

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390398** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.17

(51) Int. Cl. *C07D 295/03* (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.07.20

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ АГОНИСТ PPAR-ДЕЛЬТА**

(31) 63/055,235; 63/118,431

(32) 2020.07.22; 2020.11.25

(33) US

(86) PCT/US2021/042412

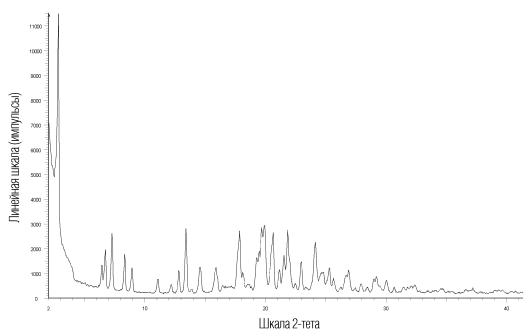
(87) WO 2022/020376 2022.01.27

(71) Заявитель:
РЕНЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Дель Рио Ганседо Сьюсана, Сулейман
Осама, Шарп Эмма, Бейло Кристина,
Ли Рейчел (GB), Макрей Джули,
Фидер Нил (US)**

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

(57) В настоящем изобретении описан кристаллический (Е)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетат натрия, применение такого кристаллического вещества для получения фармацевтических композиций для лечения заболеваний или патологических состояний, для которых благоприятно введение соединения-агониста PPAR δ .



A1

202390398

202390398

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577133EA/23

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ АГОНИСТ PPAR-ДЕЛЬТА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки U.S. № 63/118431, поданной 25 ноября 2020 г., и предварительной заявки U.S. № 63/055235, поданной 22 июля 2020 г., каждая из которых во всей своей полноте включена в настоящее изобретение посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] В настоящем изобретении описаны кристаллические формы соединения-агониста активированного рецептора пролифератора пероксисом дельта (PPAR δ), а также содержащие его фармацевтические композиции и способы их применения для лечения заболеваний или патологических состояний, для которых благоприятно лечение соединением-агонистом PPAR δ .

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] PPAR δ , представитель надсемейства ядерных регуляторов активируемых лигандом регуляторов транскрипции, экспрессируется во всем организме. Агонисты PPAR δ индуцируют гены, связанные с окислением жирных кислот и биогенезом митохондрий. PPAR δ также обладает противовоспалительной способностью.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение относится к разным твердофазным формам агониста PPAR δ (E)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетата натрия. Такие формы (E)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетата натрия применимы для модулирования активности PPAR δ у млекопитающих, для которых благоприятна такая активность.

[0005] В настоящем изобретении описан кристаллический (E)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетат натрия (соединение II).

[0006] В некоторых вариантах осуществления соединение II является кристаллической формой 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 отличается тем, что обладает:

- (a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 1;
- (b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно 2,8° 2-тета, примерно 7,2° 2-тета, примерно 13,4° 2-тета, примерно 17,8° 2-тета, примерно 19,7° 2-тета, примерно 19,9° 2-тета и примерно 20,6° 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;
- (c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 2;
- (d) термограммой DSC с эндотермой, обладающей началом примерно при 179,5°C и пиком примерно при 181,6°C;
- (e) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 3;

(f) термограммой TGA с равной 0,1% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 60°C и началом разложения примерно при 250°C;

(g) спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 4;

(h) спектром FTIR с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} ;

(i) спектром комбинационного рассеяния, по существу таким, как приведенный на фиг. 5;

(j) спектром комбинационного рассеяния с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 126 см^{-1} , примерно 810 см^{-1} , примерно 1158 см^{-1} , примерно 1238 см^{-1} , примерно 1604 см^{-1} и примерно 1629 см^{-1} ;

(k) параметрами элементарной ячейки при 100 K, по существу равными следующим:

Кристаллографическая система	Моноклинная
Пространственная группа	P2/c
a (Å)	31,581(3)
b (Å)	6,1180(4)
c (Å)	27,2046(18)
α °	90
β °	94,447(7)
γ °	90
V (Å ³)	5240,4(7)
Z	8
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,363
Коэффициент поглощения (мм ⁻¹)	0,937
F(000)	2256

или

(l) их комбинациями.

[0007] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является несольватированным.

[0008] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является сольватом. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является сольватом с ацетоном, сольватом с 1-пропанолом, сольватом с 2-метилтетрагидрофураном, сольватом с метилизобутилкетон, сольватом с 1,4-диоксаном, сольватом с хлороформом, сольватом с тетрагидрофураном или сольватом с дихлорметаном.

[0009] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является гидратом. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, кристаллический гидрат является кристаллической формой 2 соединения II.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II отличается тем, что обладает:

- (a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 6;
 - (b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $4,5^\circ$ 2-тета, примерно $13,8^\circ$ 2-тета, примерно $17,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,0^\circ$ 2-тета, примерно $19,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета, примерно $20,5^\circ$ 2-тета и примерно $23,0^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;
 - (c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 7;
 - (d) термограммой DSC с шестью эндотермическими событиями, обладающими:
 - i. началом примерно при $44,1^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $72,4^\circ\text{C}$;
 - ii. пиком примерно при $92,4^\circ\text{C}$;
 - iii. началом примерно при $107,0^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $118,5^\circ\text{C}$;
 - iv. началом примерно при $127,6^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $130,0^\circ\text{C}$;
 - v. началом примерно при $146,9^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $149,9^\circ\text{C}$; и
 - vi. началом примерно при $179,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $181,1^\circ\text{C}$;
 - (e) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 8;
 - (f) термограммой TGA с равной $17,2\%$ мас./мас. потерей при температуре от 25 до 145°C и началом разложения примерно при 275°C ;
 - (g) обратимым поглощением воды ($\sim 25\%$ мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH);
 - (h) неизменной XRPD после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C ;
 - (i) неизменной XRPD после хранения при 97% RH и 25°C в течение 7 дней;
 - (j) неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней;
- или
- (k) их комбинациями.

