

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292639** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/06* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.17

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АГОНИСТА ФАРНЕЗОИДНЫХ X-РЕЦЕПТОРОВ

(31) **62/991,213**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.03.18**

**Смит Николас Д., Мэнсфилд Роберт
(US)**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/022790**

(74) Представитель:

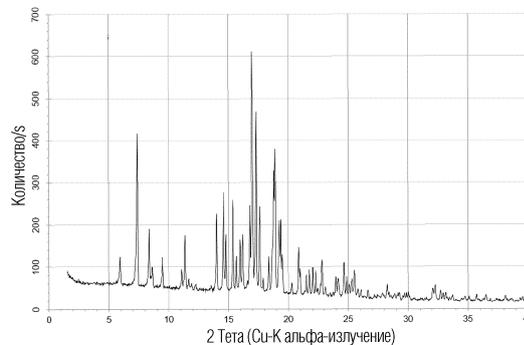
(87) **WO 2021/188692 2021.09.23**

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

МЕТАКРАЙН, ИНК. (US)

(57) В изобретении описан агонист фарнезоидного X-рецептора, 4-((4-(1-(третбутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидинтранс-1-карбоксилат, включая кристаллические формы такового, а также фармацевтически приемлемые соли, сольваты и составы такового.



202292639
A1

202292639
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575799EA/032

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АГОНИСТА ФАРНЕЗОИДНЫХ X РЕЦЕПТОРОВ ДРУГИЕ ЗАЯВКИ, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ДАННОЙ ЗАЯВКЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной патентной заявки США № 62/991213, поданной 18 марта 2020 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] В настоящем документе описаны соединения, которые являются агонистами фарнезоидного X-рецептора, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений для лечения состояний, заболеваний или расстройств, связанных с активностью фарнезоидного X-рецептора.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Фарнезоидный X-рецептор (FXR) представляет собой ядерный рецептор, в высокой степени экспрессируемый в печени, кишечнике, почках, надпочечниках и жировой ткани. FXR регулирует широкий спектр генов-мишеней, участвующих в контроле синтеза и транспорта желчных кислот, метаболизма липидов и гомеостаза глюкозы. Агонизм FXR является основой методов лечения многих метаболических нарушений, заболеваний или состояний печени, воспалительных состояний, желудочно-кишечных заболеваний или заболеваний, связанных с пролиферацией клеток.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] В настоящем документе описан агонист фарнезоидного X-рецептора, 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат, а также фармацевтически приемлемые сольваты (включая гидраты), полиморфы и аморфные фазы такового, и способы применения такового. 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат, а также фармацевтически приемлемые сольваты (в том числе гидраты), полиморфы и аморфные фазы такового используются в производстве лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, при которых лечение агонистом FXR принесет пользу.

[0002] Также в настоящем документе описаны способы получения кристаллических форм 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата. Далее описаны фармацевтические композиции, включающие кристаллические формы такового, и способы применения агониста FXR при лечении заболеваний или состояний.

[0003] В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма 4-

((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата или фармацевтически приемлемая соль или сольват такого.

[0004] В другом варианте представлена кристаллическая форма по п. 1, где 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат представляет собой свободное основание.

[0005] В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, кристаллическая форма 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата представляет собой Форму 1, обладающую по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(a) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 1**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при $7,4^\circ$ 2-тета, $8,4^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $15,4^\circ$ 2-тета, $16,8^\circ$ 2-тета, $17,0^\circ$ 2-тета, $17,3^\circ$ 2-тета, $17,6^\circ$ 2-тета, $18,9^\circ$ 2-тета и $19,3^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 2**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 3**;

(e) термограмма ДСК имеет эндотерму, начинающуюся примерно при 213°C ; или

(f) комбинации таковых.

[0006] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу, такую же, как показано на **Фигуре 1**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при $7,4^\circ$ 2-тета, $8,4^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $15,4^\circ$ 2-тета, $16,8^\circ$ 2-тета, $17,0^\circ$ 2-тета, $17,3^\circ$ 2-тета, $17,6^\circ$ 2-тета, $18,9^\circ$ 2-тета и $19,3^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичный представленному на **Фигуре 2**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термограмму ДСК, по существу подобную той, что представлена на **Фигуре 3**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 213°C . В некоторых вариантах кристаллическая форма характеризуется свойствами (a), (b), (c), (d) и (e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму получают из ацетонитрила, этанола, метанола, 2-пропанола, этилацетата, этанола/гептана (1:1 по объему), ацетона или ацетонитрила/воды (1:2 по объему). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма является безводной.

[0007] В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе,

кристаллическая форма 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата представляет собой Форму 2, обладающую по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 4**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при $8,5^\circ$ 2-тета, $12,8^\circ$ 2-тета, $13,4^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $17,0^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета, $19,5^\circ$ 2-тета и $20,5^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 5**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 6**;

(e) термограмма ДСК имеет эндотерму, начинающуюся примерно при 212°C ; или

(f) комбинации таковых.

[0008] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу, такую же, как показано на **Фигуре 4**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при $8,5^\circ$ 2-тета, $12,8^\circ$ 2-тета, $13,4^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $17,0^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета, $19,5^\circ$ 2-тета и $20,5^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичный анализу, представленному на **Фигуре 5**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на **Фигуре 6**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 212°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется свойствами (a), (b), (c), (d) и (e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму получают из смеси этилацетат/вода (97:3 по объему). В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму получают из ацетонитрила. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму получают из ацетона. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма является безводной.

[0009] В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, кристаллическая форма 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата представляет собой Форму 3, обладающую по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 7**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет

характерные пики при $7,5^\circ$ 2-тета, $15,1^\circ$ 2-тета, $16,6^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $17,2^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета и $18,7^\circ$ 2-тета;

(с) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 8**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 9**;

(e) термограмма ДСК имеет эндотерму, начинающуюся примерно при 214°C ; или

(f) комбинации таковых.

[0010] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу, такую же, как показано на **Фигуре 7**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при $7,5^\circ$ 2-тета, $15,1^\circ$ 2-тета, $16,6^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $17,2^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета и $18,7^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичный анализу, представленному на **Фигуре 8**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на **Фигуре 9**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 214°C . В некоторых вариантах кристаллическая форма характеризуется свойствами (a), (b), (c), (d) и (e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму получают из метил-трет-бутилового эфира (ТВМЕ). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма является безводной.

[0011] В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, кристаллическая форма 4-(((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат представляет собой **Форму 4**, обладающую по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 10**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при $5,4^\circ$ 2-тета, $8,9^\circ$ 2-тета, $9,9^\circ$ 2-тета, $14,8^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $16,8^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета и $20,1^\circ$ 2-тета;

(с) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 11**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогичная показанной на **Фигуре 12**;

(e) термограмма ДСК имеет первую эндотерму, начинающуюся примерно при 164°C , и вторую эндотерму, начинающуюся примерно при 209°C ; или

(f) комбинации таковых.

[0012] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет

дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), по существу такую же, как показано на **Фигуре 10**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) с характерными пиками при $5,4^\circ$ 2-тета, $8,9^\circ$ 2-тета, $9,9^\circ$ 2-тета, $14,8^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $16,8^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета и $20,1^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичный представленному на **Фигуре 11**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термограмму ДСК, по существу подобную той, что представлена на **Фигуре 12**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 214°C . В некоторых вариантах кристаллическая форма характеризуется свойствами (a), (b), (c), (d) и (e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму получают из метил-трет-бутилового эфира (ТВМЕ). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма является безводной.

[0013] В дополнительных вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, которые включают кристаллический 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого, и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллический 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат в виде свободного основания.

[0014] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого для применения в медицине.

[0015] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики заболевания или состояния печени у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества кристаллической формы 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой нарушение обмена веществ. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой заболевание печени.

[0016] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму 4-((4-(1-

(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, описанную здесь, вводят млекопитающему внутривенно, подкожно, перорально, ингаляционно, назально, наружно на кожу или офтальмологически.

[0017] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или профилактики любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, включающий введение терапевтически эффективного количества кристаллической формы 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такого млекопитающему, нуждающемуся в этом.

[0018] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или профилактики нарушения обмена веществ или печени у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества кристаллической формы 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такого млекопитающему, нуждающемуся в этом. В других вариантах осуществления метаболическое состояние или состояние печени поддается лечению агонистом FXR. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение млекопитающему второго терапевтического средства в дополнение к кристаллической форме 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, описанного в настоящем документе, или в дополнение к фармацевтически приемлемой соли или сольвата такого.

[0019] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния печени у млекопитающего, включающий введение млекопитающему кристаллической формы 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такого. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние печени представляет собой алкогольное или неалкогольное заболевание печени. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние печени представляет собой первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, холестаза, неалкогольный стеатогепатит (HASH) или неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). В некоторых вариантах осуществления алкогольное заболевание или состояние печени представляет собой жировой гепатоз (стеатоз), цирроз или алкогольный гепатит. В некоторых вариантах осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (HASH) или неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). В некоторых вариантах

осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (HASH). В некоторых вариантах осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (HASH) и сопровождается фиброзом печени. В некоторых вариантах осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (HASH) без фиброза печени. В некоторых вариантах осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой внутрипеченочный холестаз или внепеченочный холестаз. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние печени представляет собой стеатогепатит, холангит, жировую болезнь печени, холестаз, цирроз, фиброзное заболевание печени, воспаление печени, атрезию желчевыводящих путей, синдром Алажиля, IFALD (заболевание печени, связанное с кишечной недостаточностью), заболевание печени, связанное с питанием родителей (PNALD), гепатит, гепатоцеллюлярная карциному, холангиокарциному или комбинацию таковых. В некоторых вариантах осуществления холестаз представляет собой внутрипеченочный холестаз беременных или прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC).

[0020] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или профилактики фиброза печени у млекопитающего, включающий введение млекопитающему кристаллической формы 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол)-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такового. В некоторых вариантах осуществления у млекопитающего диагностируется вирус гепатита С (HCV), неалкогольный стеатогепатит (HASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), цирроз печени, болезнь Вильсона, вирус гепатита В (HBV), ВИЧ-ассоциированный стеатогепатит и цирроз печени, хронический вирусный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), первичный билиарный цирроз (PBC) или билиарный цирроз. В некоторых вариантах осуществления у млекопитающего диагностирован неалкогольный стеатогепатит (HASH).

[0021] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или профилактики воспаления печени у млекопитающего, включающий введение млекопитающему кристаллической формы 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол)-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такового. В некоторых вариантах осуществления у млекопитающего диагностирован вирус гепатита С (HCV), неалкогольный стеатогепатит (HASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), цирроз печени, болезнь Вильсона, вирус гепатита В (HBV), ВИЧ-ассоциированный стеатогепатит и цирроз печени, хронический вирусный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), первичный билиарный цирроз (PBC) или билиарный цирроз. В

некоторых вариантах осуществления у млекопитающего диагностирован неалкогольный стеатогепатит (НАSH). В некоторых вариантах осуществления воспаление печени связано с воспалением в желудочно-кишечном тракте. В некоторых вариантах осуществления у млекопитающего диагностировано воспалительное заболевание кишечника.

[0022] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или профилактики желудочно-кишечного заболевания или состояния у млекопитающего, включающий введение млекопитающему кристаллической формы 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такого. В некоторых вариантах реализации желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой некротический энтероколит, гастрит, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, гастроэнтерит, радиационно-индуцированный энтерит, псевдомембранозный колит, индуцированный химиотерапией энтерит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, неязвенную диспепсию (NUD), глютеновую болезнь, глютеновую болезнь кишечника, послеоперационное воспаление, канцерогенез желудка, реакцию «трансплантат против хозяина» или любую комбинацию таких. В некоторых вариантах осуществления желудочно-кишечное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника (IBS), синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D), синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), IBS без субтипа (IBS-U), или желчную диарею (BAD).

[0023] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния у млекопитающего, при котором было бы полезно лечение агонистом FXR, включающее введение млекопитающему кристаллической формы 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такого. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства в дополнение к кристаллической форме 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такого.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0024] Все публикации и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены сюда посредством ссылки в той мере, в какой это применимо и актуально.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0025] **Фигура 1** иллюстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) Формы 1 кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-

ил)пиридин-2-ил) ((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0026] **Фигура 2** иллюстрирует термограмму термогравиметрического анализа (ТГА) **Формы 1** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0027] **Фигура 3** иллюстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) **Формы 1** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0028] **Фигура 4** иллюстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) **Формы 2** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил) ((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0029] **Фигура 5** иллюстрирует термограмму термогравиметрического анализа (ТГА) **Формы 2** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0030] **Фигура 6** иллюстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) **Формы 2** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0031] **Фигура 7** иллюстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) **Формы 3** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил) ((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0032] **Фигура 8** иллюстрирует термограмму термогравиметрического анализа (ТГА) **Формы 3** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0033] **Фигура 9** иллюстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) **Формы 3** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0034] **Фигура 10** иллюстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) **Формы 4** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил) ((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0035] **Фигура 11** иллюстрирует термограмму термогравиметрического анализа (ТГА) **Формы 4** кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-

ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0036] **Фигура 12** иллюстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) Формы 4 кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0037] **Фигура 13** иллюстрирует изотерму динамической сорбции паров (DVS) (график изотермы динамической сорбции паров (DVS)) для двух полных циклов сорбции/десорбции Формы 1 кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0038] **Фигура 14** иллюстрирует изотерму динамической сорбции паров (DVS) (график изотермы динамической сорбции паров (DVS)) для двух полных циклов сорбции/десорбции Формы 2 кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0039] **Фигура 15** иллюстрирует изотерму динамической сорбции паров (DVS) (график изотермы динамической сорбции паров (DVS)) в течение двух полных циклов сорбции/десорбции Формы 3 кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

[0040] **Фигура 16** иллюстрирует изотерму динамической сорбции паров (DVS) (график изотермы динамической сорбции паров (DVS)) для двух полных циклов сорбции/десорбции Формы 4 кристаллического 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата, свободное основание.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0041] Ядерный гормональный рецептор фарнезоидный X-рецептор (также известный как FXR или подсемейство ядерных рецепторов 1, группа H, член 4 (NR1H4)) (ОМIM: 603826) функционирует как регулятор метаболизма желчных кислот. FXR представляет собой активируемый лигандом транскрипционный рецептор, экспрессируемый в различных тканях, включая надпочечники, почки, желудок, двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, подвздошную кишку, толстую кишку, желчный пузырь, печень, макрофаги, а также белую и бурую жировую ткань. FXR в высокой степени экспрессируются в тканях, которые участвуют в метаболизме желчных кислот, таких как печень, кишечник и почки. Желчные кислоты функционируют как эндогенные лиганды для FXR, так что энтеральное и системное высвобождение желчных кислот индуцирует FXR-направленные изменения в цепях экспрессии генов. Желчные кислоты являются первичным продуктом окисления холестерина, а в ряде случаев при секреции в кишечник являются регуляторами всасывания холестерина. Стадия,

ограничивающая скорость превращения холестерина в желчные кислоты, катализируется ферментом цитохрома р450 холестерин- 7- α -гидроксилазой (CYP7A1) и локализуется в печени. Фермент цитохрома р450 стерол-12- α -гидроксилаза (CYP8B1) опосредует выработку холевой кислоты и определяет относительное количество двух первичных желчных кислот, холевой кислоты и хенодезоксихолевой кислоты. Активация FXR может подавлять транскрипцию CYP7A1 и CYP8B1 за счет увеличения уровня экспрессии печеночного малого гетеродимера-партнера (SHP, small heterodimer partner) (также известного как подсемейство ядерных рецепторов 0, группа В, член 2; или NR0B2), а также кишечной экспрессии фактора роста фибробластов 15 (FGF15) у мышей и фактора роста фибробластов 19 (FGF19) у человека. SHP подавляет гомолог рецептора печени (LRH-1) и ядерный фактор гепатоцитов 4 α (HNF4 α), т.е. факторы транскрипции, регулирующие экспрессию генов CYP7A1 и CYP8B1. Репрессия CYP8B1 с помощью FXR может быть видоспецифичной, и активация FXR может в некоторых случаях повышать экспрессию CYP8B1 у человека (Sanyal et al. PNAS, 2007, 104, 15665). В некоторых случаях FGF15/19, высвобождаемый из кишечника, затем активирует рецептор фактора роста фибробластов 4 в печени, что приводит к активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), подавляющего CYP7A1 и CYP8B1.

