попередні варіанти реалізації та модифікації можна модифікувати, включаючи різні типи заміни, додаткові або альтернативні матеріали. Відповідно, незважаючи на те, що у даному документі описано всього декілька варіантів реалізації даного винаходу, слід розуміти, що практика внесення таких додаткових модифікацій та варіацій та їх еквіваленти знаходиться у межах суті та обсягу даного винаходу, визначених у формулі винаходу. Усі заявки на патенти, патенти та інші публікації, що згадуються у даному документі, повністю включені у даний документ як посилання.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна сполука О-метилоксим (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, де зазначена кристалічна сполука по суті є чистою і демонструє характеристичні піки при кутах дифракції 2-тета, виражених у градусах, щонайменше при приблизно 7,05, приблизно 12,25 та приблизно 18,00, як визначено рентгенівською порошковою

дифракцією (XRPD).

2. Кристалічна сполука за п. 1, що має рентгенівську порошкову дифрактограму, по суті таку, як представлено на Фіг. 1.

3. Кристалічна сполука за п. 1, що має криву диференційної скануючої калориметрії (ДСК), по суті таку, як представлено на Фіг. 6 або Фіг. 7.

4. Кристалічна сполука за п. 1, що має криву ДСК, яка містить ендотерму, що має максимум сигналу при від приблизно 70 °C до приблизно 77 °C, зсув у базовій лінії при від приблизно 122 °C до приблизно 130 °C, та велику екзотерму, що має максимум сигналу при від приблизно 230 °C до приблизно 235 °C.

5. Кристалічна сполука за п. 4, що має криву ДСК, яка містить невелику, широку ендотерму, що має максимум сигналу між приблизно 71 °C та приблизно 72 °C, зсув у базовій лінії між приблизно 126 °C та приблизно 127 °C, та велику екзотерму, що має максимум сигналу між приблизно 231 °C та приблизно 232 °C.

6. Кристалічна сполука за п. 4, що має криву ДСК, яка містить ендотерму, що має максимум сигналу при приблизно 76 °C, зсув у базовій лінії приблизно 124 °C, та велику екзотерму, що має максимум сигналу при приблизно 233 °C.

7. Кристалічна сполука за п. 1, що має криву термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті таку, як представлено на Фіг. 8 або Фіг. 9.

8. Кристалічна сполука за п. 1, яка демонструє втрату маси від приблизно 2 % до приблизно 7 % при нагріванні від приблизно 25 °C до приблизно 200 °C, за даними ТГА.

9. Кристалічна сполука за п. 8, яка демонструє втрату маси від приблизно 4,5 % до приблизно 5,8 %, при нагріванні від приблизно 25 °C до приблизно 200 °C, за даними ТГА.

10. Фармацевтична композиція, яка містить кристалічну сполуку за п. 1 та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

11. Спосіб збільшення частоти імплантації ембріона у пацієнтки-жінки, за яким пацієнтці вводять терапевтично ефективну кількість кристалічної сполуки О-метилоксиму (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, де зазначена кристалічна сполука по суті є чистою і демонструє характеристичні піки при кутах дифракції 2-тета, виражених у градусах, щонайменше при приблизно 7,05, приблизно 12,25 та приблизно 18,00, як визначено за допомогою XRPD.

12. Спосіб зменшення ймовірності зриву імплантації ембріона у пацієнтки-жінки, за яким пацієнтці вводять терапевтично ефективну кількість кристалічної сполуки О-метилоксиму (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, де зазначена кристалічна сполука по суті є чистою і демонструє характеристичні піки при кутах дифракції 2-тета, виражених у градусах, щонайменше при приблизно 7,05, приблизно 12,25 та приблизно 18,00, як визначено XRPD.

13. Спосіб за п. 11 або п. 12, у якому пацієнтка проходить процедуру переносу ембріона.

14. Спосіб за п. 13, у якому процедура переносу ембріона включає in vitro запліднення.