[0010] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является сольватом с 2-метилтетрагидрофураном. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, кристаллический 2-метилтетрагидрофуран сольват является кристаллической формой 3 соединения II. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II отличается тем, что обладает:

- (a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 9;
- (b) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 10;
- (c) термограммой DSC с тремя эндотермическими событиями, обладающими:
 - i. началом примерно при $58,7^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $73,2^\circ\text{C}$;
 - ii. началом примерно при $114,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $136,2^\circ\text{C}$; и
 - iii. началом примерно при $172,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $178,6^\circ\text{C}$;
- (d) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 11;
- (e) термограммой TGA с равной $2,3\%$ мас./мас. потерей при температуре от 25 до 82°C , дополнительно равной $3,8\%$ мас./мас. потерей при температуре от 82°C до 155°C и началом разложения примерно при 275°C ;

(f) обратимым поглощением воды (~9,0% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH);

(g) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C;

(h) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней;

или

(i) их комбинациями.

[0011] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является сольватом с тетрагидрофураном. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, кристаллический сольват с тетрагидрофураном является кристаллической формой 4 соединения II. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II отличается тем, что обладает:

(a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 12;

(b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно 3,3° 2-тета, примерно 6,7° 2-тета, примерно 20,1° 2-тета и примерно 20,7° 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;

(c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 13;

(d) термограммой DSC с двумя эндотермическими событиями:

i. началом примерно при 111,7°C и пиком примерно при 114,5°C с широким плечом с началом примерно при 70°C; и

ii. началом примерно при 142,5°C и пиком примерно при 147,2°C с широким плечом с началом примерно при 130,6°C;

(e) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 14;

(f) термограммой TGA с равной 14,3% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 175°C и началом разложения примерно при 285°C;

(g) обратимым поглощением воды (~23% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH);

(h) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 2 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C;

(i) неизменной XRPD после нагревания до 110°C;

(j) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 2 после хранения при 97% RH и 25°C в течение 7 дней;

(k) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней;

или

(l) их комбинациями.

[0012] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является сольватом с ацетоном. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, кристаллический сольват с ацетоном является кристаллической

формой 5 соединения II. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II отличается тем, что обладает:

- (a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 15;
 - (b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $2,8^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,3^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $13,1^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,4^{\circ}$ 2-тета, примерно $20,2^{\circ}$ 2-тета, примерно $21,3^{\circ}$ 2-тета и примерно $24,6^{\circ}$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;
 - (c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 16;
 - (d) термограммой DSC с двумя эндотермическими событиями:
 - i. началом при $75,8^{\circ}\text{C}$ и двумя пиками при примерно $85,8^{\circ}\text{C}$ и $97,2^{\circ}\text{C}$; и
 - ii. началом при $180,4^{\circ}\text{C}$ и пиком при $182,2$;
 - (e) спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 17; или
 - (f) спектром FTIR с пиками при примерно 810 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} ;
- или
- (g) их комбинациями.

[0013] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II дополнительно отличается тем, что обладает: XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после сушки; XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C ; или их комбинации.

[0014] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также описан аморфный (Е)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетат натрия (соединение II). В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II отличается тем, что обладает:

- (a) рентгенограммой XRPD, свидетельствующей об отсутствии кристалличности;
 - (b) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 22;
 - (c) термограммой DSC, содержащей:
 - i. широкой эндотермой с началом при $43,1^{\circ}\text{C}$ и пиком примерно при $60,3^{\circ}\text{C}$;
 - ii. широкой экзотермой с началом при $107,0^{\circ}\text{C}$ и пиком при $112,9^{\circ}\text{C}$; и
 - iii. эндотермой с началом при $125,0^{\circ}\text{C}$, пиком при $130,4^{\circ}\text{C}$;
 - (d) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 23;
 - (e) термограммой TGA с равной 3,7% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 150°C и началом разложения примерно при 260°C ;
 - (f) неизменной XRPD после хранения при температуре окружающей среды в течение 24 ч, 48 ч, 7 дней или 10 дней;
 - (g) неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 40°C в течение 10 дней;
- или
- (h) их комбинациями.

[0015] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также описана фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения

II и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Другими вариантами осуществления является фармацевтическая композиция, содержащая аморфное соединение II и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция сформулирована для введения млекопитающему путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция сформулирована для введения млекопитающему путем перорального введения в форме таблетки, пилюли, капсулы, суспензии или раствора. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы.

[0016] В настоящем изобретении также описан способ получения (E)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетата натрия (соединение II), включающий обработку (E)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)уксусной кислоты (соединение I) или алкилового эфира соединения I, или его соли, раствором гидроксида натрия в присутствии подходящего растворителя с получением соединения II. В некоторых вариантах осуществления алкиловым эфиром является C₁-C₆ алкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления получение соединения II включает обработку соединения I раствором гидроксида натрия в присутствии подходящего растворителя, где подходящим растворителем является вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления получение соединения II включает обработку соединения I раствором гидроксида натрия в присутствии подходящего растворителя, где подходящим растворителем является комбинация ацетона и ацетонитрила. В некоторых вариантах осуществления соединение II является кристаллической формой 1, описанной в настоящем изобретении.

[0017] Предложены изделия, которые включают упаковочный материал, соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, в упаковочном материале и этикетку, на которой указано, что соединение или композицию, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство, или фармацевтически приемлемый сольват используют для модулирования активности PPAR δ или для лечения, предупреждения или улучшения протекания одного или большего количества симптомов заболевания или патологического состояния, для которого благоприятно модулирование активности PPAR δ .

[0018] Другие объекты, признаки и преимущества соединений, способы и композиции, описанные в настоящем изобретении, станут понятными из последующего

подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры при указании конкретных вариантов осуществления приведены только для иллюстрации, поскольку разные изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего изобретения очевидны для специалистов в данной области техники из этого подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0019] Фиг. 1 иллюстрирует типичную рентгенограмму XRPD формы 1 соединения II.

[0020] Фиг. 2 иллюстрирует типичную термограмму DSC формы 1 соединения II.

[0021] Фиг. 3 иллюстрирует типичную термограмму TGA формы 1 соединения II.

[0022] Фиг. 4 иллюстрирует типичный спектр FTIR формы 1 соединения II.

[0023] Фиг. 5 иллюстрирует типичный спектр комбинационного рассеяния формы 1 соединения II.

[0024] Фиг. 6 иллюстрирует типичную рентгенограмму XRPD формы 2 соединения II.

[0025] Фиг. 7 иллюстрирует типичную термограмму DSC формы 2 соединения II.