[0042] В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни желчных кислот связаны с резистентностью к инсулину. Например, резистентность к инсулину иногда приводит к снижению поглощения глюкозы из крови и увеличению продукции глюкозы *de novo* в печени. В некоторых случаях было показано, что секвестрация желчных кислот в кишечнике улучшает резистентность к инсулину за счет стимуляции секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1) кишечными L-клетками. GLP-1 представляет собой инкретин, полученный из продукта транскрипции гена проглюкагона. Он высвобождается в ответ на прием пищи и контролирует аппетит и функцию желудочно-кишечного тракта, а также способствует секреции инсулина поджелудочной железой. Биологически активные формы GLP-1 включают GLP-1-(7-37) и GLP-1-(7-36)NH₂, которые образуются в результате селективного расщепления молекулы проглюкагона. В таких случаях активация FXR, приводящая к снижению продукции желчных кислот, коррелирует со снижением резистентности к инсулину.

[0043] В некоторых вариантах осуществления активация FXR также коррелирует с секрецией панкреатического полипептида, такого как пептид YY (PYY или PYY3-36). В некоторых случаях пептид YY представляет собой пептид кишечного гормона, модулирующий активность нейронов в гипоталамических и стволовых областях мозга, участвующих в обработке процесса вознаграждения. В некоторых случаях снижение уровня PYY коррелирует с повышенным аппетитом и увеличением веса.

[0044] В некоторых случаях активация FXR косвенно приводит к снижению уровня триглицеридов в плазме. Клиренс триглицеридов из кровотока осуществляется за счет липопротеинлипазы (LPL). Активность LPL усиливается за счет индукции активатора таковой, аполипопротеина СII, а репрессия ингибитора таковой, аполипопротеина СIII, в

печени происходит при активации FXR.

[0045] В некоторых случаях активация FXR дополнительно модулирует расход энергии, направленный на дифференцировку и функционирование адипоцитов. Жировая ткань состоит из адипоцитов или жировых клеток. В некоторых случаях происходит дальнейшая дифференцировка адипоцитов в бурую жировую ткань (BAT) или белую жировую ткань (WAT). Функция BAT состоит в том, чтобы генерировать тепло тела, в то время как WAT функционирует как ткань, запасующая жиры.

[0046] В некоторых случаях FXR широко экспрессируется в кишечнике. Было показано, что в некоторых случаях активация FXR индуцирует экспрессию и секрецию FGF19 (или FGF15 у мышей) в кишечнике. FGF19 представляет собой гормон, регулирующий синтез желчных кислот, а также влияющий на метаболизм глюкозы, метаболизм липидов и расход энергии. В некоторых случаях также наблюдалось, что FGF19 модулирует функцию и дифференцировку адипоцитов. Действительно, исследование показало, что введение FGF19 мышам, получавшим диету с высоким содержанием жиров, увеличивало расход энергии, модулировало дифференцировку и функцию адипоцитов, обращало вспять увеличение веса и улучшало резистентность к инсулину (см. Fu et al., "Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes." *Endocrinology* 145:2594-2603 (2004)).

[0047] В некоторых случаях также было показано, что кишечная активность FXR участвует в снижении чрезмерного роста микробиома, например, во время кормления (Li et al., *Nat Commun* 4:2384, 2013). Например, исследование показало, что активация FXR коррелирует с повышенной экспрессией нескольких генов, таких как Ang2, iNos и Il18, обладающих антимикробным действием, в подвздошной кишке (Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:3920- 3925, 2006).

[0048] В некоторых случаях FXR участвует в барьерной функции и иммуномодуляции в кишечнике. FXR модулирует транскрипцию генов, участвующих в синтезе, транспорте и метаболизме желчных солей в печени и кишечнике, и в некоторых случаях, как было показано, приводит к уменьшению воспаления кишечника и предотвращению бактериальной транслокации в кишечный тракт (Gadaleta et al., *Gut*. 2011 Apr; 60(4):463-72).

[0049] В некоторых случаях избыточная продукция желчных кислот или неправильный транспорт и рециркуляция желчных кислот могут привести к диарее. FXR модулирует транскрипцию генов, участвующих в синтезе, транспорте и метаболизме солей желчных кислот в печени и кишечнике, и в некоторых случаях может приводить к улучшению диареи Camilleri, *Gut Liver*. 2015 May; 9(3): 332-339.

Рецептор 1 желчной кислоты, связанный с G-белком (также известный как GPBAR2, GPCR19, рецептор мембранного типа для желчных кислот или M-BAR, или TGR5) представляет собой рецептор желчных кислот на клеточной поверхности. При активации желчной кислотой TGR5 индуцирует выработку внутриклеточного cAMP, который затем вызывает увеличение трийодтиронина из-за активации дейодиназы (DIO2)

в ВАТ, что приводит к увеличению расхода энергии.

[0051] Следовательно, в некоторых вариантах осуществления регуляция метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, метаболизм липидов или чувствительность к инсулину, модулируется активацией FXR. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, метаболизм липидов или чувствительность к инсулину, приводит к метаболическим заболеваниям, таким как диабет или связанные с диабетом состояния или расстройства, алкогольные или неалкогольные заболевания или состояния печени, воспаление кишечника или клеточные пролиферативные нарушения.

[0052] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе раскрыты соединения, обладающие активностью в качестве агонистов FXR. В некоторых вариантах осуществления агонисты FXR, описанные в настоящем документе, структурно отличаются от желчных кислот, других синтетических лигандов FXR и других природных лигандов FXR.

[0053] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также раскрыты способы лечения или профилактики нарушений обмена веществ, таких как диабет, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия или резистентность к инсулину, путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR. В некоторых случаях соединения вводят в желудочно-кишечный тракт субъекта.

[0054] В дополнительных вариантах осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики алкогольного или неалкогольного заболевания или состояния печени (например, холестаза, первичного билиарного цирроза, стеатоза, цирроза печени, алкогольного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (HASH), неалкогольной болезни печени (NAFLD), первичного склерозирующего холангита (PSC) или повышенного уровня ферментов печени) путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR нуждающемуся в этом субъекту (например, через желудочно-кишечный тракт). Дополнительные варианты осуществления, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения или профилактики холестаза, цирроза, первичного билиарного цирроза, неалкогольного стеатогепатита (HASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) или первичного склерозирующего холангита (PSC) путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения или профилактики холестаза путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения или профилактики первичного билиарного цирроза путем введения терапевтически эффективного количества агониста

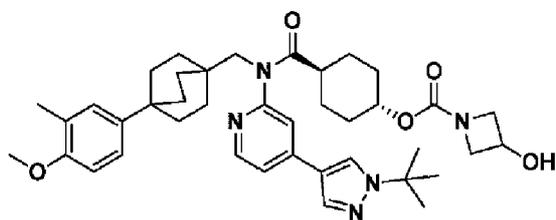
FXR субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения или профилактики НАСН путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения или профилактики НАFLD путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR субъекту, нуждающемуся в этом.

[0055] В дополнительных вариантах осуществления, способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения или профилактики воспаления в кишечнике и/или клеточного пролиферативного нарушения, такого как рак, путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR субъекту, нуждающемуся в этом (например, через ЖКТ).

[0056] В дополнительных вариантах осуществления, способы, раскрытые в настоящем документе, включают агонисты FXR, модулирующие один или несколько белков или генов, связанных с метаболическим процессом, таким как синтез желчных кислот, метаболизм глюкозы, метаболизм липидов или чувствительность к инсулину, например, при повышении активности FGF19 (FGF15 у мышей), увеличении секреции GLP-1 или увеличении секреции PYY.

4-((4-(1-(трет-Бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата (Соединение 1)

[0057] В настоящем документе описано соединение-агонист FXR, 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат (Соединение 1). «Соединение 1» или «4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат» относится к соединению со следующей структурой:



[0058] В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 представляет собой свободное основание. Кроме того, Соединение 1 может существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы Соединения 1, представленные в настоящем документе, также считаются раскрытыми в

настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 является сольватированным. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 является несольватированным.

[0059] «Фармацевтически приемлемый», как используется в данном документе, относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не нарушает биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т. е. при введении материала индивидууму, таковой не вызывает нежелательных биологических эффектов и не взаимодействует вредным образом ни с одним из компонентов композиции, в которой он содержится.

[0060] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме терапевтически активного агента, которая состоит из катионной формы терапевтически активного агента в сочетании с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах осуществления, анионной формы терапевтически активного агента в сочетании с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно более растворимы и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соках, чем неионные виды солей и поэтому пригодны в виде твердых дозированных форм. Кроме того, поскольку растворимость таковых часто является функцией pH, возможно избирательное растворение таковых в той или иной части пищеварительного тракта, и этой способностью можно управлять при необходимости отсроченного и устойчивого высвобождения. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение таковой через биологические мембраны.

[0061] Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы с добавлением растворителя. В некоторых вариантах осуществления сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе выделения или очистки соединения с помощью фармацевтически приемлемых растворителей, таких как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, и алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты описанных здесь соединений удобно получать или образовывать в ходе описанных здесь процессов. Кроме того, представленные здесь соединения необязательно существуют как в несольватированной, так и в сольватированной формах.

Аморфное Соединение 1

[0062] В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 является аморфным. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 является аморфным и безводным. В некоторых вариантах осуществления аморфное Соединение 1 имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), показывающую отсутствие

кристалличности.

Кристаллические Формы соединения 1

[0063] Идентификация и выбор твердой формы фармацевтического соединения сложны, учитывая, что изменение твердой формы может повлиять на различные физические и химические свойства, отвечающие за преимущества или недостатки в обработке, рецептуре, стабильности, биодоступности, хранении, обращении (например, транспортировке), помимо других важных фармацевтических характеристик. Полезные фармацевтические твердые вещества включают кристаллические твердые вещества и аморфные твердые вещества, зависящие от продукта и способа его введения. Для аморфных твердых тел характерно отсутствие протяженного структурного порядка, тогда как для кристаллических твердых тел характерна структурная периодичность. Желаемый вид твердого фармацевтического вещества зависит от конкретного применения; аморфные твердые вещества иногда выбирают на основе, например, улучшенного профиля растворения, в то время как кристаллические твердые вещества могут быть желательны вследствие таких свойств, как, например, физическая или химическая стабильность.

[0064] Кристаллические или аморфные твердые формы фармацевтического соединения включают однокомпонентные и многокомпонентные твердые вещества. Однокомпонентные твердые вещества состоят в основном из фармацевтического соединения или активного ингредиента при отсутствии других соединений. Разнообразие однокомпонентных кристаллических материалов потенциально может возникать из-за явления полиморфизма, когда для конкретного фармацевтического соединения существует множество трехмерных компоновок.

[0065] Примечательно, что невозможно априори предсказать, существуют ли вообще кристаллические формы соединения, не говоря уже о том, как их успешно получить (см., например, Braga and Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism," Chem. Commun.:3635-3645 (по отношению к конструированию кристаллов, если инструкции не очень точны и/или если на процесс влияют другие внешние факторы, результат может быть непредсказуемым); Jones et al., 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement», MRS Bulletin 31:875-879 (в настоящее время, как правило, невозможно с помощью вычислений предсказать количество наблюдаемых полиморфов даже для самых простых молекул); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," Advanced Drug Delivery Reviews 56:301-319 ("Price"); and Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism," ACA Transactions 39:14-23 (еще многое должно быть изучено и сделано прежде, чем можно будет с какой-либо степенью уверенности констатировать способность предсказывать кристаллическую структуру, а тем более полиморфные формы)).

[0066] Разнообразие возможных твердых форм создает потенциальное разнообразие физических и химических свойств для данного фармацевтического соединения. Обнаружение и выбор твердых форм имеют большое значение для

разработки эффективного, стабильного и востребованного на рынке фармацевтического продукта.

Кристаллическая Форма 1 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата (Соединение 1)

[0067] В некоторых вариантах осуществления 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат (Соединение 1) представляет собой кристаллическую Форму 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1 характеризуется наличием по меньшей мере одного из следующие свойства:

(a) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 1**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при 7,4° 2-тета, 8,4° 2-тета, 14,6° 2-тета, 15,4° 2-тета, 16,8° 2-тета, 17,0° 2-тета, 17,3° 2-тета, 17,6° 2-тета, 18,9° 2-тета и 19,3° 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 2**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 3**;

(e) термограмма ДСК имеет эндотерму, начинающуюся примерно при 213 °С; или

(f) комбинации таковых.

[0068] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 1, характеризуется наличием по меньшей мере двух свойств, выбранных из (a)-(e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 1, характеризуется наличием по меньшей мере трех свойств, выбранных из (a)-(e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 1, характеризуется наличием по меньшей мере четырех свойств, выбранных из (a)-(e). В некоторых вариантах реализации кристаллическое Соединение 1, Форма 1 характеризуется свойствами (a)-(e).

[0069] В некоторых вариантах реализации кристаллическое Соединение 1, Форма 1, имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу, такую же, как показано на **Фигуре 1**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 1, имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при 7,4° 2-тета, 8,4° 2-тета, 14,6° 2-тета, 15,4° 2-тета, 16,8° 2-тета, 17,0° 2-тета, 17,3° 2-Тета, 17,6° 2-тета, 18,9° 2-тета и 19,3° 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 1, имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную показанной на **Фигуре 2**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 1 имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на **Фигуре 3**. В некоторых вариантах осуществления

кристаллическое Соединение 1, Форма 1, имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 213 °С. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую Форму 1 Соединения 1, получают из ацетонитрила, этанола, метанола, 2-пропанола, этилацетата, этанола/гептана (1:1 по объему), ацетона или ацетонитрила/воды (1:2 по объему). В некоторых вариантах осуществления кристаллическую Форму 1 Соединения 1 получают из ацетонитрила. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую Форму 1 Соединения 1 получают из этанола. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую Форму 1 Соединения 1 получают из метанола. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую Форму 1 Соединения 1 получают из 2-пропанола. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую Форму 1 Соединения 1 получают из этилацетата. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую Форму 1 Соединения 1 получают из смеси этанол/гептан (1:1 по объему). В некоторых вариантах осуществления кристаллическую Форму 1 Соединения 1 получают из ацетона. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую Форму 1 Соединения 1 получают из ацетонитрила/воды (1:2 по объему). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая Форма 1 Соединения 1 является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая Форма 1 Соединения 1 является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая Форма 1 Соединения 1 является гидратированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая Форма 1 Соединения 1 является безводной.

Кристаллическая Форма 2 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата (Соединение 1)

[0070] В некоторых вариантах осуществления 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат (Соединение 1) представляет собой кристаллическую Форму 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1 характеризуется наличием по меньшей мере одного из следующие свойств:

(а) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 4**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при 8,5° 2-тета, 12,8° 2-тета, 13,4° 2-тета, 16,2° 2-тета, 17,0° 2-тета, 18,8° 2-тета, 19,5° 2-тета и 20,5° 2-тета;

(с) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичный анализу, представленному на **Фигуре 5**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 6**;

(e) термограмма ДСК имеет эндотерму, начинающуюся примерно при 212 °С; или

(f) комбинации таковых.

[0071] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1,

Форма 2, характеризуется наличием по меньшей мере двух свойств, выбранных из (а)-(е). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 2 характеризуется наличием по меньшей мере трех свойств, выбранных из (а)-(е). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 2 характеризуется наличием по меньшей мере четырех свойств, выбранных из (а)-(е). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 2 характеризуется свойствами (а)-(е).

[0072] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 2, имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такую же, как показано на **Фигуре 4**. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическое Соединение 1, Форма 2, имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при $8,5^\circ$ 2-тета, $12,8^\circ$ 2-тета, $13,4^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $17,0^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета, $19,5^\circ$ 2-тета и $20,5^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 2, имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную показанной на **Фигуре 5**. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическое Соединение 1, Форма 2, имеет термограмму ДСК, по существу подобную той, что представлена на **Фигуре 6**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 2, имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 212°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 2, получают из смеси этилацетат/вода (97:3 по объему). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 2, получают из ацетонитрила. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 2, получают из ацетона. В некоторых вариантах осуществления Форма 2 кристаллического Соединения 1, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления Форма 2 кристаллического Соединения 1 является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления Форма 2 кристаллического Соединения 1 является гидратированной. В некоторых вариантах осуществления Форма 2 кристаллического соединения 1 является безводной.

Кристаллическая форма 3 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата (Соединение 1)

[0073] В некоторых вариантах осуществления 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат (Соединение 1) представляет собой кристаллическую Форму 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1 характеризуется как имеющее по меньшей мере одно из следующих свойств:

(а) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 7**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при $7,5^\circ$ 2-тета, $15,1^\circ$ 2-тета, $16,6^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $17,2^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета и $18,7^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 8**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 9**;

(e) термограмма ДСК имеет эндотерму, начинающуюся примерно при 214°C ; или

(f) комбинации таковых.

[0074] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 3, характеризуется наличием по меньшей мере двух свойств, выбранных из (a)-(e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 3, характеризуется наличием по меньшей мере трех свойств, выбранных из (a)-(e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 3 характеризуется наличием по меньшей мере четырех свойств, выбранных из (a)-(e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 3 характеризуется свойствами (a)-(e).