15. Застосування кристалічної сполуки О-метилоксиму (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону у виготовленні лікарського засобу для збільшення частоти імплантації ембріона у пацієнтки-жінки, де зазначена кристалічна сполука по суті є чистою і демонструє характеристичні піки при кутах дифракції 2-тета, виражених у градусах, щонайменше при приблизно 7,05, приблизно 12,25 та приблизно 18,00, як визначено за допомогою XRPD.

16. Застосування кристалічної сполуки О-метилоксиму (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону у виготовленні лікарського засобу для зменшення ймовірності зриву імплантації ембріона у пацієнтки жінки, де зазначена кристалічна сполука по суті є чистою і демонструє характеристичні піки при кутах дифракції 2-тета, виражених у градусах, щонайменше при приблизно 7,05, приблизно 12,25 та приблизно 18,00, як визначено за допомогою XRPD.

17. Застосування за п. 15 або п. 16, у якому пацієнтка проходить процедуру переносу ембріона.

18. Застосування за п. 17, у якому процедура переносу ембріона включає in vitro запліднення.

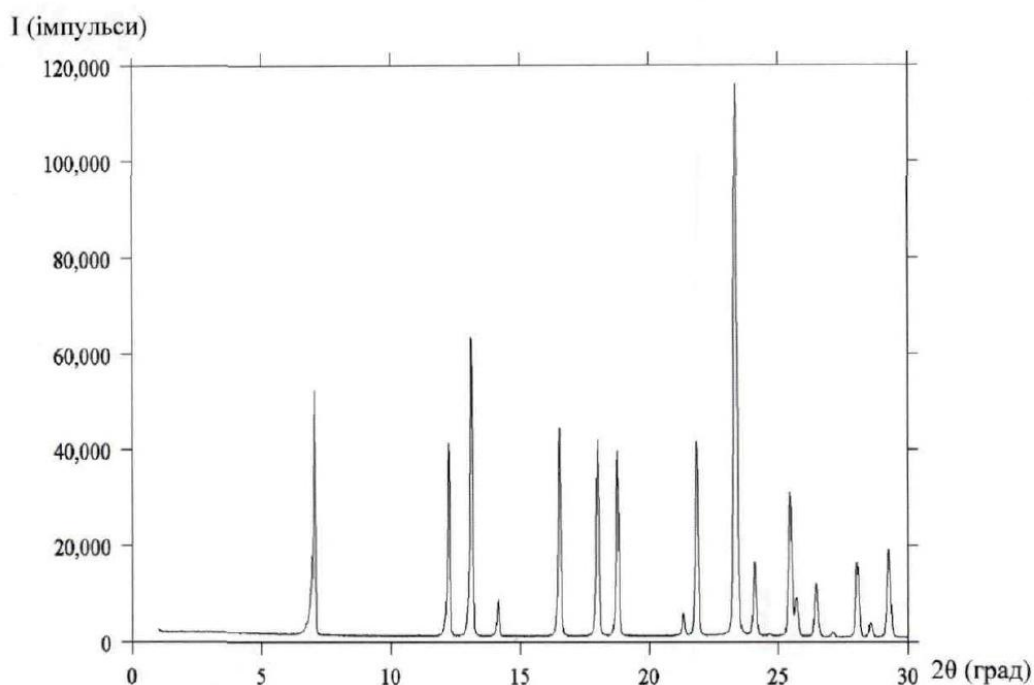
19. Спосіб одержання кристалічної сполуки О-метилоксиму (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону, що включає: i) розчинення по суті чистої Z форми О-метилоксиму (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону в розчиннику, вибраному з групи, що складається з етилацетату та діетилового ефіру з одержанням суміші, ii) витримування для утворення кристалів, та iii) видалення зазначеного розчинника і концентрування суміші досуха для виділення утворених кристалів.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що: i) зазначену по суті чисту Z форму О-