[0026] Фиг. 8 иллюстрирует типичную термограмму TGA формы 2 соединения II.

[0027] Фиг. 9 иллюстрирует типичную рентгенограмму XRPD формы 3 соединения II.

[0028] Фиг. 10 иллюстрирует типичную термограмму DSC формы 3 соединения II.

[0029] Фиг. 11 иллюстрирует типичную термограмму TGA формы 3 соединения II.

[0030] Фиг. 12 иллюстрирует типичную рентгенограмму XRPD формы 4 соединения II.

[0031] Фиг. 13 иллюстрирует типичную термограмму DSC формы 4 соединения II.

[0032] Фиг. 14 иллюстрирует типичную термограмму TGA формы 4 соединения II.

[0033] Фиг. 15 иллюстрирует типичную рентгенограмму XRPD формы 5 соединения II.

[0034] Фиг. 16 иллюстрирует типичную термограмму DSC формы 5 соединения II.

[0035] Фиг. 17 иллюстрирует типичный спектр FTIR формы 5 соединения II.

[0036] Фиг. 18 иллюстрирует типичную рентгенограмму XRPD структуры 9 соединения II.

[0037] Фиг. 19 иллюстрирует типичную термограмму DSC структуры 9 соединения II.

[0038] Фиг. 20 иллюстрирует типичную термограмму TGA структуры 9 соединения II.

[0039] Фиг. 21 иллюстрирует типичную рентгенограмму XRPD аморфного соединения II.

[0040] Фиг. 22 иллюстрирует типичную термограмму DSC аморфного соединения II.

[0041] Фиг. 23 иллюстрирует типичную термограмму TGA аморфного соединения

II.

[0042] Фиг. 24 иллюстрирует типичную рентгенограмму XRPD структуры 12 соединения II.

[0043] Фиг. 25 иллюстрирует типичную термограмму DSC структуры 12 соединения II.

[0044] Фиг. 26 иллюстрирует модельную рентгенограмму XRPD формы 1 соединения II.

[0045] Фиг. 27 иллюстрирует перекрывание модельной и экспериментальной рентгенограмм XRPD формы 1 соединения II.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0046] (E)-2-(4-((3-(4-Фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)уксусная кислота (соединение I) является активным, селективным и перорально биодоступным агонистом PPAR δ . PPARs являются представителями надсемейства ядерных рецепторов, которые представляют собой модулируемые лигандами факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию генов многих клеточных процессов. Три PPARs, α , γ и δ активируются липидами и являются мишенями современных лекарственных средств для компонентов метаболического синдрома. PPAR α , мишень для класса фибратов снижающих содержание триглицеридов (TG) лекарственных средств, в основном экспрессируется в печени, где он повышающе регулирует гены, участвующие в окислении липидов в состоянии натошак. PPAR γ в большом количестве экспрессируется в жировой ткани и регулирует адипогенез и чувствительность к инсулину. Пиоглитазон является лекарственным средством класса тиазолидиндионов, которое увеличивает чувствительность к инсулину путем активации PPAR γ . Соединение I обладает намного большей селективностью по отношению к PPAR δ , чем по отношению к PPAR α и PPAR γ (в 100 раз и 400 раз соответственно), и действует, как полный агонист PPAR δ и только частичный агонист PPAR α и PPAR γ .

[0047] PPAR δ регулирует гены, участвующие в процессах клеточного метаболизма, таких как гомеостаз глюкозы, синтез и хранение жирных кислот и мобилизация и метаболизм жирных кислот. PPAR δ экспрессируется в разных метаболически активных тканях, включая печень, мышцы и жир. В наиболее распространенной изоформе PPAR находится в скелетных мышцах и обладает более значительной экспрессией в мышечных волокнах окислительного типа I, чем в мышечных волокнах гликолитического типа II. Сообщали, что целый ряд разных физиологических и патологических фактором влияют на содержание PPAR δ в скелетных мышцах. Кратковременные тренировки и тренировки выносливости приводят к увеличенной экспрессии PPAR δ в скелетных мышцах человека и грызунов. В настоящее время нет продающегося лекарственного средства, направленного на PPAR δ .

[0048] Генетическая сверхэкспрессия и фармакологическая активация PPAR δ в мышцах мышей приводит к увеличенному количеству волокон с большим содержанием митохондрий и улучшает окисление жирных кислот. Сверхэкспрессия конститутивно

активного PPAR δ (VP16-PPAR δ) в скелетных мышцах трансгенных мышей препрограммирует увеличение количества окислительных мышечных волокон, усиливая выносливость при движении у нетренированных взрослых мышей (Wang, Y.-X., et al. (2004). Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR δ . PLoS Biol. 2, e294). Агонист PPAR δ , GW1516, в комбинации с тренировкой (в течение 4 недель) синергетически индуцирует стойкие к усталости окислительные мышечные волокна и биогенез митохондрий у мышей и поэтому усиливает физическую работоспособность (Narkar, V.A., et al. (2008). Agonists AMPK и PPAR δ are exercise mimetics. Cell 134, 405-415). Когда мышей лечили с помощью GW1516 в течение более длительного времени (8 недель по сравнению с 4 неделями), наблюдали явное смещение использования энергетического субстрата от глюкозы к окислению жирных кислот до уровня, сходного с наблюдавшимся для тренировки движения, что указывало на усиление метаболизма жирных кислот (Fan, W., et al. (2017). PPAR δ Promotes Running Endurance by Preserving Glucose. Cell Metab. 25, 1186-1193.e4).

Соединение I

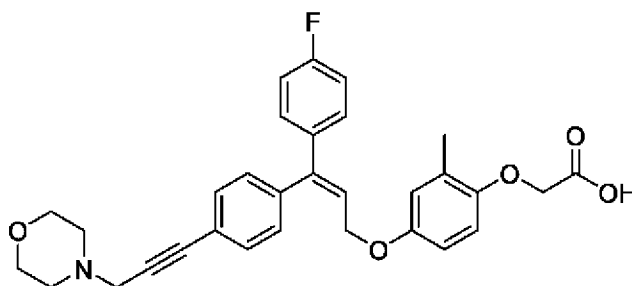
[0049] Соединение I является агонистом PPAR δ , который применим в способах лечения, описанных в настоящем изобретении. В линиях клеток человека, экспрессирующих три изоформа активированного рецептора пролифератора пероксисом (PPAR), соединение I является активным ($EC_{50} < 100$ нМ) и селективным агонистом PPAR δ человека (PPAR α ($EC_{50} > 10$ мкМ) и PPAR γ ($EC_{50} > 10$ мкМ)). Соединение I является полным агонистом PPAR δ . Кроме того, воздействие на клетки человека, экспрессирующие ядерные рецепторы RXR, FXR, LXR α или LXR β , не привело к активации этих ядерных рецепторов.