[0075] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 3, имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такую же, как показано на **Фигуре 7**. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическое Соединение 1, Форма 3, имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при $7,5^\circ$ 2-тета, $15,1^\circ$ 2-тета, $16,6^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $17,2^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета и $18,7^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 3, имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную показанной на **Фигуре 8**. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическое Соединение 1, Форма 3, имеет термограмму ДСК, по существу подобную той, что представлена на **Фигуре 9**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 3, имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 214°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 3 получают из метил-трет-бутилового эфира (ТВМЕ). В некоторых вариантах осуществления Форма 3 кристаллического Соединения 1, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления Форма 3 кристаллического Соединения 1 является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления Форма 3 кристаллического Соединения 1 является гидратированной. В некоторых вариантах осуществления Форма 3 кристаллического Соединения 1 является безводной.

Кристаллическая форма 4 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата (Соединение 1)

[0076] В некоторых вариантах осуществления 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)

карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат (Соединение 1) представляет собой кристаллическую Форму 4. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1 характеризуется наличием по меньшей мере одного из следующие свойства:

(a) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 10**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при $5,4^\circ$ 2-тета, $8,9^\circ$ 2-тета, $9,9^\circ$ 2-тета, $14,8^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $16,8^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета и $20,1^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 11**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 12**;

(e) термограмма ДСК имеет первую эндотерму, начинающуюся примерно при 164°C , и вторую эндотерму, начинающуюся примерно при 209°C ; или

(f) комбинации таковых.

[0077] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 4, характеризуется наличием по меньшей мере двух свойств, выбранных из (a)-(e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 4, характеризуется наличием по меньшей мере трех свойств, выбранных из (a)-(e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 4, характеризуется наличием по меньшей мере четырех свойств, выбранных из (a)-(e). В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 4, характеризуется свойствами (a)-(e).

[0078] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 4, имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) по существу такую же, как показана на **Фигуре 7**. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическое Соединение 1, Форма 4, имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при $5,4^\circ$ 2-тета, $8,9^\circ$ 2-тета, $9,9^\circ$ 2-тета, $14,8^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $16,8^\circ$ 2-Тета, $17,5^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета и $20,1^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 4, имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную показанной на **Фигуре 8**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 4, имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную показанной на **Фигуре 9**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое Соединение 1, Форма 4, имеет термограмму ДСК с первой эндотермой, начинающейся при температуре около 164°C , и второй эндотермой, начинающейся при температуре примерно при 209°C . В некоторых вариантах осуществления Форма 4 кристаллического Соединения 1 является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления Форма 4 кристаллического Соединения 1 является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления Форма 4 кристаллического Соединения 1 является

гидратированной. В некоторых вариантах осуществления Форма 4 кристаллического Соединения 1 является безводной.

Получение кристаллических форм

[0079] В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата (Соединение 1) получают, как описано в примерах. Следует отметить, что растворители, температуры и другие условия реакции и сушки, представленные здесь, могут различаться.

[0080] В другом варианте осуществления кристаллическое Соединение 1 является по существу чистым. В некоторых вариантах осуществления практически чистое кристаллическое Соединение 1 практически не содержит аморфного Соединения 1 и других кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления чистота практически чистой кристаллической Формы Соединения 1 составляет не менее примерно 95%, не менее примерно 96%, не менее примерно 97%, не менее примерно 98%, не менее примерно 98,5%, не менее примерно 99%, не менее примерно 99,5% или не менее примерно 99,8%.

Сокристаллы Соединения 1

[0081] Сокристаллы представляют собой кристаллические молекулярные комплексы двух или более нелетучих соединений, связанных друг с другом в кристаллической решетке посредством неионных взаимодействий. Фармацевтические сокристаллы представляют собой сокристаллы терапевтического соединения, например, Соединения 1, и одного или нескольких нелетучих соединений. Одно или несколько нелетучих соединений в фармацевтических сокристаллах обычно выбирают из нетоксичных фармацевтически приемлемых молекул, таких как, например, пищевые добавки, консерванты, фармацевтические эксципиенты или другие активные фармацевтические ингредиенты (APIs, active pharmaceutical ingredients). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрены сокристаллы, содержащие Соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль или сольват такового, и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления сокристаллы получают с использованием методов «твердого состояния», таких как измельчение в твердом состоянии и измельчение в каплях растворителя. В некоторых вариантах осуществления сокристаллы получают с использованием высокопроизводительного скрининга. В некоторых вариантах осуществления сокристаллы получают с использованием кристаллизации на основе раствора. В некоторых вариантах осуществления образование сокристаллов приводит к улучшению физических свойств полученных твердых форм, таких как растворимость, скорость растворения, биодоступность, физическая стабильность, химическая стабильность, текучесть, фракционируемость или сжимаемость. В некоторых вариантах осуществления

Соединение 1 образует различные сокристаллы с различными противоположными молекулами, и некоторые из этих сокристаллов проявляют повышенную растворимость или стабильность. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические сокристаллы Соединения 1 повышают профиль биодоступности или стабильности Соединения 1.

Подходящие растворители

[0082] Терапевтические агенты, которые вводят млекопитающему, такому как человек, должны быть приготовлены в соответствии с нормативными рекомендациями. Такие регулируемые государством правила определены как Good Manufacturing Practice (GMP). основополагающие принципы GMP определяют допустимые уровни загрязнения активных терапевтических агентов, как, например, количество остаточного растворителя в конечном продукте. Предпочтительными растворителями являются те, которые подходят для использования на объектах GMP и соответствуют требованиям промышленной безопасности. Категории растворителей определены, например, в International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005).

[0083] Растворители делятся на три класса. Растворители Класса 1 токсичны, и их следует избегать. Растворители Класса 2 представляют собой растворители, применение которых во время производства терапевтического агента должно быть ограничено. Растворители Класса 3 - это растворители с низким токсическим потенциалом и меньшим риском для здоровья человека. Данные для растворителей Класса 3 показывают, что они менее токсичны в краткосрочных исследованиях и негативны в исследованиях генотоксичности.

К растворителям Класса 1, которых следует избегать, относятся: бензол; четыреххлористый углерод; 1,2-дихлорэтан; 1,1-дихлорэтан; и 1,1,1-трихлорэтан.

[0085] Примерами растворителей Класса 2 являются: ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлорэтилен, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпирролидин, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетралин, толуол, 1,1,2-трихлорэтан и ксилол.

[0086] К растворителям Класса 3, обладающим низкой токсичностью, относятся: уксусная кислота, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиная кислота, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран.

[0087] Остаточные растворители в активных фармацевтических ингредиентах (APIs) образуются при производстве APIs. В некоторых случаях растворители не удаляются полностью с помощью практических производственных технологий. Соответствующий выбор растворителя для синтеза APIs может повысить выход или

определить такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Следовательно, растворитель является критическим параметром в процессе синтеза.

[0088] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие Соединение 1, содержат органический(ие) растворитель(и). В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие Соединение 1, содержат остаточное количество органического растворителя(ей). В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой растворитель Класса 3. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие Соединение 1, содержат остаточное количество растворителя Класса 3. В некоторых вариантах осуществления растворитель Класса 3 выбран из группы, включающей уксусную кислоту, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, метил-трет-бутиловый эфир, кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиную кислоту, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель Класса 3 выбирают из этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, гептана, изопропанола и этанола.

Определенная терминология

[0089] Если не указано иное, следующие термины, используемые в данной заявке, имеют определения, данные ниже. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включено», не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые здесь, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описываемый предмет.

[0090] Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента, используемый в данном документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, проходящего лечение.

[0091] Термин «модулировать», используемый в данном документе, означает взаимодействие с мишенью прямо или косвенно, с целью изменения активности мишени, включая, только в качестве примера, усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или продления активности мишени.

[0092] Используемый здесь термин «модулятор» относится к молекуле, взаимодействующей с мишенью прямо или косвенно. Взаимодействия включают, без ограничения таковыми, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или комбинации таковых. В некоторых вариантах осуществления модулятор представляет собой агонист.

[0093] Термины «введение», «вводить», «обработка» и т.п., используемые в настоящем документе, относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического воздействия. Эти способы включают, без ограничения таковыми, пероральный путь введения, интрадуоденальный путь введения, парентеральную инъекцию (включая

внутривенную, подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методами введения, которые можно использовать для соединений и способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[0094] Термины «совместное введение» и т.п., используемые в данном документе, предназначены для охвата введения выбранных терапевтических агентов пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых агенты вводятся одним и тем же или разными путями введения или в одно и то же или разное время.

[0095] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в некоторой степени облегчает один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания и любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как раскрыто в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае необязательно определяют с использованием таких методов, как исследование повышения дозы.

[0096] Термины «усиление» или «увеличение», используемые в настоящем описании, означают усиление или продление желаемого эффекта либо по силе, либо по продолжительности. Таким образом, применительно к усилению действия терапевтических агентов термин «усиление» относится к способности усиливать или продлевать либо силу действия, либо продолжительность действия других терапевтических агентов на систему. «Эффективное количество для усиления действия», используемое в данном документе, относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического агента в желаемой системе.

[0097] Используемый здесь термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента и включающий как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, Соединение 1 или фармацевтически приемлемая соль такового и со-агент вводят пациенту одновременно в виде одной единицы или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, Соединение 1 или фармацевтически приемлемая соль такового и со-агент вводятся пациенту в виде отдельных единиц одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни обоих соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, т.е. введению трех и более активных

ингредиентов.

[0098] Термины «комплект» и «изделие производства» используются как синонимы.

[0099] Термин «субъект» или «пациент» включает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, без ограничения таковыми, любого члена класса млекопитающих: людей, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе и других обезьян и других видов обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. В одном аспекте млекопитающее представляет собой человека.

[00100] Термины «лечить», «лечение» или «обработка», используемые в настоящем документе, включают облегчение, ослабление или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например купирование развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, иницирование регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния профилактическим и/или терапевтическим путем.

Фармацевтические композиции

[00101] В некоторых вариантах осуществления Соединение 1, описанное в настоящем документе, входит в состав фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции состоят из обычного образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, облегчающих переработку активных соединений в препараты, применяемых в фармацевтике. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое изложение описанных здесь фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ для данного раскрытия посредством ссылки.

[00102] В некоторых вариантах осуществления Соединение 1, описанное в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в составе фармацевтической композиции. Введение Соединения 1, описанного в настоящем документе, и фармацевтических композиций такового можно осуществлять любым способом, обеспечивающим доставку соединения к месту действия. Эти методы включают, без ограничения таковыми, доставку посредством энтеральных путей (включая пероральный, желудочный или дуоденальный зонд, ректальные суппозитории и

ректальные клизмы), парентеральных путей (таких как инъекция или инфузия, включая внутриаартериальное, внутрисердечное, внутрикожное, интрадуоденальное, интрамедуллярное, внутримышечное, внутрикостное, внутрибрюшинное, подоболочечное, внутрисосудистое, внутривенное, интравитреальное, эпидуральное и подкожное введение), ингаляционное, трансдермальное, трансмукозальное (через слизистую оболочку), подъязычное, трансбуккальное и местное введение (включая накожное, кожное, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальное, вагинальное), хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и степени расстройства реципиента. Только в качестве примера, Соединение 1 можно вводить локально в область, нуждающуюся в лечении, например, путем местного вливания во время операции, или местного применения, например, используя кремы или мази, инъекции, катетер или имплантат. Введение также может осуществляться прямой инъекцией в пораженную ткань или орган.

[00103] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции Соединения 1, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или в виде жидкой эмульсии вода-в-масле. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

[00104] Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящем аппарате активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки имеют покрытие или насечки и составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть предоставлены в дозах, подходящих для такого введения. Вставные капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или

жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавляют стабилизаторы. Ядра драже снабжаются подходящими покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы, образующие покрытие при высыхании, и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к таблеткам или покрытиям драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

[00105] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для парентерального введения путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Препараты для инъекций могут быть представлены в виде стандартной дозированной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать рецептурные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Композиции могут быть представлены в одноразовых или многодозовых контейнерах, например, в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в виде порошка или в лиофилизированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед употреблением. Растворы для инъекций и суспензии для немедленного применения можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

[00106] Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные растворы для инъекций активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, повышающие растворимость соединений, что позволяет готовить высококонцентрированные растворы.

[00107] Для трансбуккального или подязычного введения композиции могут иметь форму таблеток, пастилок, облаток или гелей, составленных обычным образом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент на ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

[00108] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особо упомянутым выше, композиции, описанные в настоящем документе, могут включать и другие агенты, общепринятые в данной области техники, с учетом типа рассматриваемого состава, например, составы, подходящие для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Способы дозирования и схемы лечения

[00109] В одном варианте осуществления Соединение 1, описанное в настоящем документе, или фармацевтически приемлемая соль такового используется в приготовлении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающих, при которых может быть полезным введение агониста FXR. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, включающих Соединение 1, описанное в настоящем документе, или фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, про-лекарство или фармацевтически приемлемый сольват такового в терапевтически эффективных количествах для указанного млекопитающего.

[00110] В настоящем документе раскрыты способы введения агониста FXR в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает терапевтический агент для лечения диабета или связанных с диабетом расстройств или состояний, алкогольного или неалкогольного заболевания печени, кишечных состояний, связанных с воспалением, или клеточно-пролиферативных нарушений.

[00111] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение(я), описанные в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и реакции на лекарства, а также заключения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, включая, без ограничения таковыми, повышение дозы и/или клиническое исследование диапазона доз.

[00112] В профилактических целях композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, восприимчивому или иным образом подвергающемуся риску конкретного заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, его веса и т.п. При использовании на пациентах эффективные количества для каждого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или

состояния, наличия предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также решения лечащего врача. В одном аспекте профилактическое лечение включает введение млекопитающему, подвергнутому лечению, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом заболевания, и которое в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль такового, для предотвращения возвращения симптомов болезни или состояния.

[00113] В некоторых вариантах осуществления, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача Соединение 1 вводят длительно, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента с целью улучшения состояния или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

[00114] В некоторых вариантах осуществления, когда состояние пациента значительно улучшается, дозу вводимого лекарственного средства временно уменьшают или временно приостанавливают на определенный период времени (т. е. «лекарственные каникулы»). В конкретных вариантах осуществления продолжительность перерыва в приеме лекарств составляет от 2 дней до 1 года, включая только в качестве примера 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Снижение дозы во время «лекарственных каникул» осуществляется, например, на 10-100%, в том числе, включая только в качестве примера на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[00115] После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, в конкретных вариантах осуществления, дозировка или частота введения, или и то и другое, снижаются в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние заболевания или расстройства. Однако в некоторых вариантах осуществления пациенту требуется прерывистое лечение на долгосрочной основе при любом случае рецидива симптомов.

[00116] Количество данного агента, соответствующее такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и степень тяжести такового, физических данных (например, вес, пол) субъекта или организма, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами в каждом случае, включая, например, конкретный вводимый агент, способ введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или организма, находящегося на лечении.

[00117] В целом, однако, дозы, применяемые для лечения взрослых людей, обычно находятся в диапазоне 0,01-5000 мг в день. В одном аспекте дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от примерно 1 мг до примерно 1000 мг в день. В одном варианте осуществления желаемая доза удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более суб-доз в день.

[00118] В одном варианте осуществления суточные дозы, применимые для Соединения 1, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли такового, составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше, диапазонов, указанных в настоящем документе, основаны на ряде переменных индивидуального режима лечения. В различных вариантах осуществления суточная и стандартная дозы изменяются в зависимости от ряда переменных, включая, помимо прочего, активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта, степень тяжести заболевания или состояния, подлежащего лечению, и заключение практикующего врача.

[00119] Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем лечения определяют стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, включая, без ограничения таковыми, определение LD50 и ED50. Соотношение доз токсического и терапевтического эффекта представляет собой терапевтический индекс и выражается как отношение между LD50 и ED50. В некоторых вариантах осуществления данные, полученные на основе анализа клеточных культур и исследований на животных, используются для определения терапевтически эффективного диапазона суточной дозы и/или терапевтически эффективного количества стандартной дозы для применения на млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединений, описанных в настоящем документе, находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает ED50 с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах осуществления диапазон дневной дозы и/или количество стандартной дозы варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения.

[00120] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество Соединения 1, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли такового: (a) системно вводят млекопитающему; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или местно.

[00121] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, включающие однократное введение эффективного количества Соединения 1, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в день; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня.

[00122] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, включающие многократное введение эффективного количества

Соединения 1, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: в виде однократной дозы; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления способ включает «лекарственные каникулы», во время которых введение соединения временно приостанавливается или доза вводимого соединения временно снижается; по окончании «лекарственных каникул» возобновляют дозирование соединения. В одном варианте осуществления продолжительность «лекарственных каникул» варьируется от 2 дней до 1 года.