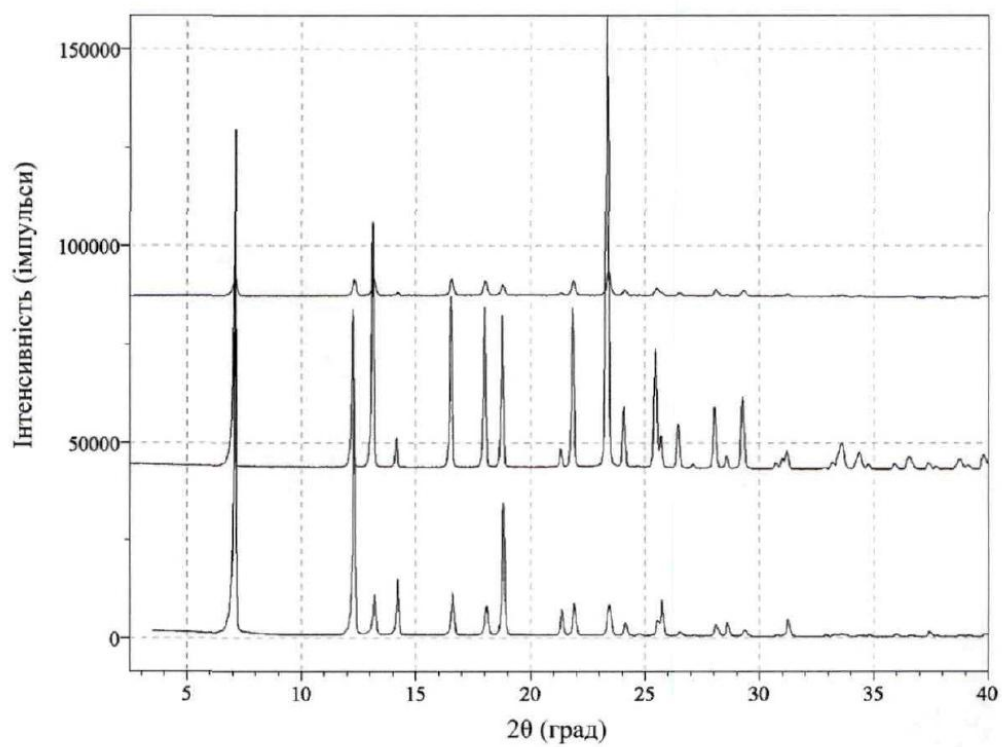
метилоксиму (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]піролідин-3-ону приводять у контакт з етилацетатом з одержанням суспензії, та суспензію обробляють в ультразвуковій ванні при температурі навколишнього середовища впродовж приблизно 60 хвилин з одержанням прозорого розчину, який додатково обробляють ультразвуком та охолоджують впродовж приблизно 10 хвилин, ii) витримують для утворення кристалів впродовж приблизно 4 днів при температурі між -15 та -25 °C, та iii) потім видаляють зазначений розчинник, що являє собою етилацетат, за допомогою декантації, а отриманий твердий продукт промивають гексаном та сушать у потоці азоту впродовж приблизно 30 хвилин.

21. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що: i) зазначену по суті чисту Z форму О-метилоксиму (3Z,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]піролідин-3-ону приводять у контакт з діетиловим ефіром, а потім розчиняють при збовтуванні з одержанням прозорого розчину, який залишають стояти при температурі 18-23 °C, ii) витримують для утворення кристалів впродовж приблизно 20 годин при температурі приблизно 18-23 °C, та iii) зазначені кристали виділяють за допомогою фільтрування та сушать у атмосфері азоту з видаленням зазначеного розчиннику, що являє собою діетиловий ефір, протягом приблизно 4 годин при температурі приблизно 18-23 °C.