[0050] Эксперименты *in vivo* показали, что лечение соединением I меняет картины экспрессии некоторых хорошо известных регулирующих PPAR δ генов на путях, участвующих в бета-окислении длинноцепочечных жирных кислот (CPT1b) и биогенезе митохондрий (PGC-1 α) в мышцах мышей. В мышцах крыс лечение соединением I усиливает экспрессию известного регулирующего PPAR целевого гена, ангиопэтинподобного 4 (ANGPTL4). В некоторых вариантах осуществления соединение I применяют для лечения мышечных заболеваний или патологических состояний у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления соединение I применяют для лечения заболевания или патологического состояния, для которого благоприятно улучшение окисления жирных кислот или характеристик и содержания митохондрий. В некоторых вариантах осуществления соединение I применяют для улучшения окисления жирных кислот или характеристик и содержания митохондрий у млекопитающего.

[0051] Получение и применение соединения I описаны ранее (см., WO 2007/071766, US 7943613, US 8362016, US 8551993, US 9663481, US 9855274, WO 2015/035171, US 9487493, US 9968613, каждый из которых во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки).

[0052] Соединение I представляет собой (E)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-

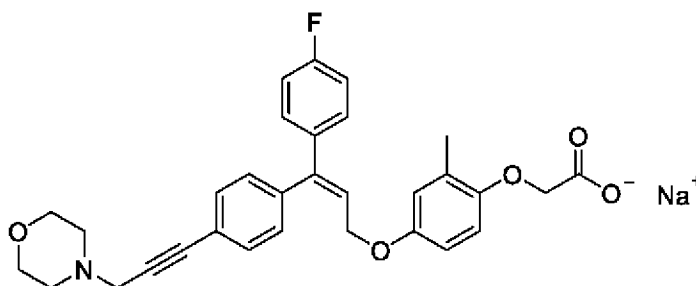
морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)уксусную кислоту, которая обладает химической структурой, приведенной ниже.



Соединение I

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединение I существует в цвиттерионной форме.

[0054] Соединение II представляет собой (E)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетат натрия, который обладает химической структурой, приведенной ниже.



Соединение II

[0055] В некоторых вариантах осуществления соединение II является аморфным.

[0056] При использовании в настоящем изобретении термин "аморфное" или "аморфная твердая форма" означает твердую форму, не обладающую кристалличностью.

[0057] В некоторых вариантах осуществления соединение II является кристаллическим.

[0058] В некоторых вариантах осуществления степень кристалличности твердой формы определяют по методикам, известным в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления степень кристалличности твердой формы определяют с помощью порошковой рентгенографии (XRPD). В некоторых вариантах осуществления степень кристалличности твердой формы определяют с помощью твердофазного NMR.

Аморфное соединение II

[0059] Настоящее изобретение относится к аморфному соединению II. Некоторые варианты осуществления относятся к композиции, содержащей аморфное соединение II. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает одной из следующих характеристик:

а) рентгенограммой XRPD, свидетельствующей об отсутствии кристалличности;

- b) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 22;
- c) термограммой DSC, содержащей:
 - i. широкой эндотермой с началом при 43,1°C и пиком примерно при 60,3°C;
 - ii. широкой экзотермой с началом при 107,0°C и пиком при 112,9°C; и
 - iii. эндотермой с началом при 125,0°C, пиком при 130,4°C;
- d) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 23;
- e) термограммой TGA с равной 3,7% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 150°C и началом разложения примерно при 260°C;
- f) неизменной XRPD после хранения при температуре окружающей среды в течение 24 ч, 48 ч, 7 дней или 10 дней;
- g) неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 40°C в течение 10 дней;
- или
- h) их комбинации.

[0060] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает рентгенограммой XRPD, свидетельствующей об отсутствии кристалличности. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 21. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 22. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает термограммой DSC, содержащей: широкой эндотермой с началом при 43,1°C и пиком примерно при 60,3°C; широкой экзотермой с началом при 107,0°C и пиком при 112,9°C; и эндотермой с началом при 125,0°C, пиком при 130,4°C. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 23. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает термограммой TGA с равной 3,7% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 150°C и началом разложения примерно при 260°C. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает неизменной XRPD после хранения при температуре окружающей среды в течение 24 ч, 48 ч, 7 дней или 10 дней. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает неизменной XRPD после анализа с помощью GVS при 75% RH и 40°C в течение 10 дней.

[0061] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II по существу не содержит примесей. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 90%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 95%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 96%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 97%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 98%. В некоторых вариантах осуществления

аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 99%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 99,1%, примерно 99,2%, примерно 99,3%, примерно 99,4%, примерно 99,5%, примерно 99,6%, примерно 99,7%, примерно 99,8%, примерно 99,9% или примерно 100%.

Кристаллическое соединение II

[0062] Настоящее изобретение также относится к кристаллическому соединению II.

[0063] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является несольватированным.

[0064] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II сольватировано. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является сольватом с ацетоном, сольватом с 1-пропанолом, сольватом с 2-метилтетрагидрофураном, сольватом с метилизобутилкетон, сольватом с 1,4-диоксаном, сольватом с хлороформом, сольватом с тетрагидрофураном или сольватом с дихлорметаном. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является сольватом с ацетоном. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является сольватом с 2-метилтетрагидрофураном. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является сольватом с тетрагидрофураном.

[0065] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является гидратом.

[0066] В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II по существу не содержит примесей. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 90%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 95%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 96%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 97%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 98%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 99%. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 99,1%, примерно 99,2%, примерно 99,3%, примерно 99,4%, примерно 99,5%, примерно 99,6%, примерно 99,7%, примерно 99,8%, примерно 99,9% или примерно 100%.