[00123] В некоторых случаях целесообразно вводить Соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль такового в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами.

[00124] В одном варианте осуществления терапевтическая эффективность Соединения 1 повышается за счет введения адъюванта (т.е. сам по себе адъювант оказывает минимальное терапевтическое действие, но в сочетании с другим терапевтическим средством усиливает общий терапевтический эффект для пациента). Или, в некоторых вариантах осуществления, польза, испытываемая пациентом, увеличивается при введении одного из соединений, описанных в настоящем документе, вместе с другим агентом (введение которого также включает терапевтическую схему лечения), который также оказывает терапевтическую пользу.

[00125] В одном конкретном варианте осуществления Соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль такового вводят совместно со вторым терапевтическим средством, при этом Соединение 1 или фармацевтически приемлемая соль такового и второе терапевтическое средство модулируют различные аспекты заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, тем самым обеспечивая значительно большую общую пользу, чем введение любого терапевтического агента по отдельности.

ПРИМЕРЫ

Список сокращений

[00126] Используемые выше и во всем описании изобретения следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

ACN или MeCN ацетонитрил

Bn бензил

Boc или Boc трет-бутилкарбамат

t-Bu трет-бутил

Cy циклогексил

DCE дихлорэтан (ClCH₂CH₂Cl)

DCM дихлорметан (CH₂Cl₂)

DIPEA или DIEA диизопропилэтиламин

DMAP 4-(N,N-диметиламино)пиридин

DMF диметилформаид

DMA N,N-диметилацетамид

DMSO диметилсульфоксид

эквив. эквивалент(ы)

Et этил

Et₂O диэтиловый эфир

EtOH этанол

EtOAc этилацетат

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

Me метил

MeOH метанол

МС масс-спектрометрия

ЯМР ядерный магнитный резонанс

ОФ-ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой

ТЗР 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид

ТВМЕ метил-трет-бутиловый эфир

ТГФ трифторуксусная кислота

ТГФ тетрагидрофуран

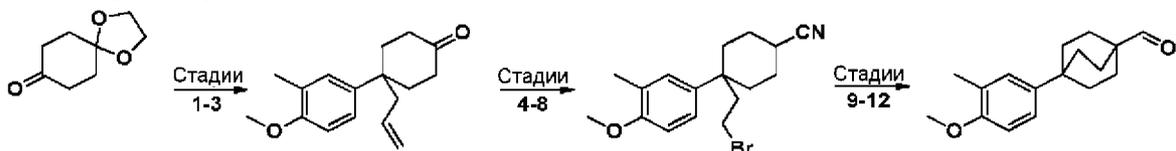
ТСХ тонкослойная хроматография

I. Химический синтез

[00127] Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Для синтетических преобразований, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи посуду. Выход не был оптимизирован. Время реакции является приблизительным и не оптимизировалось. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле, если не указано иное.

Пример 1: Получение 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида

(Промежуточное соединение 1)



Стадия 1: 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол

[00128] 3 партии запускали параллельно: *n*-BuLi (762 мл, 1,90 моль, 2,5 М в *n*-гексане) добавляли по каплям в течение 1 часа к раствору 4-бром-1-метокси-2-метилбензола (333 г, 1,66 моль) и сухого ТГФ (2 л) при -60°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч, затем по каплям в течение 45 мин добавляли раствор 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (284,53 г, 1,82 моль) и сухого

ТГФ (1 л). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч, а затем 3 порции выливали в насыщ. водный NH_4Cl (3 л). Эту смесь экстрагировали EtOAc (5 л \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем растирали в *n*-гексане (1,2 л) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали холодным *n*-гексаном (200 мл \times 2), а затем сушили в вакууме с получением 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (1100 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,30-7,20 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 4,02-3,87 (м, 4H), 3,78 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,68-1,60 (м, 2H), 1,48 (с, 1H).

Стадия 2: 8-аллил-8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан

[00129] 4 партии запускали параллельно: $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (376,95 г, 2,65 моль) добавляли к раствору 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ола (275 г, 0,99 моль), аллилтриметилсилана (180,62 г, 1,58 моль) и сухого DCM (3 л) при -65°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч, а затем 4 партии осторожно заливали в насыщ. водный NaHCO_3 (10 л). Эту смесь экстрагировали DCM (5 л \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 8-аллил-8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декана (1350 г) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,17-7,01 (м, 2H), 6,85-6,75 (м, 1H), 5,53-5,37 (м, 1H), 5,01-4,85 (м, 2H), 3,99-3,87 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,28-2,21 (м, 5H), 2,20-2,10 (м, 2H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,70-1,52 (м, 3H).

Стадия 3: 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанон

[00130] 3 партии проводили параллельно: добавляли воду (450 мл) и затем муравьиную кислоту (285,95 г, 5,95 моль) к раствору 8-аллил-8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (450 г) и ТГФ (1,8 л) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, давали остыть до комнатной температуры, а затем 3 порции выливали в насыщ. водный NaHCO_3 (3 л). Эту смесь экстрагировали EA (3 л \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым рассолом (3 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =1/0-50/1), получая 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанон (800 г, 69,3% за 2 стадии) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,16-7,06 (м, 2H), 6,80-6,73 (м, 1H), 5,48-5,30 (м, 1H), 4,96-4,79 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,48-2,35 (м, 2H), 2,32-2,05 (м, 9H), 1,89-1,77 (м, 2H).

Стадия 4: 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрил

[00131] Параллельно проводили 3 партии: *t*-BuOK (299,69 г, 2,67 моль) порциями добавляли в течение 1 ч (поддерживая внутреннюю температуру $< 5^{\circ}\text{C}$) к раствору 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанона (230 г, 890,25 ммоль), Tos-MIC (260,72 г, 1,34 моль) и DME (2 л) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 ч, а затем 3 порции выливали в насыщ. водный NH_4Cl (5 л). Смесь экстрагировали EtOAc (5 л \times 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =1/0-50/1) с получением 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (508 г, 70,6%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,13-6,99 (м, 2H), 6,83-6,75 (м, 1H), 5,51-5,31 (м, 1H), 5,03-4,85 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,38-2,02 (м, 7H), 1,98-1,79 (м, 2H), 1,78-1,56 (м, 3H), 1,54-1,40 (м, 1H).

Стадия 5: 4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрил

[00132] 3 партии проводили параллельно: NMO (242,66 г, 2,07 моль), а затем $\text{K}_2\text{OsO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7,63 г, 20,71 ммоль) добавляли в раствор 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (186 г, 690,47 ммоль), ацетона (2 л) и H_2O (250 мл) при 0°C . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. 3 партии были вылиты в насыщ. водный Na_2SO_3 (4 л), и смесь экстрагировали EtOAc (3 л \times 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (3 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =5/1-1/2) с получением 4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (600 г, 95,4%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,21-7,01 (м, 2H), 6,87-6,74 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,65-3,49 (м, 1H), 3,35-3,17 (м, 2H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,41-2,11 (м, 5H), 2,01-1,81 (м, 4H), 1,79-1,38 (м, 6H).

Стадия 6: 4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбонитрил

[00133] 3 партии проводили параллельно: NaIO_4 (169,20 г, 791,05 ммоль) порциями добавляли в течение 30 мин (поддерживая внутреннюю температуру $< 5^\circ\text{C}$) к раствору 4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (200 г, 659,21 ммоль), ТГФ (2 л) и H_2O (1 л) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем 3 порции выливали в воду (2 л). Смесь экстрагировали EtOAc (2 л \times 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбонитрила (510 г) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,43-9,22 (м, 1H), 7,20-6,99 (м, 2H), 6,87-6,71 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,63-2,48 (м, 2H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,33-2,13 (м, 4H), 2,02-1,71 (м, 5H), 1,71-1,57 (м, 2H).

Стадия 7: 4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрил

[00134] 3 партии проводили параллельно: NaBH_4 (35,55 г, 939,73 ммоль) добавляли к раствору 4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбонитрила (170 г) и ТГФ (1,7 л) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 3 ч, а затем 3 партии выливали в ледяную воду (3 л). Эту смесь экстрагировали EtOAc (1,5 л×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали с получением 4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (495 г) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,18-6,97 (м, 2H), 6,88-6,71 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 3H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 2H), 2,71-2,69 (м, 0,5H), 2,60-2,48 (м, 0,5H), 2,37-2,35 (м, 0,5H), 2,27-2,19 (м, 3H), 2,14-2,12 (м, 0,5H), H), 1,96-1,79 (м, 5H), 1,78-1,61 (м, 3H), 1,58-1,45 (м, 1H).

Стадия 8: 4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрил

[00135] Параллельно проводили 3 партии: раствор PPh₃ (316,62 г, 1,21 моль) и DCM (1 л) добавляли по каплям в течение 1 ч в раствор 4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (165 г), CBr₄ (300,24 г, 905,37 ммоль) и DCM (1,5 л) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, объединяли с двумя другими партиями и концентрировали. Неочищенный продукт растирали в МТВЕ (5 л) при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрованием, осадок промывали МТВЕ (500 мл×2), фильтрат концентрировали, а затем очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=30/1) с получением 4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (530 г, 80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,11-6,96 (м, 2H), 6,86-6,73 (м, 1H), 3,87-3,73 (м, 3H), 3,09-2,93 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 0,5H), 2,62-2,50 (м, 0,5H), 2,38-2,34 (м, 1H), 2,28-2,18 (м, 3H), 2,17-2,10 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,99-1,79 (м, 3H), 1,77-1,45 (м, 3H).

Стадия 9: 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил

[00136] 3 партии проводили параллельно: LDA (420 мл, 840 ммоль, 2 М в ТГФ) добавляли по каплям в течение 1 ч к раствору 4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (143 г, 425,26 ммоль), НМРА (381,03 г, 2,13 моль) и ТГФ (1430 мл) при -65°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -65°C в течение 3 ч, а затем 3 порции выливали в насыщ. водный NH₄Cl (5 л). Эту смесь экстрагировали EtOAc (3 л × 2). Объединенные органические слои промывали водой (3 л), промывали соляным раствором (3 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем растирали в растворе ЭА:гексан (1:30, 775 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали смесью ЭА:гексан (1:30, 150 мл) и сушили в вакууме с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила (240 г, 73%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,13-6,98 (м, 2H), 6,83-6,73 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,12-1,98 (м, 6H), 1,94-1,80 (м, 6H).

Стадия 10: 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид

[00137] 3 партии проводили параллельно: DIBAL-H (1 М PhMe, 830 мл, 830 ммоль) добавляли к раствору 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октана-1-карбонитрила (106 г, 415,11 ммоль) в DCM (1 л) при -65°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -

65°C в течение 1 ч, а затем 3 порции выливали в насыщ. водный тартрат NaК (3 л) и разбавляли DCM (1,5 л). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Органический слой отделяли, а водную фазу экстрагировали DCM (2 л × 2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (336 г) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,50-9,43 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 2H), 6,83-6,79 (м, 1H), 3,77-3,68 (м, 3H), 2,18-2,02 (м, 3H), 1,82-1,72 (м, 6H), 1,71-1,60 (м, 6H).

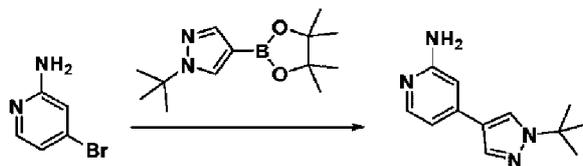
Стадия 11: Калий-гидрокси(4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфонат

[00138] 6 партий проводили параллельно: водный метабисульфит калия (2 М, 54 мл, 108 ммоль) добавляли в течение 10 мин к раствору 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (56 г) в ТГФ (300 мл) при 45°C. Смесь перемешивали в течение 3,5 ч при 45°C, давали остыть до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 6 партий фильтровали, осадок на фильтре промывали полиэтиленом (400 мл) и сушили в вакууме, получая калий-гидрокси(4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфонат (381 г, 81% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 7,12-6,97 (м, 2H), 6,88-6,71 (м, 1H), 4,51 (д, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,56 (д, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,88-1,56 (м, 12H).

Стадия 12: 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид

[00139] Параллельно проводили 6 партий: Насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (300 мл) добавляли к смеси гидрокси(4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфоната калия (63,5 г, 167,76 ммоль) и DCM (300 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем 6 порций выливали в смесь DCM (1500 мл) и H₂O (1500 мл). Органический слой отделяли, а водную фазу экстрагировали DCM (1500 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (240,3 г, 92%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,52-9,41 (м, 1H), 7,14-7,02 (м, 2H), 6,84-7,80 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,83-1,72 (м, 6H), 1,71-1,56 (м, 6H); ЖХ-МС: 259,1 [M+H]⁺.

Пример 2: Получение 4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин
(Промежуточное соединение 2)



[00140] 2-метилтетрагидрофуран (10 мл), Pd(dppf)Cl₂, а затем водн. K₂CO₃ (3 М, 10

мл, 30 ммоль) добавляли к 4-бромпиридин-2-амину (1,87 г, 10,8 ммоль) и 1-(трет-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолу (2,50 г, 10,0 ммоль) во флаконе на 40 мл. Реакционную смесь дегазировали с помощью 3 циклов вакуум/N₂, нагревали при 50°C в течение 21 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором тартрата NaK (25 мл), а затем промывали солевым раствором (25 мл). Водные слои повторно экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (25 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали, концентрировали и затем сушили в вакууме в течение 1 часа. Суспензию сырого материала и МТВЕ (25 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали МТВЕ (2×3 мл) и затем сушили в вакууме с получением 4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (1,15 г, 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,27 (с, 1H), 7,86-7,82 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,77 (с, 2H), 1,54 (с, 9H); ЖХ-МС: 217,1 [M+H]⁺.

Пример 3: Получение транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновой кислоты (Промежуточное соединение 3)



Стадия 1: транс-трет-бутилдиметилсилил 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилат

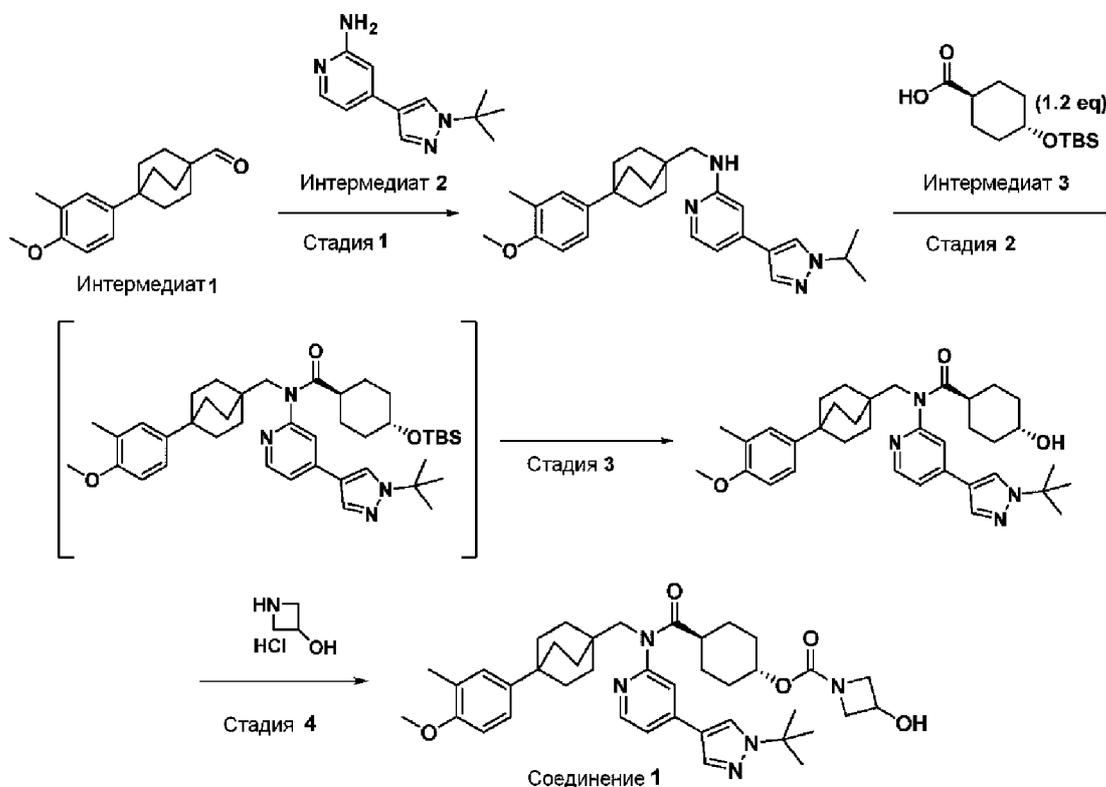
[00141] Трет-бутилдиметилсилилхлорид (31,47 г, 208,8 ммоль) добавляли к смеси транс-4-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (10,03 г, 69,57 ммоль), имидазола (18,96 г, 278,5 ммоль) и ДМФА (140 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота (реакция экзотермическая, до 32°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем разбавляли диэтиловым эфиром (300 мл). Органический слой промывали (2×300 мл 1 н. HCl, а затем 300 мл солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением транс-трет-бутилдиметилсилил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилата (31,5 г) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,61-3,53 (м, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,51-1,39 (м, 2H), 1,39-1,27 (м, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,26 (с, 6H), 0,06 (с, 6H).