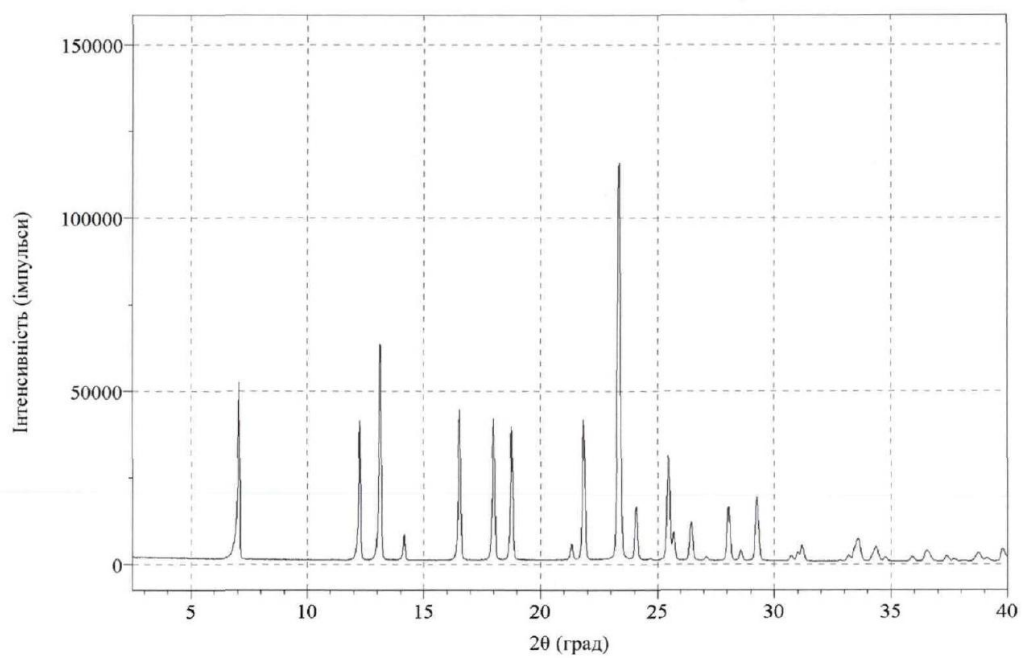
ФІГ. 1



ФІГ. 2