Кристаллическая форма 1 соединения II

[0067] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является кристаллической формой 1 соединения II. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описана композиция, содержащая кристаллическую форму 1 соединения II. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II отличается тем, что обладает:

а) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 1;

- b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $2,8^\circ$ 2-тета, примерно $7,2^\circ$ 2-тета, примерно $13,4^\circ$ 2-тета, примерно $17,8^\circ$ 2-тета, примерно $19,7^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета и примерно $20,6^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;
- c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 2;
- d) термограммой DSC с эндотермой, обладающей началом примерно при $179,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $181,6^\circ\text{C}$;
- e) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 3;
- f) термограммой TGA с равной 0,1% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 60°C и началом разложения примерно при 250°C ;
- g) спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 4;
- h) спектром FTIR с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} ;
- i) спектром комбинационного рассеяния, по существу таким, как приведенный на фиг. 5;
- j) спектром комбинационного рассеяния с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 126 см^{-1} , примерно 810 см^{-1} , примерно 1158 см^{-1} , примерно 1238 см^{-1} , примерно 1604 см^{-1} и примерно 1629 см^{-1} ;
- k) параметрами элементарной ячейки при 100 K, по существу равными следующим:

Кристаллографическая система	Моноклинная
Пространственная группа	P2/c
a (Å)	31,581(3)
b (Å)	6,1180(4)
c (Å)	27,2046(18)
α°	90
β°	94,447(7)
γ°	90
V (Å ³)	5240,4(7)
Z	8
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,363
Коэффициент поглощения (мм ⁻¹)	0,937
F(000)	2256

или

l) их комбинациями.

[0068] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $2,8^\circ$ 2-тета, примерно $7,2^\circ$ 2-

тета, примерно $13,4^\circ$ 2-тета, примерно $17,8^\circ$ 2-тета, примерно $19,7^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета и примерно $20,6^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает термограммой DSC с эндотермой, обладающей началом примерно при $179,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $181,6^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает термограммой TGA с равной 0,1% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 60°C и началом разложения примерно при 250°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 4. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает спектром FTIR с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает спектром комбинационного рассеяния, по существу таким, как приведенный на фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает спектром комбинационного рассеяния с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 126 см^{-1} , примерно 810 см^{-1} , примерно 1158 см^{-1} , примерно 1238 см^{-1} , примерно 1604 см^{-1} и примерно 1629 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает обратимым поглощением воды ($\sim 13,0\%$ мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH).

[0069] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает параметрами элементарной ячейки при 100 K, по существу равными следующим:

Кристаллографическая система	Моноклинная
Пространственная группа	P2/c
a (Å)	31,581(3)
b (Å)	6,1180(4)
c (Å)	27,2046(18)
α°	90
β°	94,447(7)
γ°	90
V (Å ³)	5240,4(7)
Z	8
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,363
Коэффициент поглощения (мм ⁻¹)	0,937

F(000)	2256
--------	------

[0070] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения II обладает отражением на рентгенограмме XRPD примерно при $2,8^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 дополнительно отличается отражениями на рентгенограмме XRPD при примерно $7,2^\circ$ 2-тета, примерно $13,4^\circ$ 2-тета, примерно $17,8^\circ$ 2-тета, примерно $19,7^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета и примерно $20,6^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 дополнительно отличается по меньшей мере одним отражением на рентгенограмме XRPD, выбранным из числа следующих примерно $7,2^\circ$ 2-тета, примерно $13,4^\circ$ 2-тета, примерно $17,8^\circ$ 2-тета, примерно $19,7^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета и примерно $20,6^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 дополнительно отличается мере двумя отражениями на рентгенограмме XRPD, выбранными из числа следующих примерно $7,2^\circ$ 2-тета, примерно $13,4^\circ$ 2-тета, примерно $17,8^\circ$ 2-тета, примерно $19,7^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета и примерно $20,6^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 дополнительно отличается мере тремя отражениями на рентгенограмме XRPD, выбранными из числа следующих примерно $7,2^\circ$ 2-тета, примерно $13,4^\circ$ 2-тета, примерно $17,8^\circ$ 2-тета, примерно $19,7^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета и примерно $20,6^\circ$ 2-тета.

Кристаллическая форма 2 соединения II

[0071] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является кристаллической формой 2 соединения II. Кристаллическая форма 2 является гидратом соединения II. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описана композиция, содержащая кристаллическую форму 2 соединения II. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II отличается тем, что обладает:

- a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 6;
- b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $4,5^\circ$ 2-тета, примерно $13,8^\circ$ 2-тета, примерно $17,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,0^\circ$ 2-тета, примерно $19,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета, примерно $20,5^\circ$ 2-тета и примерно $23,0^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;
- c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 7;
- d) термограммой DSC с шестью эндотермическими событиями, обладающими:
 - i. началом примерно при $44,1^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $72,4^\circ\text{C}$;
 - ii. пиком примерно при $92,4^\circ\text{C}$;
 - iii. началом примерно при $107,0^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $118,5^\circ\text{C}$;
 - iv. началом примерно при $127,6^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $130,0^\circ\text{C}$;
 - v. началом примерно при $146,9^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $149,9^\circ\text{C}$; и
 - vi. началом примерно при $179,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $181,1^\circ\text{C}$;
- e) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 8;

f) термограммой TGA с равной 17,2% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 145°C и началом разложения примерно при 275°C;

g) обратимым поглощением воды (~25% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH);

h) неизменной XRPD после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C;

i) неизменной XRPD после хранения при 97% RH и 25°C в течение 7 дней;

j) неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней;

или

k) их комбинациями.

[0072] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 6. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает рентгенограммой XRPD с пиками при примерно 4,5 2-тета, примерно 13,8° 2-тета, примерно 17,6° 2-тета, примерно 19,0° 2-тета, примерно 19,6° 2-тета, примерно 19,9° 2-тета, примерно 20,5° 2-тета и примерно 23,0° 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 7. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает термограммой DSC с шестью эндотермическими событиями, обладающими: началом примерно при 44,1°C и пиком примерно при 72,4°C; пиком примерно при 92,4°C; началом примерно при 107,0°C и пиком примерно при 118,5°C; началом примерно при 127,6°C и пиком примерно при 130,0°C; началом примерно при 146,9°C и пиком примерно при 149,9°C; и началом примерно при 179,5°C и пиком примерно при 181,1°C. В некоторых вариантах осуществления форма 2 соединения II обладает термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 8. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает термограммой TGA с равной 17,2% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 145°C и началом разложения примерно при 275°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает обратимым поглощением воды (~25% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает неизменной XRPD после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает неизменной XRPD после хранения при 97% RH и 25°C в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней.