Стадия 2: транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновая кислота

[00142] Карбонат калия (58,01 г, 419,7 ммоль) в H₂O (300 мл) добавляли к смеси транс-трет-бутилдиметилсилил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилата (31,5 г неочищенного, 69,6 ммоль), этанола, (1000 мл) и ТГФ (300 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали до тех пор,

пока не оставалось 300 мл, разбавляли солевым раствором (600 мл) и затем подкисляли до pH 2-3 с помощью 20% NaHSO₄ (550 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (800 мл). Органический слой промывали (800 мл солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и сушили в высоком вакууме (для удаления силиanolных побочных продуктов) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновой кислоты (17,3 г), 96% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,30 (уш с, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 4H), 1,41-1,29 (м, 2H), 1,28-1,16 (м, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

Пример 4: Получение 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата (Соединение 1)



Стадия 1: 4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин

[00143] Смесь Промежуточного соединения 1 (1,0 экв.) и Промежуточного соединения 2 (1,1 экв.) в метаноле (7,5 об.) и уксусной кислоте (0,33 экв.) нагревали при 55°C в течение по меньшей мере 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли комплекс 2-метилпиридинборана (1,0 экв.) в виде твердого вещества в течение по меньшей мере 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и добавляли воду (12,0 об.) в течение по меньшей мере 60 минут. Суспензию перемешивали не менее 2 часов. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой/метанолом (2:1) (2 x 1 об.), ТВМЕ (2x2 об.) и гептаном (2x2 об.) и сушили на роторном испарителе при 50°C. С с получением 4-(1-(трет-бутил)-

1H-пиразол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил) пиридин-2-амина.

Стадии 2 и 3: транс-N-(4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси)-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил) циклогексанкарбоксамид

[00144] К смеси 4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина (1,0 экв.) и Промежуточного соединения 3 (1,2 экв.) в дихлорметане (7,5 об.) и триэтилаmine (4,0 экв.) при 0°C добавляли раствор ТЗР в дихлорметане (2,0 экв.) в течение 0,5 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали не менее 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и добавляли воду двумя порциями (0,05 об. и 6,0 об.). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали не менее 2 часов. Органический слой собирали и промывали водой. Дихлорметановый растворитель заменяли 2-метилтетрагидрофураном (5,4 объема) в вакууме. К раствору добавляли метанол (2,4 объема) и воду (2 объема), а затем водный раствор HCl (32%) (1,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре не менее 2 часов. К смеси добавляли 9,5% водный раствор NaHCO₃ (4 об.). Органический слой собирали, промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и добавляли ТВМЕ (9 объемов). Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ТВМЕ и гептаном и сушили в вакууме при 60°C с получением транс-N-(4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид.

Стадия 4: 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат (Соединение 1)

[00145] К раствору транс-N-(4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил) циклогексанкарбоксамид в дихлорметане (8,0 объемов) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре не менее 3,5 часов. К этому раствору при комнатной температуре добавляли гидрохлорид 3-гидроксиазетидина (3,0 экв.), а затем iPr₂NEt (7,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре не менее 2,5 часов. Реакцию гасили 4,5% водным раствором NaHCO₃ (6,0 об.). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали один раз дихлорметаном (2,0 об.). Добавляли метанол (0,8 объема) и объединенные органические слои дважды промывали 20%-ным раствором NH₄Cl (4,0 об.) и дважды водой (4,0 об.). Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и растворитель дихлорметан заменяли этилацетатом (4 об.). Медленно добавляли гептан (4 объема). Неочищенный продукт собирали фильтрованием и промывали смесью этилацетат:гептан (1:1). Неочищенный продукт сушили в вакууме при 55°C. Неочищенный продукт очищали путем горячей взвеси в этилацетате (5 объемов) и собирали фильтрованием. Продукт промывали

этилацетатом и сушили в вакууме при 55°C с получением 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил) циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата (Соединение 1, Форма 1).

II. Характеристика форм

Пример 5: Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD)

Stoe Stadi P X-ray порошковый дифрактометр:

[00146] Stoe Stadi P, оснащенный детектором Mythen1K; излучение Cu-K α 1; условия стандартных измерений: трансмиссия; мощность трубки 40 кВ и 40 мА; изогнутый германиевый монохроматор; размер шага 0,02°2 θ , время шага 12 с или 48 с, диапазон сканирования 1,5-50,5°2 θ ; режим детектора: пошаговое сканирование; шаг детектора 1°2 θ ; стандартная подготовка образца: помещали образец от 10 до 20 мг между двумя ацетатными, майларовыми (Mylar) или каптоновыми (Kapton) пленками; Stoe держатель образца трансмиссии; образец вращался во время измерения.

[00147] XRPD-анализ Формы 1 Соединения 1 (**Фигура 1**) показал, что Форма 1 является кристаллической с характерными пиками при 7,4° 2-тета, 8,4° 2-тета, 14,6° 2-тета, 15,4° 2-тета, 16,8° 2-тета, 17,0° 2-тета, 17,3° 2-тета, 17,6° 2-тета, 18,9° 2-тета и 19,3° 2-тета.

[00148] XRPD-анализ Формы 2 соединения 1 (**Фигура 4**) показал, что форма 2 является кристаллической с характерными пиками при 8,5° 2-тета, 12,8° 2-тета, 13,4° 2-тета, 16,2° 2-тета, 17,0° 2-тета, 18,8° 2-тета, 19,5° 2-тета и 20,5° 2-тета.

[00149] XRPD-анализ Формы 3 Соединения 1 (**Фигура 7**) показал, что Форма 3 является кристаллической с характерными пиками при 7,5° 2-тета, 15,1° 2-тета, 16,6° 2-тета, 16,9° 2-тета, 17,2° 2-тета, 17,5° 2-тета и 18,7° 2-тета.

[00150] XRPD-анализ Формы 4 Соединения 1 (**Фигура 10**) показал, что Форма 4 является кристаллической с характерными пиками при 5,4° 2-тета, 8,9° 2-тета, 9,9° 2-тета, 14,8° 2-тета, 15,9° 2-тета, 16,2° 2-тета, 16,8° 2-тета, 17,5° 2-тета, 18,5° 2-тета и 20,1° 2-тета.

Пример 6: Термогравиметрический анализ (ТГА)

[00151] ТГА TG-FTIR выполняли на термомикровесах Netzsch Thermo-Microbalance TG 209, соединенными со спектрометром Bruker FT-IR Spectrometer IFS 28. Измерения проводились с алюминиевыми тиглями с микроотверстием в атмосфере азота и при скорости нагрева 10 °C/мин в диапазоне от 25°C до 300 °C.

[00152] ТГА Формы 1 Соединения 1 (**Фигура 2**) показал одну незначительную потерю массы воды на 0,14% от начала эксперимента до приблизительно 100°C. Наблюдалась вторая потеря массы на 0,43% в результате разложения образца (начинающаяся примерно при 260°C).

[00153] ТГА Формы 2 Соединения 1 (**Фигура 5**) показал одну незначительную потерю массы воды на 0,05% от начала эксперимента до приблизительно 100°C. Наблюдалась вторая потеря массы на 0,59% в результате разложения образца (начинающаяся примерно при 250°C).

[00154] ТГА **Формы 3 Соединения 1 (Фигура 8)** показала одну незначительную потерю массы на 0,59%, соответствующую ТВМЕ 0,42% в результате разложения образца (с началом примерно при 275°C).

[00155] ТГА **Формы 4 Соединения 1 (Фигура 11)** показал одну незначительную потерю массы воды на 0,36%, начиная примерно со 100°C. Наблюдалась вторая потеря массы на 0,91% в результате разложения образца (с началом примерно при 250°C).

Пример 7: Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[00156] ДСК Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили на приборе TA Instruments ДСК Q2000 с использованием герметичных золотых чашек для образцов или Tzero герметически закрытых алюминиевых чашек для образцов. Скорость нагрева составляла 10°C в минуту.

[00157] ДСК-анализ (**Фигура 3**) **Формы 1 Соединения 1** показал резкую эндотерму плавления с началом примерно при 213°C и пиком примерно при 215°C.

[00158] ДСК-анализ (**Фигура 6**) **Формы 2 Соединения 1** показал резкую эндотерму плавления с началом примерно при 212°C и пиком примерно при 214°C.

[00159] Анализ ДСК (**Фигура 9**) **Формы 3 Соединения 1** показал резкую эндотерму плавления с началом примерно при 214°C и пиком примерно при 216°C.

[00160] ДСК-анализ (**Фигура 12**) **Формы 4 Соединения 1** показал первую эндотерму примерно при 164°C и вторую эндотерму, с началом примерно при 209°C.

Пример 8: Динамическая сорбция паров (DVS)

[00161] Изотермы сорбции получали с использованием анализатора сорбции влаги SMS DVS Intrinsic, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control v1.0.1.2 (или v1.0.1.3). Температуру образца поддерживали на уровне 25°C с помощью средств управления прибора. Влажность регулировали смешиванием потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность (RH) измеряли калиброванным зондом Rotronic (динамический диапазон 1,0-100% ОВ), расположенным рядом с образцом. Изменение веса образца в зависимости от % относительной влажности (релаксация массы) постоянно контролировалось микровесами (точность ±0,005 мг).

[00162] DVS-анализ **Формы 1 Соединения 1 (Фигура 13)** показал, что материал был лишь слегка гигроскопичным при содержании воды 1,2% при относительной влажности 95%. Образцы после DVS не показали существенных изменений в картине XRPD.

[00163] DVS-анализ **Формы 2 Соединения 1 (Фигура 14)** показал, что материал был лишь слегка гигроскопичным при содержании воды 1,0% при относительной влажности 95%. Образцы после DVS не показали существенных изменений в картине XRPD.

[00164] DVS-анализ **Формы 3 Соединения 1 (Фигура 15)** показал, что материал был лишь слегка гигроскопичным при содержании воды 1,2% при относительной влажности 95%. Образцы после DVS не показали существенных изменений в картине

XRPD.

[00165] DVS-анализ Формы 4 соединения 1 (**Фигура 16**) показал, что материал был лишь слегка гигроскопичным при содержании воды 1,9% при относительной влажности 95%. Образцы после DVS не показали существенных изменений в картине XRPD.

III. Эксперименты по кристаллизации

Пример 9: Эксперименты по равновесию суспензии

[00166] В первой серии экспериментов аморфное Соединение 1 суспендировали либо в ацетонитриле, этаноле, метаноле, 2-пропанол, этилацетате, этаноле/гептане (1:1 об/об), ацетоне или ацетонитриле/воде (1:2 об./об.) при комнатной температуре. Твердое вещество из каждой суспензии собирали фильтрованием и сушили на воздухе при комнатной температуре. Затем твердое вещество сушили в вакууме (около 20 мбар, 80°C, в течение ночи). Твердое вещество из каждой суспензии давало кристаллическое Соединение 1, Форма 1.

[00167] В другом эксперименте аморфное Соединение 1 (1,0 г) растворяли в 5,0 мл этилацетата/воды (97:3 по объему) при комнатной температуре и нагревали до 50 °C. Раствор перемешивали при 50°C и проводили затравку Соединением 1, Форма 2 (6 мг). Суспензию охлаждали до комнатной температуры с последующим центрифугированием на фильтре, воздушной сушкой при комнатной температуре и сушкой в вакууме при 80°C с получением кристаллического Соединения 1, Форма 2.

[00168] В другом эксперименте аморфное Соединение 1 суспендировали в ТВМЕ при комнатной температуре. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе при комнатной температуре. Затем твердое вещество сушили в вакууме при 80°C, получая кристаллическое Соединение 1, Форма 3.

[00169] В другом эксперименте аморфное Соединение 1 суспендировали в ТВМЕ при комнатной температуре. В суспензию вносили затравку Соединения 1, Форма 3, с последующим уравниванием суспензии в течение 2 часов. Затем суспензию перемешивали в течение четырех дней. Твердое вещество собирали фильтрованием, сушили на воздухе при комнатной температуре, а затем сушили в вакууме при 80°C с получением кристаллического Соединения 1, Форма 4.

IV. FXR активность Соединения 1

Пример 10: Анализ FXR in vitro (ТК)

Высев

[00170] CV-1 высевали при плотности 2000000 клеток в колбе T175 с DMEM+10% FBS (очищенный дважды активированным углем) и инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Трансфекция

[00171] Через 18 часов инкубации среду в колбе T175 заменяли свежей DMEM+10% сыворотка (очищенная активированным углем). В полипропиленовой пробирке 2500 мкл OptiMEM (Life Technologies, Cat # 31985-062) объединяли с hFXR, hRXR, ТК-ECRE-luc и pCMX-YFP экспрессионными плазмидами. Затем пробирку быстро

встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реагент для трансфекции (X-tremeGENE HP from Roche, Cat # 06 366 236 001) добавляли к смеси OptiMEM/плазмида, перемешивали встряхиванием и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. После инкубации к клеткам в колбе T175 добавляли комплекс, состоящий из смеси реагента для трансфекции, и клетки инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Добавление соединения 1

[00172] Соединение 1 серийно разводили в DMSO и добавляли к трансфицированным клеткам CV-1. Затем клетки инкубировали в течение 18 часов. На следующий день клетки лизировали и исследовали на люминесценцию. Соединение 1 ТК hFXR: EC₅₀ ≤ 0,01 мкМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такового.

2. Кристаллическая форма по п.1, где 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат представляет собой свободное основание.

3. Кристаллическая форма по п.2, где кристаллическая форма 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата представляет собой Форму 1, обладающую по меньшей мере одним из следующих свойств:

(а) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 1**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при 7,4° 2-тета, 8,4° 2-тета, 14,6° 2-тета, 15,4° 2-тета, 16,8° 2-тета, 17,0° 2-тета, 17,3° 2-тета, 17,6° 2-тета, 18,9° 2-тета и 19,3° 2-тета;

(с) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 2**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 3**;

(е) термограмма ДСК имеет эндотерму, начинающуюся примерно при 213°С; или

(f) комбинации таковых.

4. Кристаллическая форма по п.3, где кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу, такую же, как показано на **Фигуре 1**.

5. Кристаллическая форма по п.3, где кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при 7,4° 2-тета, 8,4° 2-тета, 14,6° 2-тета, 15,4° 2-тета, 16,8° 2-тета, 17,0° 2-тета, 17,3° 2-тета, 17,6° 2-тета, 18,9° 2-тета и 19,3° 2-тета.

6. Кристаллическая форма по п.3, где кристаллическая форма имеет термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичный анализу, представленному на **Фигуре 2**.

7. Кристаллическая форма по п.3, где кристаллическая форма имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную показанной на **Фигуре 3**.

8. Кристаллическая форма по п.3, где кристаллическая форма имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 213°С.

9. Кристаллическая форма по п.3, где кристаллическая форма характеризуется свойствами (а), (b), (с), (d) и (е).

10. Кристаллическая форма по любому из пп.3-9, где кристаллическую форму

получают из ацетонитрила, этанола, метанола, 2-пропанола, этилацетата, этанола/гептана (1:1 по объему), ацетона или ацетонитрила/воды (1:2 по объему).

11. Кристаллическая форма по любому из пп.3-10, где кристаллическая форма является несольватированной.

12. Кристаллическая форма по любому из пп.3-11, где кристаллическая форма является безводной.

13. Кристаллическая форма по п.2, где кристаллическая форма 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))-(4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метилкарбамоилциклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата представляет собой Форму 2, обладающую по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 4**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при $8,5^\circ$ 2-тета, $12,8^\circ$ 2-тета, $13,4^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $17,0^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета, $19,5^\circ$ 2-тета и $20,5^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 5**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 6**;

(e) термограмма ДСК имеет эндотерму, начинающуюся примерно при 212°C ; или

(f) комбинацию таковых.

14. Кристаллическая форма по п.13, где кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу, такую же, как показано на **Фигуре 4**.

15. Кристаллическая форма по п.13, где кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при $8,5^\circ$ 2-тета, $12,8^\circ$ 2-тета, $13,4^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $17,0^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета, $19,5^\circ$ 2-тета и $20,5^\circ$ 2-тета.

16. Кристаллическая форма по п.13, где кристаллическая форма имеет термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичный анализу, представленному на **Фигуре 5**.

17. Кристаллическая форма по п.13, где кристаллическая форма имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную показанной на **Фигуре 6**.