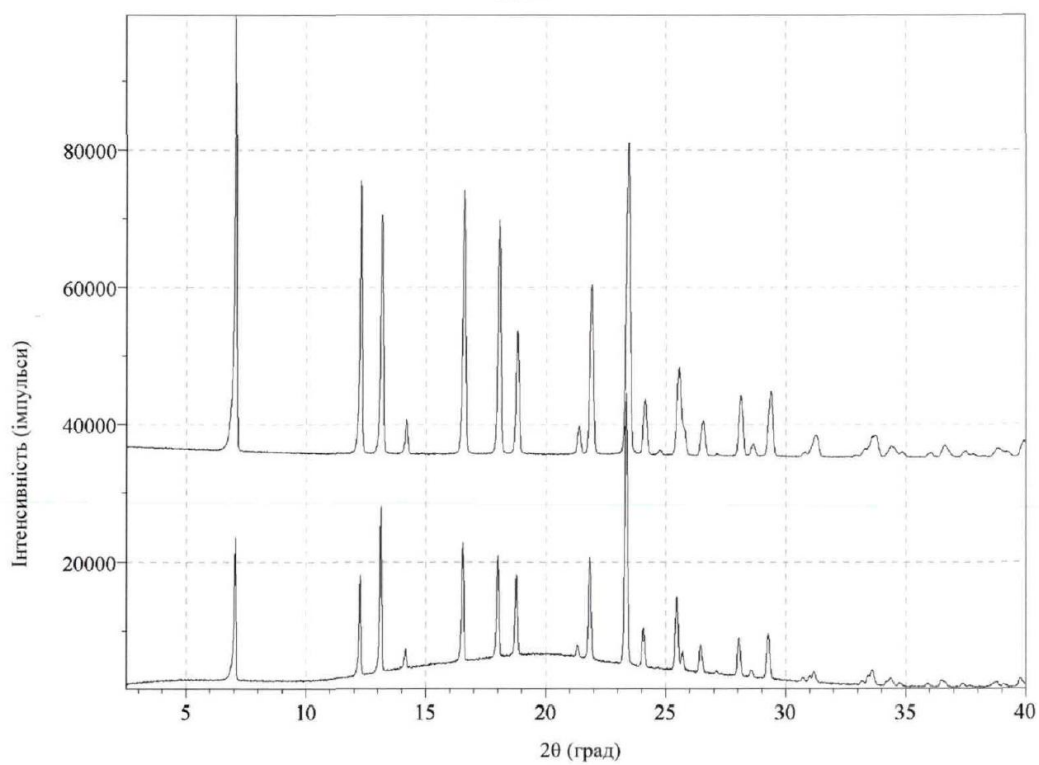


ФІГ. 3

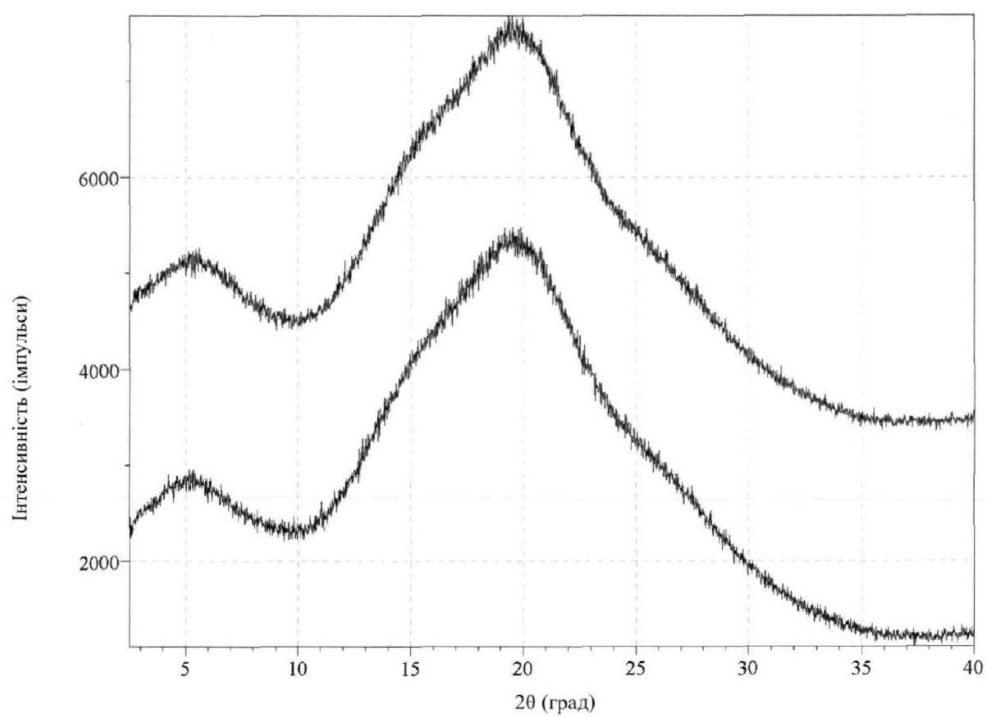