[0073] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения II обладает отражением на рентгенограмме XRPD при 4,5° 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 дополнительно отличается отражениями на рентгенограмме

XRPD при примерно $13,8^\circ$ 2-тета, примерно $17,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,0^\circ$ 2-тета, примерно $19,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета, примерно $20,5^\circ$ 2-тета и примерно $23,0^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 дополнительно отличается по меньшей мере одним отражением на рентгенограмме XRPD, выбранным из числа следующих примерно $13,8^\circ$ 2-тета, примерно $17,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,0^\circ$ 2-тета, примерно $19,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета, примерно $20,5^\circ$ 2-тета и примерно $23,0^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 дополнительно отличается мере двумя отражениями на рентгенограмме XRPD, выбранными из числа следующих примерно $13,8^\circ$ 2-тета, примерно $17,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,0^\circ$ 2-тета, примерно $19,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета, примерно $20,5^\circ$ 2-тета и примерно $23,0^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 дополнительно отличается мере тремя отражениями на рентгенограмме XRPD, выбранными из числа следующих примерно $13,8^\circ$ 2-тета, примерно $17,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,0^\circ$ 2-тета, примерно $19,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета, примерно $20,5^\circ$ 2-тета и примерно $23,0^\circ$ 2-тета.

Кристаллическая форма 3 соединения II

[0074] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является кристаллической формой 3 соединения II. Кристаллическая форма 3 соединения II является сольватом соединения II. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описана композиция, содержащая кристаллическую форму 3 соединения II. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II изоструктурна форме сольвата, которая образуется с несколькими растворителями. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II является сольватом с толуолом, метилизобутилкетон (MIBK) или 2-метилтетрагидрофураном.

[0075] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II является кристаллическим сольватом с 2-метилтетрагидрофураном соединения II.

[0076] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II отличается тем, что обладает:

- a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 9;
- b) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 10;
- c) термограммой DSC с тремя эндотермическими событиями, обладающими:
 - i. началом примерно при $58,7^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $73,2^\circ\text{C}$;
 - ii. началом примерно при $114,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $136,2^\circ\text{C}$; и
 - iii. началом примерно при $172,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $178,6^\circ\text{C}$;
- d) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 11;
- e) термограммой TGA с равной 2,3% мас./мас. потерей при температуре от 25°C до 82°C , дополнительно равной 3,8% мас./мас. потерей при температуре от 82°C до 155°C и началом разложения примерно при 275°C ;
- f) обратимым поглощением воды ($\sim 9,0\%$ мас./мас.) при равной от 0 до 90%

относительной влажности (RH);

g) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C;

h) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней;

или

i) их комбинациями.

[0077] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II обладает рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 9. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II обладает термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 10. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II обладает термограммой DSC с тремя эндотермическими событиями, обладающими: началом примерно при 58,7°C и пиком примерно при 73,2°C; началом примерно при 114,5°C и пиком примерно при 136,2°C; началом примерно при 172,5°C и пиком примерно при 178,6°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II обладает термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 11. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II обладает термограммой TGA с равной 2,3% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 82°C, дополнительно равной 3,8% мас./мас. потерей при температуре от 82°C до 155°C и началом разложения примерно при 275°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II обладает обратимым поглощением воды (~9,0% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II обладает XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II обладает XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней.

[0078] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II нестабильна и превращается в форму 1 при сушке. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения II нестабильна и превращается в форму 1 при выдерживании в условиях окружающей среды.

Кристаллическая форма 4 соединения II

[0079] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является кристаллической формой 4 соединения II. Кристаллическая форма 4 соединения II является сольватом. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описана композиция, содержащая кристаллическую форму 4 соединения II. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II форме сольвата, которая образуется с несколькими растворителями. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II является сольватом с

метилизобутилкетон, 1,4-диоксаном, хлороформом, тетрагидрофураном или дихлорметаном.

[0080] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II является сольватом с тетрагидрофураном.

[0081] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II отличается тем, что обладает:

- a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 12;
- b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $3,3^\circ$ 2-тета, примерно $6,7^\circ$ 2-тета, примерно $20,1^\circ$ 2-тета и примерно $20,7^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;
- c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 13;
- d) термограммой DSC с двумя эндотермическими событиями:
 - i. началом примерно при $111,7^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $114,5^\circ\text{C}$ с широким плечом с началом примерно при 70°C ; и
 - ii. началом примерно при $142,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $147,2^\circ\text{C}$ с широким плечом с началом примерно при $130,6^\circ\text{C}$;
- e) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 14;
- f) термограммой TGA с равной 14,3% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 175°C и началом разложения примерно при 285°C ;
- g) обратимым поглощением воды ($\sim 23\%$ мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH);
- h) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 2 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C ;
- i) неизменной XRPD после нагревания до 110°C ;
- j) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 2 после хранения при 97% RH и 25°C в течение 7 дней;
- k) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней;

или

l) их комбинациями.

[0082] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 12. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $3,3^\circ$ 2-тета, примерно $6,7^\circ$ 2-тета, примерно $20,1^\circ$ 2-тета и примерно $20,7^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 13. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает термограммой DSC с двумя эндотермическими событиями: началом примерно при $111,7^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $114,5^\circ\text{C}$ с широким

плечом с началом примерно при 70°C; и началом примерно при 142,5°C и пиком примерно при 147,2°C с широким плечом с началом примерно при 130,6°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 14. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает термограммой TGA с равной 14,3% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 175°C и началом разложения примерно при 285°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает обратимым поглощением воды (~23% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 2 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает неизменной XRPD после нагревания до 110°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 2 после хранения при 97% RH и 25°C в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней.