18. Кристаллическая форма по п.13, где кристаллическая форма имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 212°C .

19. Кристаллическая форма по п.13, где кристаллическая форма характеризуется свойствами (a), (b), (c), (d) и (e).

20. Кристаллическая форма по любому из пп.13-19, где кристаллическую форму получают из смеси этилацетат/вода (97:3 по объему).

21. Кристаллическая форма по любому из пп.13-19, где кристаллическую форму

получают из ацетонитрила.

22. Кристаллическая форма по любому из пп.13-19, где кристаллическую форму получают из ацетона.

23. Кристаллическая форма по любому из пп.13-22, где кристаллическая форма является несольватированной.

24. Кристаллическая форма по любому из пп.13-23, где кристаллическая форма является безводной.

25. Кристаллическая форма по п.2, где кристаллическая форма 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата представляет собой Форму 3, обладающую по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 7**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при $7,5^\circ$ 2-тета, $15,1^\circ$ 2-тета, $16,6^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $17,2^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета и $18,7^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 8**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 9**;

(e) термограмма ДСК имеет эндотерму, начинающуюся примерно при 214°C ; или

(f) комбинацию таковых.

26. Кристаллическая форма по п.25, где кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу, такую же, как показано на **Фигуре 7**.

27. Кристаллическая форма по п.25, где кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характерными пиками при $7,5^\circ$ 2-тета, $15,1^\circ$ 2-тета, $16,6^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $17,2^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета и $18,7^\circ$ 2-тета.

28. Кристаллическая форма по п.25, где кристаллическая форма имеет термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичный анализу, представленному на **Фигуре 8**.

29. Кристаллическая форма по п.25, где кристаллическая форма имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную показанной на **Фигуре 9**.

30. Кристаллическая форма по п.25, где кристаллическая форма имеет термограмму ДСК с эндотермой, начинающейся примерно при 214°C .

31. Кристаллическая форма по п. 25, где кристаллическая форма характеризуется свойствами (a), (b), (c), (d) и (e).

32. Кристаллическая форма по любому из пп.25-31, где кристаллическую форму получают из метил-трет-бутилового эфира (ТВМЕ).

33. Кристаллическая форма по любому из пп.25-32, где кристаллическая форма является несольватированной.

34. Кристаллическая форма по любому из пп.25-33, где кристаллическая форма является безводной.

35. Кристаллическая форма по п.2, где кристаллическая форма 4-((4-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))-(4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метилкарбамоилциклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата представляет собой Форму 4, обладающую по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такая же, как показана на **Фигуре 10**;

(b) дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при $5,4^\circ$ 2-тета, $8,9^\circ$ 2-тета, $9,9^\circ$ 2-тета, $14,8^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $16,8^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета и $20,1^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичен анализу, представленному на **Фигуре 11**;

(d) термограмма ДСК, по существу аналогична показанной на **Фигуре 12**;

(e) термограмма ДСК имеет первую эндотерму, начинающуюся примерно при 164°C , и вторую эндотерму, начинающуюся примерно при 209°C ; или же

(f) комбинации таковых.

36. Кристаллическая форма по п.35, где кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу, такую же, как показано на **Фигуре 10**.

37. Кристаллическая форма по п.35, где кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) имеет характерные пики при $5,4^\circ$ 2-тета, $8,9^\circ$ 2-тета, $9,9^\circ$ 2-тета, $14,8^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $16,2^\circ$ 2-тета, $16,8^\circ$ 2-тета, $17,5^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета и $20,1^\circ$ 2-тета.

38. Кристаллическая форма по п.35, где кристаллическая форма имеет термогравиметрический анализ (ТГА), по существу аналогичный анализу, представленному на **Фигуре 11**.

39. Кристаллическая форма по п.35, где кристаллическая форма имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную показанной на **Фигуре 12**.

40. Кристаллическая форма по п.35, где кристаллическая форма имеет термограмму ДСК с первой эндотермой, начинающейся примерно при 164°C , и второй эндотермой, начинающейся примерно при 209°C .

41. Кристаллическая форма по п.35, где кристаллическая форма характеризуется свойствами (a), (b), (c), (d) и (e).

42. Кристаллическая форма по любому из пп.35-41, где кристаллическая форма является несольватированной.

43. Кристаллическая форма по любому из пп.35-42, где кристаллическая форма

является безводной.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.1-43, или фармацевтически приемлемую соль или сольват таковой, и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов.

45. Кристаллическая форма по любому из пп.1-43 для применения в медицине.

46. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния печени у млекопитающего, включающий введение млекопитающему кристаллической формы по любому из пп.1-43.

47. Способ по п.46, где заболевание или состояние печени представляет собой алкогольное или неалкогольное заболевание или состояние печени.

48. Способ по п.46, где заболевание или состояние печени представляет собой первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, холестаза, неалкогольный стеатогепатит (HASH) или неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD).

49. Способ по п.47, где алкогольное заболевание или состояние печени представляет собой жировой гепатоз (стеатоз), цирроз или алкогольный гепатит.

50. Способ по п.47, где неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (HASH) или неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD).

51. Способ по п.47, где неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (HASH).

52. Способ по п.47, где неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (HASH) и сопровождается фиброзом печени.

53. Способ по п.47, где неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (HASH) без фиброза печени.

54. Способ по п.47, где неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой внутрипеченочный холестаза или внепеченочный холестаза.

55. Способ по п.47, где заболевание или состояние печени представляет собой стеатогепатит, холангит, жировую болезнь печени, холестаза, цирроз, фиброзное заболевание печени, воспаление печени, атрезию желчевыводящих путей, синдром Алажиля, IFALD (заболевание печени, связанное с кишечной недостаточностью), парентеральное заболевание печени, связанное с питанием (PNALD), гепатит, гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному или комбинацию таковых.

56. Способ по п.55, где холестаза представляет собой внутрипеченочный холестаза беременных или прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза (PFIC).

57. Способ лечения или профилактики фиброза печени у млекопитающего, включающий введение млекопитающему кристаллической формы по любому из пп. 1-43.

58. Способ по п.57, где у млекопитающего диагностирован вирус гепатита С

(HBC), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), цирроз печени, болезнь Вильсона, вирус гепатита В (HBV), ВИЧ-ассоциированный стеатогепатит и цирроз, хронический вирусный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), первичный билиарный цирроз (PBC) или билиарный цирроз.

59. Способ по п.57, где у млекопитающего диагностирован неалкогольный стеатогепатит (NASH).

60. Способ лечения или профилактики воспаления печени у млекопитающего, включающий введение млекопитающему кристаллической формы по любому из пп.1-43.

61. Способ по п.60, где у млекопитающего диагностирован вирус гепатита С (HBC), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), цирроз печени, болезнь Вильсона, вирус гепатита В (HBV), ВИЧ-ассоциированный стеатогепатит и цирроз, хронический вирусный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), первичный билиарный цирроз (PBC) или билиарный цирроз.

62. Способ по п.60, где у млекопитающего диагностирован неалкогольный стеатогепатит (NASH).

63. Способ по п.60, где воспаление печени связано с воспалением в желудочно-кишечном тракте.

64. Способ по п.60, где у млекопитающего диагностировано воспалительное заболевание кишечника.

65. Способ лечения или профилактики желудочно-кишечного заболевания или состояния у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по любому из пп.1-43 или фармацевтически приемлемой соли или сольвата такового.

66. Способ по п.65, где желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой некротизирующий энтероколит, гастрит, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, гастроэнтерит, радиационно-индуцированный энтерит, псевдомембранозный колит, индуцированный химиотерапией энтерит, желудочно-пищеводный рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, неязвенную диспепсию (NUD), глютеновую болезнь, глютеновую болезнь кишечника, послеоперационное воспаление, канцерогенез желудка, реакцию «трансплантат против хозяина» или любую комбинацию таковых.

67. Способ по п.65, где желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D), синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), IBS без субтипа (IBS-U), или желчную диарею (BAD).

68. Способ лечения или профилактики заболевания или патологического состояния у млекопитающего, которому было бы полезно лечение агонистом FXR, включающий введение млекопитающему кристаллической формы по любому из пп.1-43.

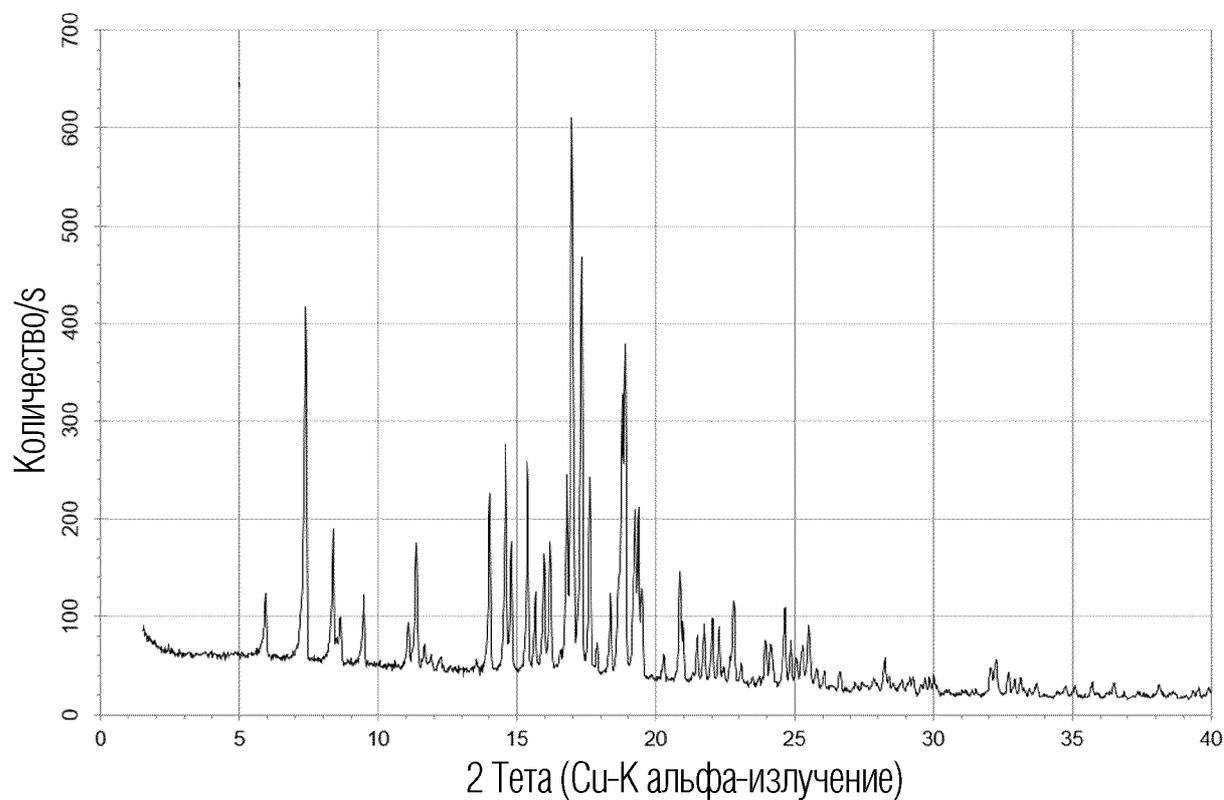
69. Способ по любому из пп.46-68, дополнительно включающий введение по

меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства в дополнение к кристаллической форме по любому из пп.1-43.