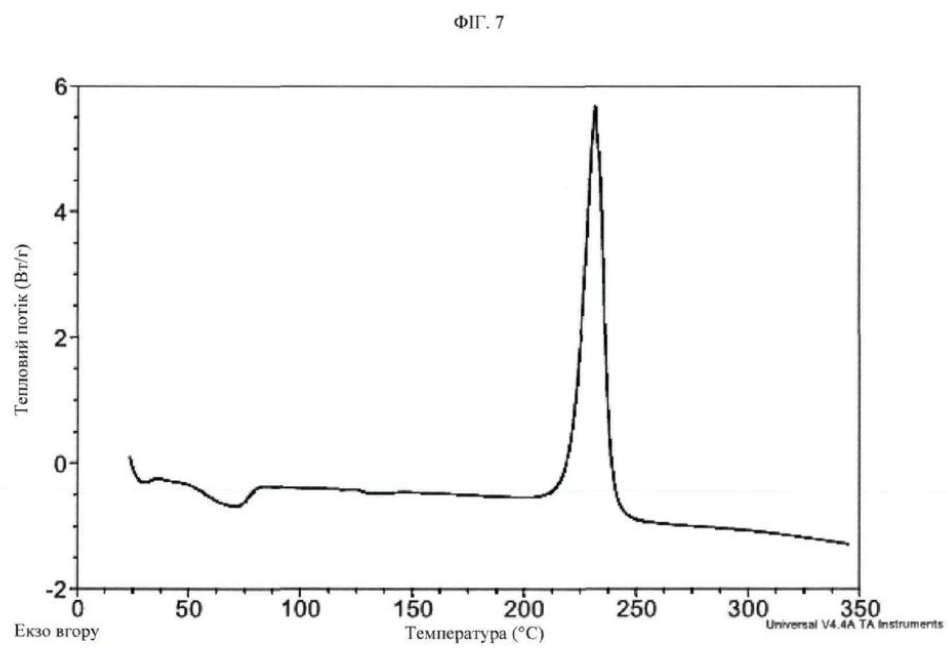
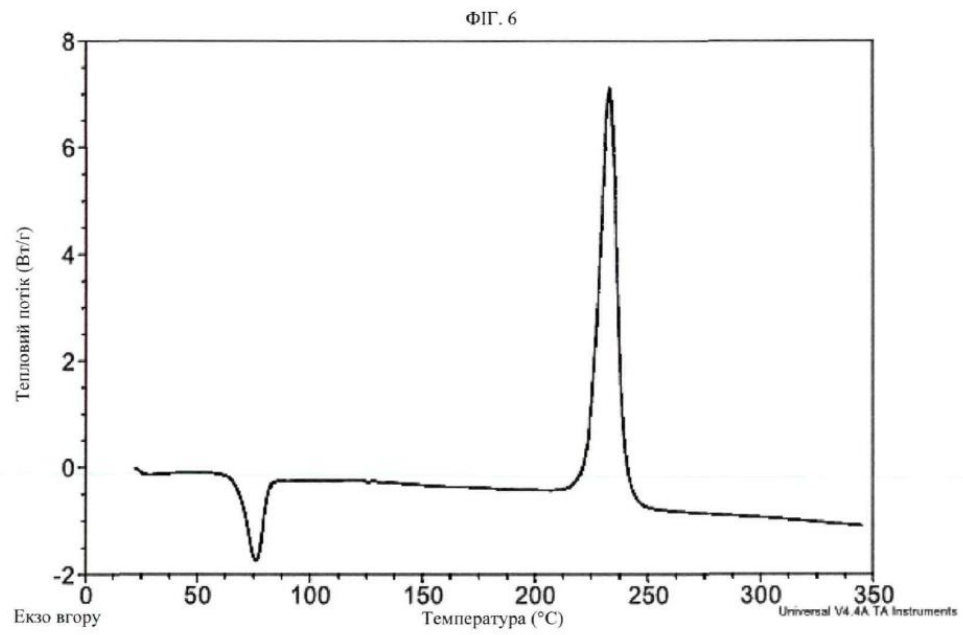