[0083] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения II обладает отражением на рентгенограмме XRPD при 3,3° 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 дополнительно отличается отражениями на рентгенограмме XRPD при 20,1° 2-тета и 20,7° 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 дополнительно отличается отражениями на рентгенограмме XRPD при 5,7° 2-тета, 11,9° 2-тета, 17,2° 2-тета, 17,4° 2-тета, 18,1° 2-тета, 19,1° 2-тета, 19,8° 2-тета, 22,9° 2-тета, и 23,1° 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 дополнительно отличается по меньшей мере одним отражением на рентгенограмме XRPD, выбранным из числа следующих 5,7° 2-тета, 11,9° 2-тета, 17,2° 2-тета, 17,4° 2-тета, 18,1° 2-тета, 19,1° 2-тета, 19,8° 2-тета, 22,9° 2-тета, и 23,1° 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 дополнительно отличается мере двумя отражениями на рентгенограмме XRPD, выбранными из числа следующих 5,7° 2-тета, 11,9° 2-тета, 17,2° 2-тета, 17,4° 2-тета, 18,1° 2-тета, 19,1° 2-тета, 19,8° 2-тета, 22,9° 2-тета, и 23,1° 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 дополнительно отличается мере тремя отражениями на рентгенограмме XRPD, выбранными из числа следующих 5,7° 2-тета, 11,9° 2-тета, 17,2° 2-тета, 17,4° 2-тета, 18,1° 2-тета, 19,1° 2-тета, 19,8° 2-тета, 22,9° 2-тета, и 23,1° 2-тета.

Кристаллическая форма 5 соединения II

[0084] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является кристаллической формой 5 соединения II. Кристаллическая форма 5 соединения II является сольватом. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении

описана композиция, содержащая кристаллическую форму 5 соединения II. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II изоструктурна форме сольвата, которая образуется с несколькими растворителями. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II является сольватом с ацетоном, метилэтилкетон, диэтиловым эфиром или этилацетатом.

[0085] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II является сольватом с ацетоном.

[0086] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II отличается тем, что обладает:

- a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 15;
 - b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $2,8^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,3^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $13,1^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,4^{\circ}$ 2-тета, примерно $20,2^{\circ}$ 2-тета, примерно $21,3^{\circ}$ 2-тета и примерно $24,6^{\circ}$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;
 - c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 16;
 - d) термограммой DSC с двумя эндотермическими событиями:
 - i. началом при $75,8^{\circ}\text{C}$ и двумя пиками при примерно $85,8^{\circ}\text{C}$ и $97,2^{\circ}\text{C}$; и
 - ii. началом при $180,4^{\circ}\text{C}$ и пиком при $182,2$;
 - e) спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 17; или
 - f) спектром FTIR с пиками при примерно 810 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} ;
- или
- g) их комбинациями.

[0087] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II обладает рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 15. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II обладает рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $2,8^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,3^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $13,1^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,4^{\circ}$ 2-тета, примерно $20,2^{\circ}$ 2-тета, примерно $21,3^{\circ}$ 2-тета и примерно $24,6^{\circ}$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II обладает термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 16. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II обладает термограммой DSC с двумя эндотермическими событиями: началом при $75,8^{\circ}\text{C}$ и двумя пиками при примерно $85,8^{\circ}\text{C}$ и $97,2^{\circ}\text{C}$; и началом при $180,4^{\circ}\text{C}$ и пиком при $182,2$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II обладает спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 17. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II обладает спектром FTIR с пиками при примерно 810 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II нестабильна и превращается в форму 1 при сушке. В некоторых вариантах

осуществления кристаллическая форма 5 соединения II обладает XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после сушки. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II обладает XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C.

[0088] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соединения II обладает отражением на рентгенограмме XRPD при $2,8^{\circ}$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 дополнительно отличается отражениями на рентгенограмме XRPD при примерно $8,3^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $13,1^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,4^{\circ}$ 2-тета, примерно $20,2^{\circ}$ 2-тета, примерно $21,3^{\circ}$ 2-тета и примерно $24,6^{\circ}$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 дополнительно отличается по меньшей мере одним отражением на рентгенограмме XRPD, выбранным из числа следующих примерно $8,3^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $13,1^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,4^{\circ}$ 2-тета, примерно $20,2^{\circ}$ 2-тета, примерно $21,3^{\circ}$ 2-тета и примерно $24,6^{\circ}$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 дополнительно отличается мере двумя отражениями на рентгенограмме XRPD, выбранными из числа следующих примерно $8,3^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $13,1^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,4^{\circ}$ 2-тета, примерно $20,2^{\circ}$ 2-тета, примерно $21,3^{\circ}$ 2-тета и примерно $24,6^{\circ}$ 2-тета. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 дополнительно отличается мере тремя отражениями на рентгенограмме XRPD, выбранными из числа следующих примерно $8,3^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $13,1^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,4^{\circ}$ 2-тета, примерно $20,2^{\circ}$ 2-тета, примерно $21,3^{\circ}$ 2-тета и примерно $24,6^{\circ}$ 2-тета.

[0089] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении раскрыт кристаллический сольват соединения II. В некоторых вариантах осуществления кристаллический сольват соединения изоструктурен сольвату, который образуется с несколькими растворителями. В некоторых вариантах осуществления сольват кристаллического соединения II является сольватом с диэтиловым эфиром, этилацетатом, метилизобутилкетон, метилэтилкетон, 1-пропанол, 1,4-диоксаном, толуолом, хлороформом, тетрагидрофураном, дихлорметаном или 2-метилтетрагидрофураном. В некоторых вариантах осуществления сольват кристаллического соединения II является кристаллическим сольватом с 1,4-диоксаном, тетрагидрофураном или 2-метилтетрагидрофураном.

[0090] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении раскрыт кристаллический гидрат соединения II.

Кристаллическая структура 9 соединения II

[0091] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение II является кристаллической формой 9 соединения II. Структура 9 соединения II является гидратом. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая структура 9 соединения II отличается тем, что обладает:

- a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 18;
- b) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 19;
- c) термограммой DSC с тремя эндотермическими событиями, обладающими:
 - i. началом примерно при 38,5°C и двумя пиками при примерно 71,5°C и 94,1°C;
 - ii. началом примерно при 107,1°C и двумя пиками при примерно 118,0°C и 130,0°C;
- и
- iii. началом примерно при 146,8°C и пиком примерно при 150,0°C;
- d) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 20;
- e) термограммой TGA с равной 8,6% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 105°C и началом разложения примерно при 270°C;
- f) обратимым поглощением воды (~27% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH); и
- g) неизменной XRPD после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C;
- или
- h) их комбинациями.