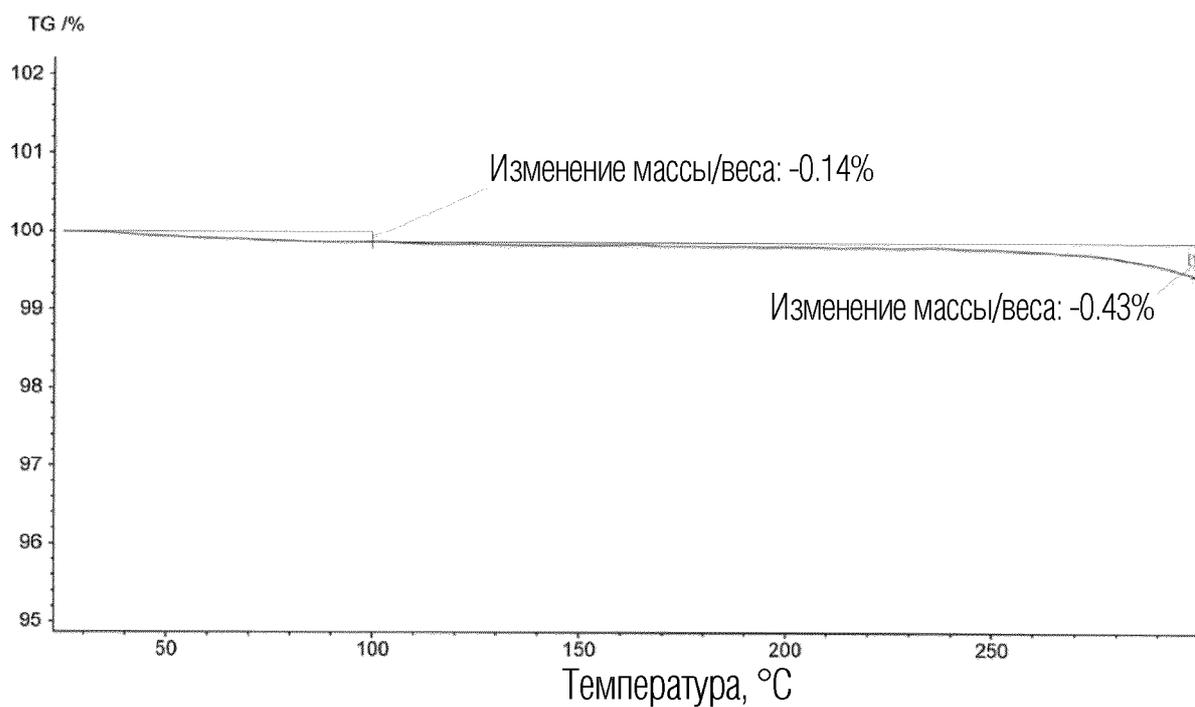
По доверенности

1/8

ФИГ. 1

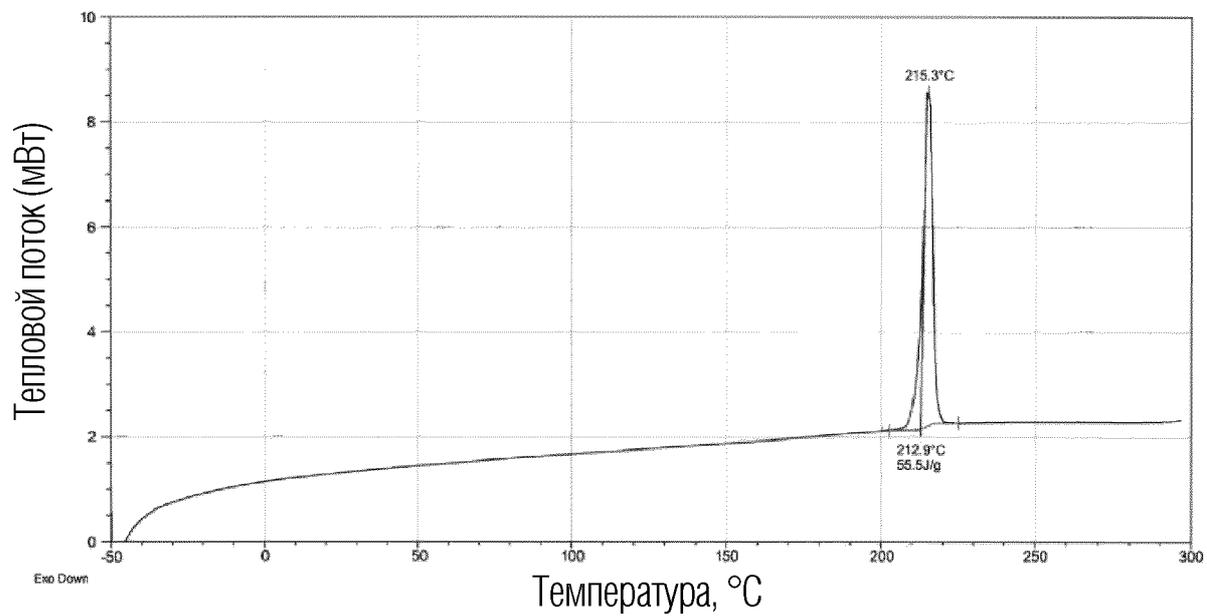


ФИГ. 2

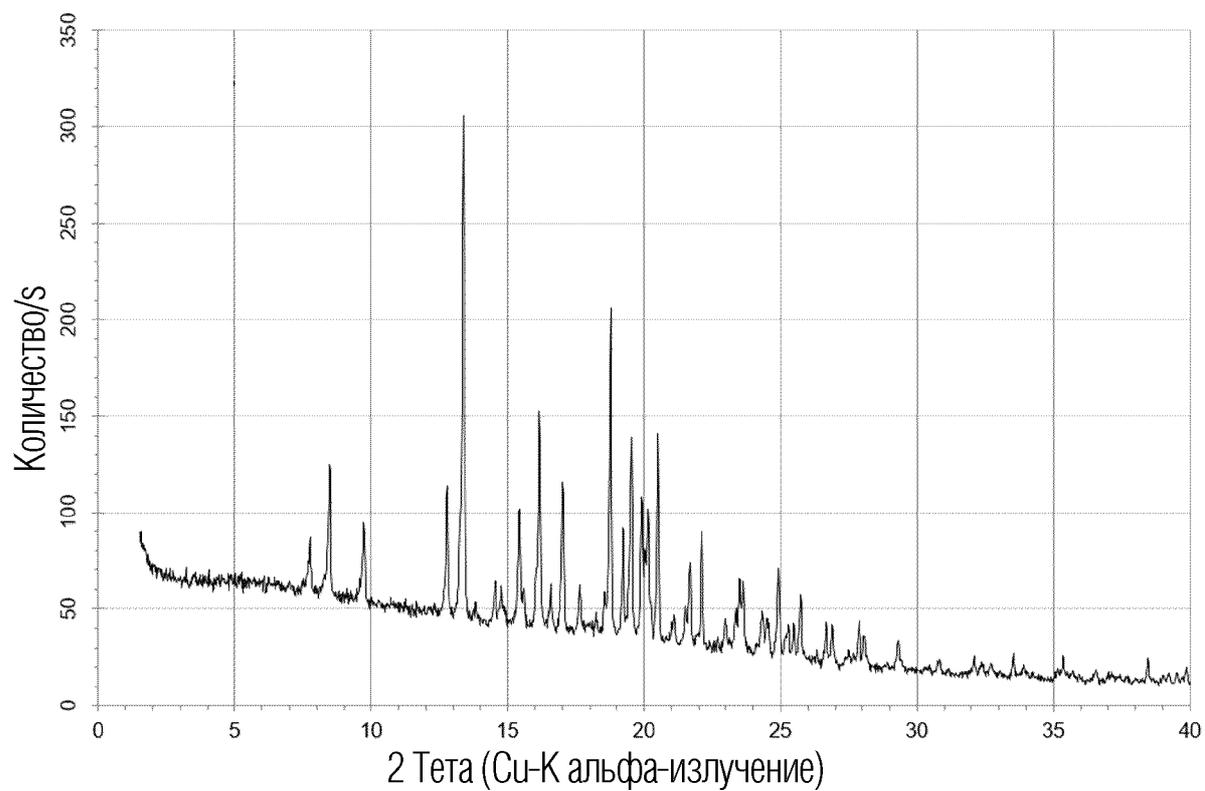


2/8

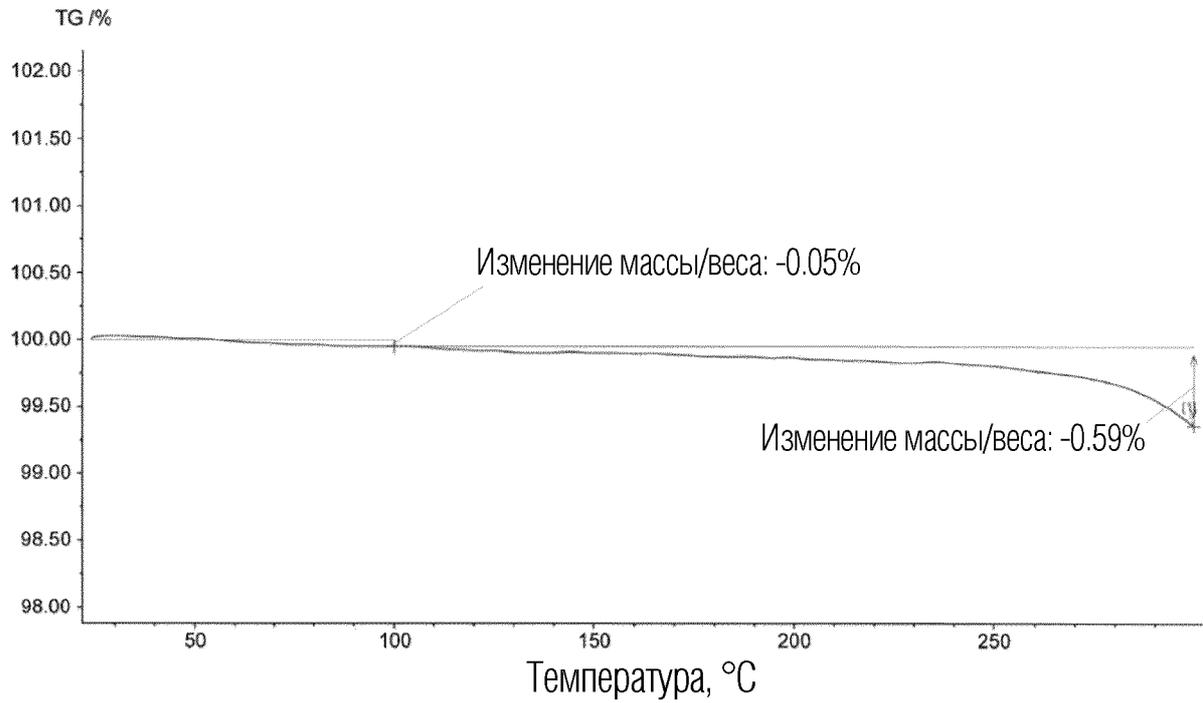
ФИГ. 3



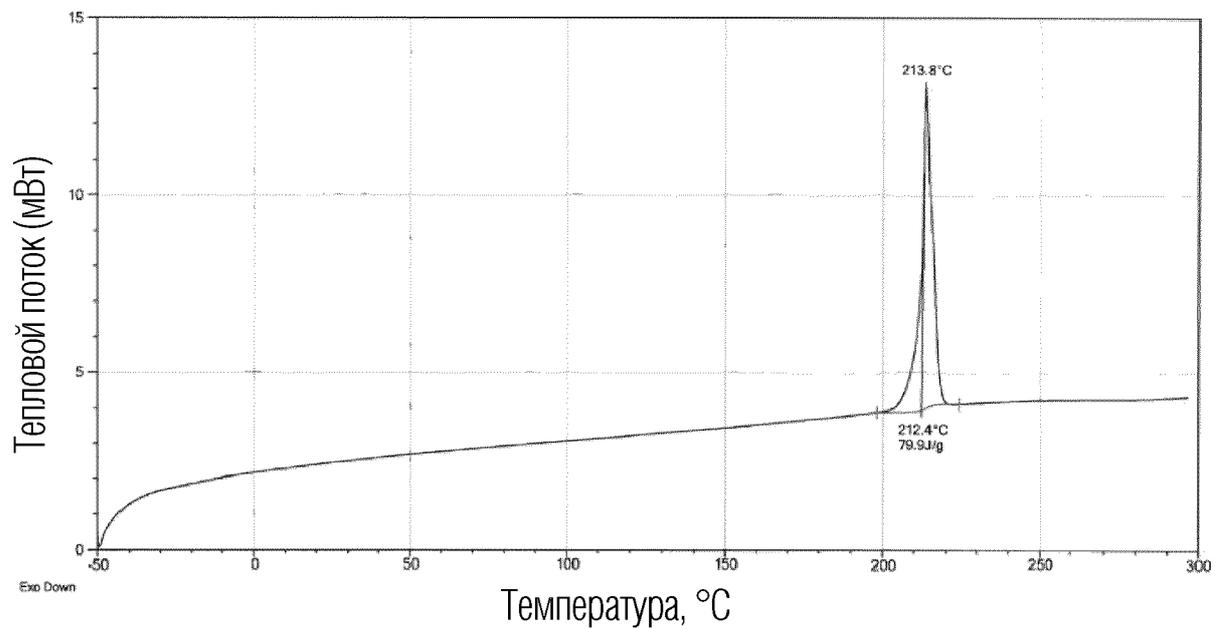
ФИГ. 4



3/8
ФИГ. 5

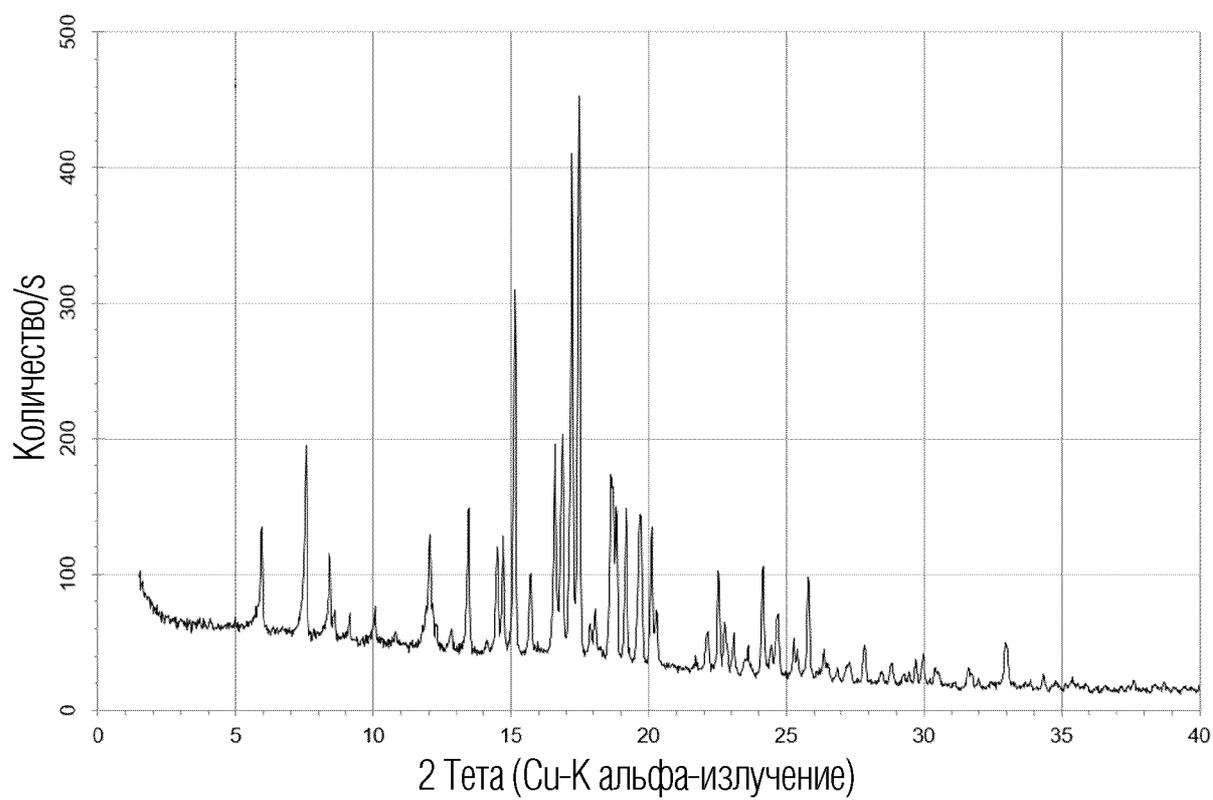


ФИГ. 6

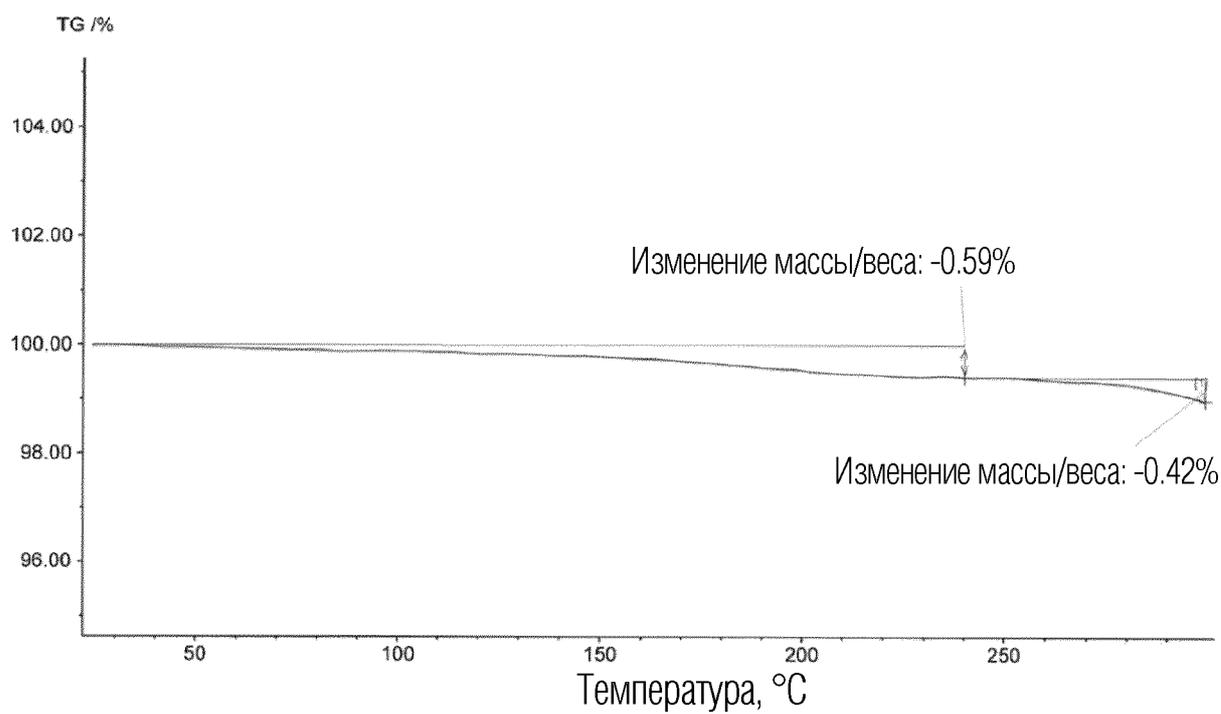


4/8

ФИГ. 7