ФІГ. 4

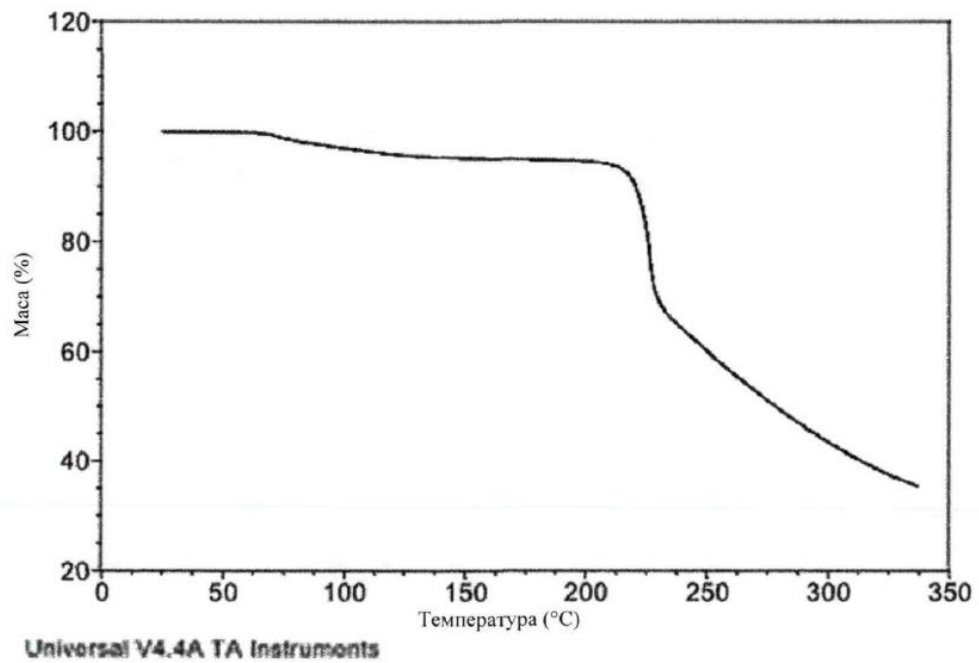


ФІГ. 5

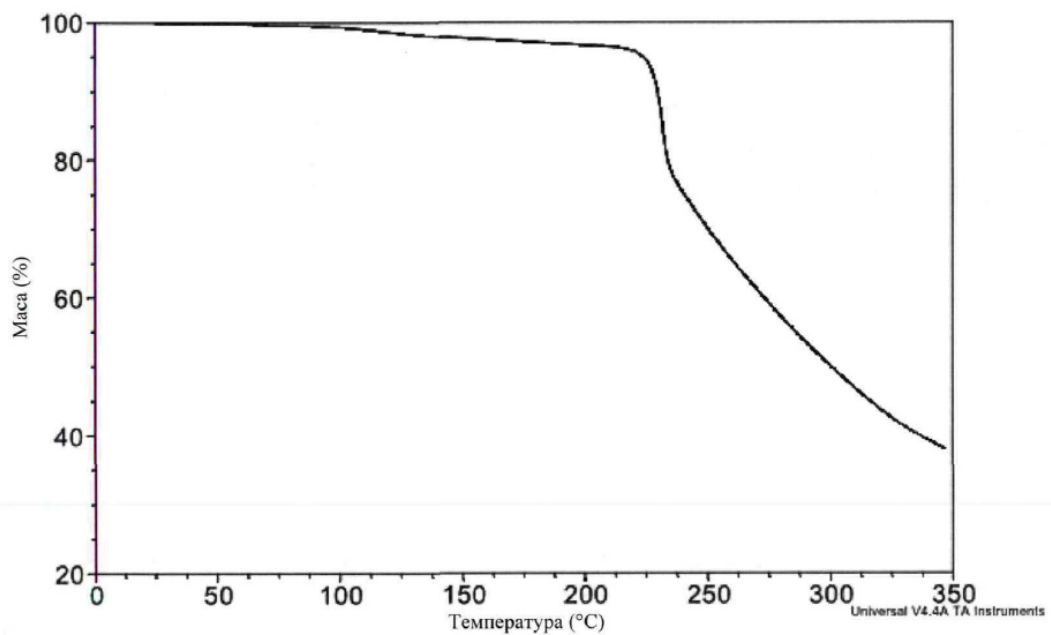




ФІГ. 8



ФІГ. 9



Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601