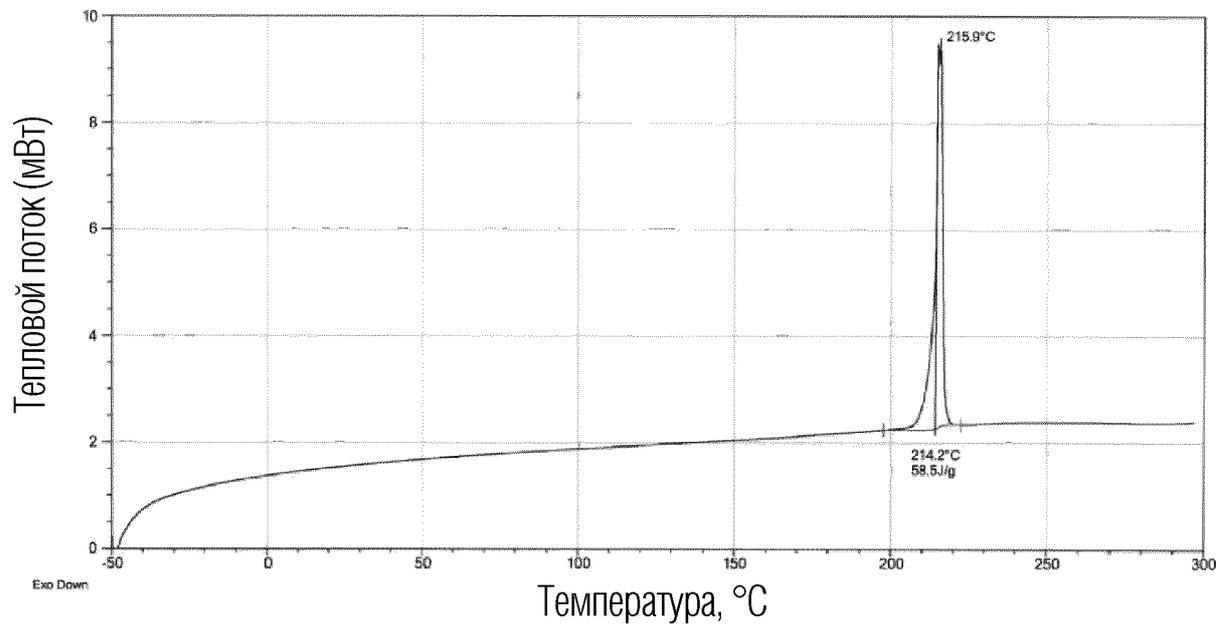


ФИГ. 8

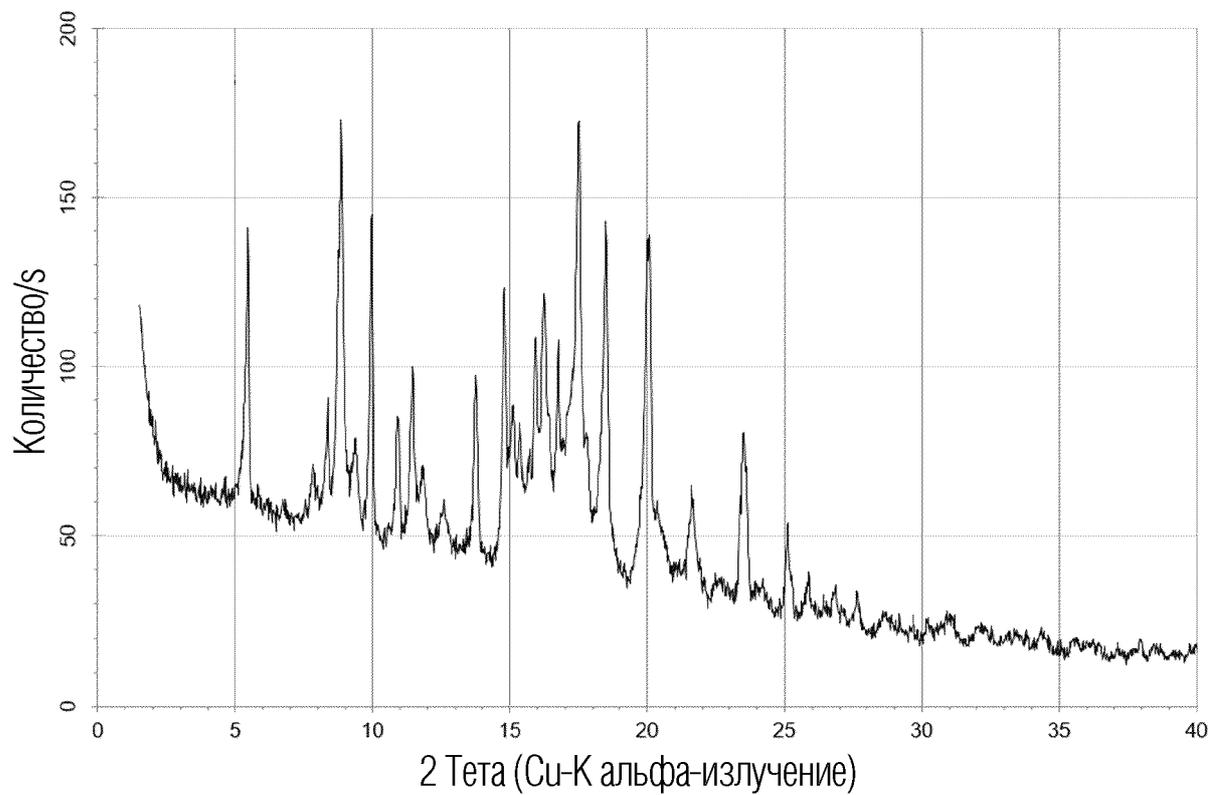


5/8

ФИГ. 9

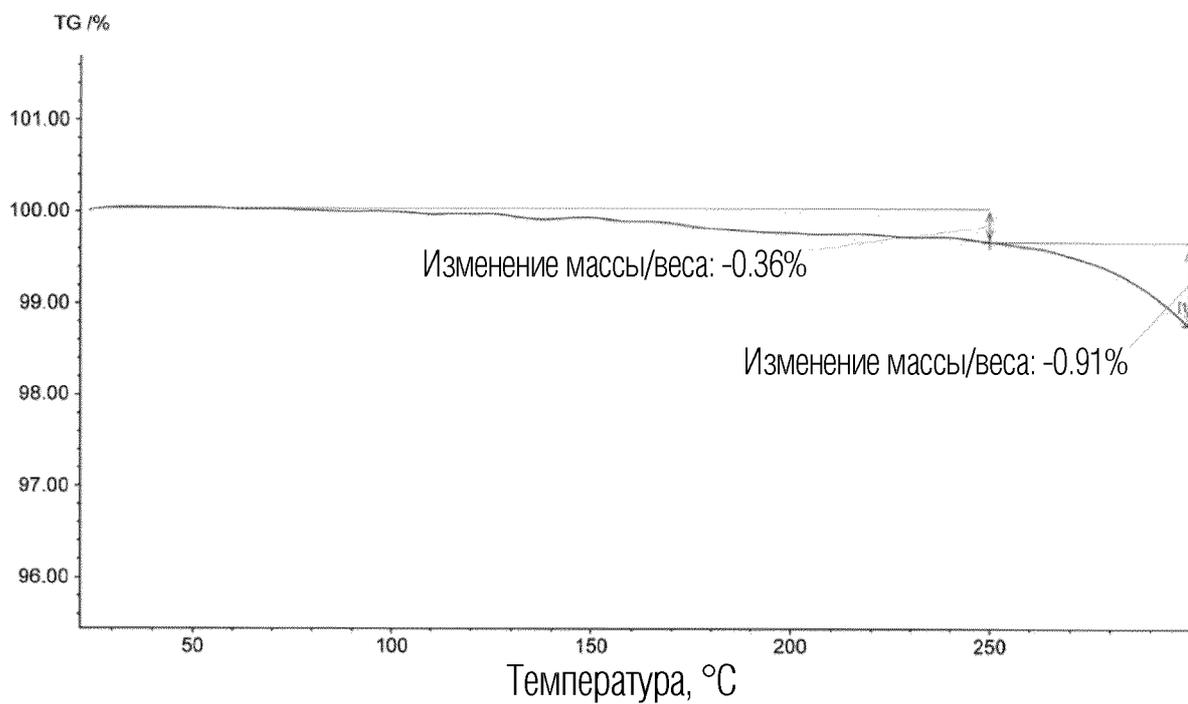


ФИГ. 10

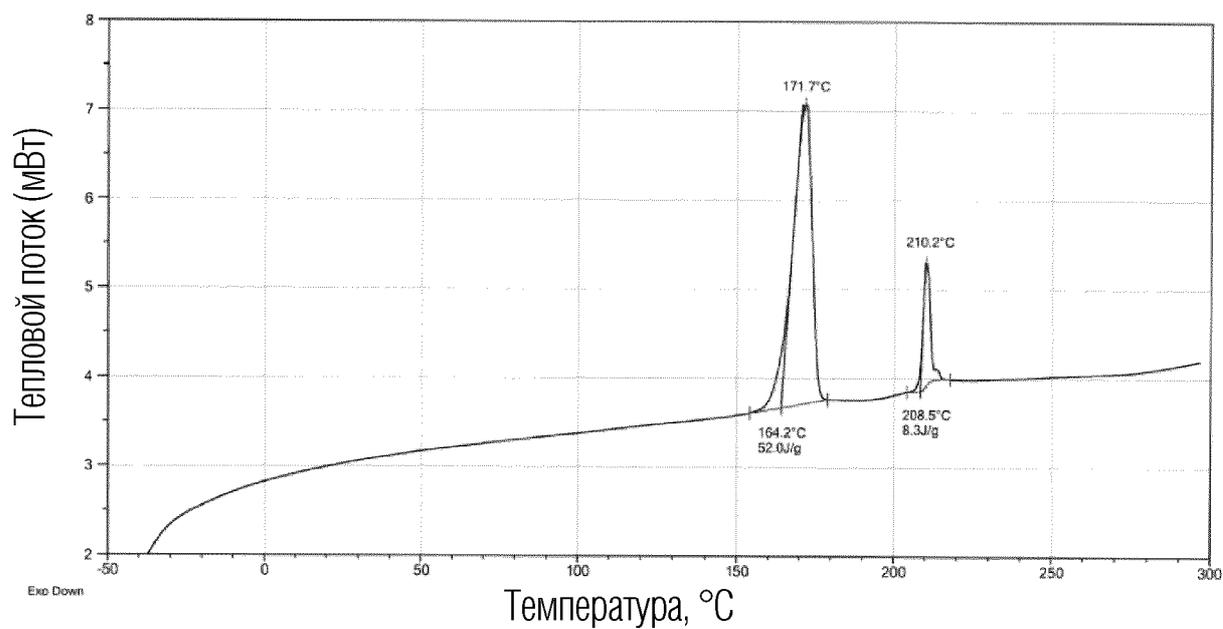


6/8

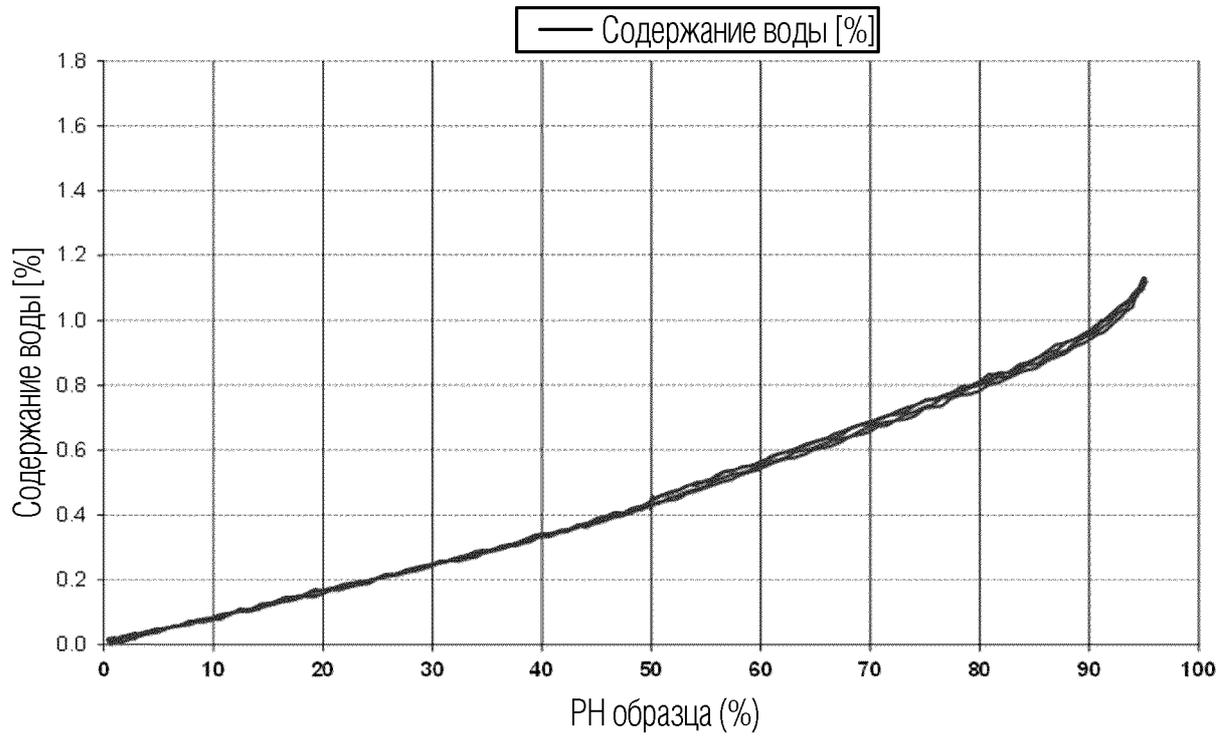
ФИГ. 11



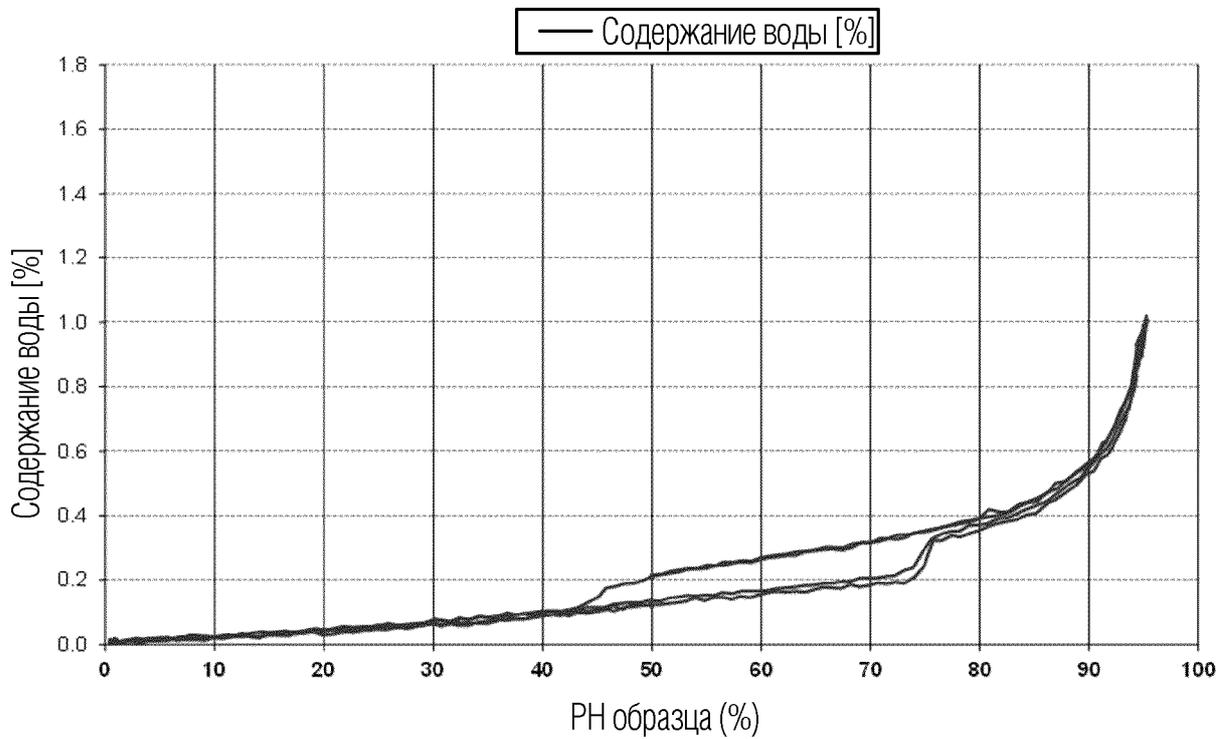
ФИГ. 12



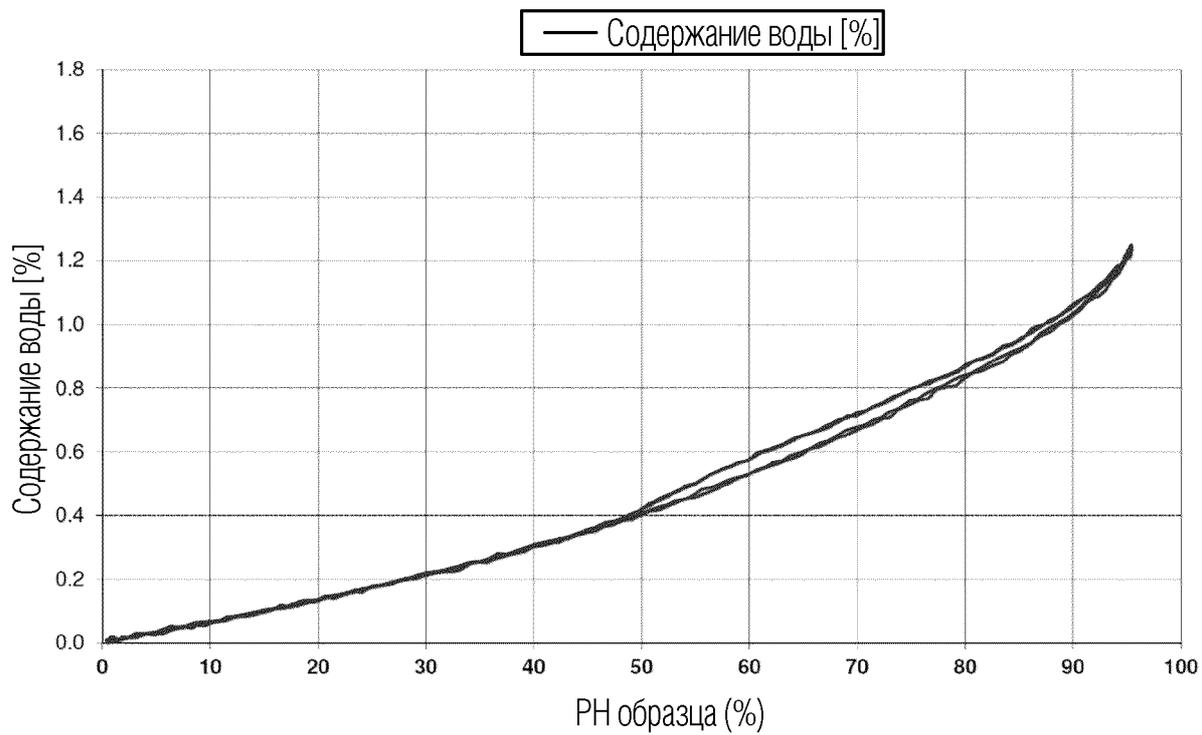
ФИГ. 13



ФИГ. 14



ФИГ. 15



ФИГ. 16