[0092] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая структура 9 соединения II обладает рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 18. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая структура 9 соединения II обладает термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 19. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая структура 9 соединения II обладает термограммой DSC с тремя эндотермическими событиями, обладающими: началом примерно при 38,5°C и двумя пиками при примерно 71,5°C и 94,1°C; началом примерно при 107,1°C и двумя пиками при примерно 118,0°C и 130,0°C; и началом примерно при 146,8°C и пиком примерно при 150,0°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая структура 9 соединения II обладает термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 20. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая структура 9 соединения II обладает термограммой TGA с равной 8,6% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 105°C и началом разложения примерно при 270°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая структура 9 соединения II обладает обратимым поглощением воды (~27% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая структура 9 соединения II обладает неизменной XRPD после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C.

[0093] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллическому сольвату соединения II с 2-метилтетрагидрофураном (структура 5). В некоторых вариантах осуществления кристаллический сольват соединения II с 2-метилтетрагидрофураном (структура 5) нестабилен.

[0094] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллическому сольвату соединения II с 1,4-диоксаном (структура 6). В некоторых вариантах осуществления кристаллический сольват соединения II с 1,4-диоксаном

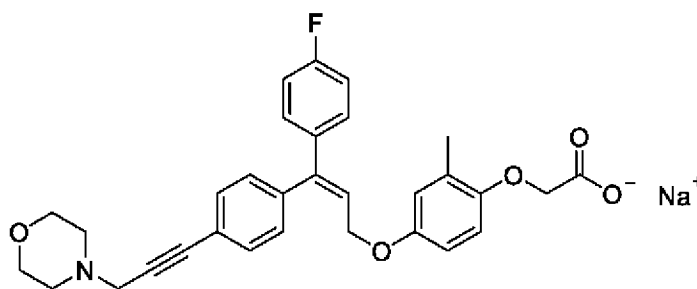
(структура 6) нестабилен.

[0095] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к структуре 8 кристаллического сольвата соединения II. В некоторых вариантах осуществления структура 8 кристаллического сольвата соединения II изоструктурна форме сольвата, которая образуется с несколькими растворителями. В некоторых вариантах осуществления структура 8 кристаллического сольвата соединения II является кристаллическим сольватом с этилацетатом. В некоторых вариантах осуществления структура 8 кристаллического сольвата соединения II нестабильна и превращается в форму 1 при сушке.

[0096] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к структуре 12 кристаллического сольвата соединения II. В некоторых вариантах осуществления структура 12 кристаллического соединения II отличается тем, что обладает:

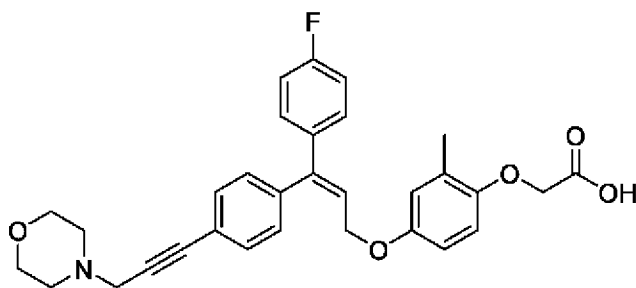
- а) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 24;
- б) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 25;
- с) термограммой DSC с пятью эндотермическими событиями, обладающими:
 - i. началом примерно при 54,7°C и пиком примерно при 81,5°C;
 - ii. началом примерно при 90,1°C и пиком примерно при 92,2°C;
 - iii. началом примерно при 115,9°C и пиком примерно при 124,6°C;
 - iv. началом примерно при 131,3°C и пиком примерно при 132,5°C; и
 - v. началом примерно при 146,8°C и пиком примерно при 150,6°C;
- или
- д) их комбинациями.

[0097] Одним объектом, описанным в настоящем изобретении, является способ получения (Е)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетата натрия (соединение II):



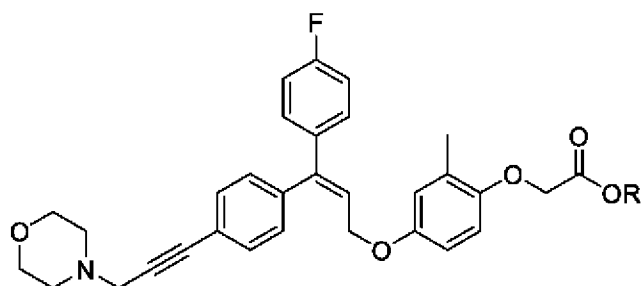
Соединение II;

включающий обработку:
соединения I:



Соединение I;

или алкилового эфира соединения I, или его соли:



где R означает C_1 - C_6 алкил;

раствором гидроксида натрия в присутствии подходящего растворителя с получением соединения II.

[0098] В некоторых вариантах осуществления R означает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изоамил, пентил или гексил. В некоторых вариантах осуществления R означает метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R означает метил. В некоторых вариантах осуществления R означает этил.

[0099] В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил или их комбинация.

[00100] В некоторых вариантах осуществления получение соединения II включает обработку соединения I раствором гидроксида натрия в присутствии подходящего растворителя, где подходящим растворителем является вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил или их комбинация.

[00101] В некоторых вариантах осуществления получение соединения II включает обработку соединения I раствором гидроксида натрия в присутствии подходящего растворителя, где подходящим растворителем является комбинация ацетона и ацетонитрила. В некоторых вариантах осуществления соединение II является кристаллической формой 1, описанной в настоящем изобретении.

[00102] "Фармацевтически приемлемый" при использовании в настоящем изобретении означает материал, такой как носитель или разбавитель, который не нарушает биологическую активность или свойства соединения и относительно нетоксичен, т. е. материал вводят индивидууму без проявления нежелательных биологических эффектов или взаимодействий вредным образом с любыми из компонентов

композиции, в которой он содержится.

[00103] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает форму терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом или в альтернативных вариантах осуществления анионной формы терапевтически активного средства в комбинации 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 лучше растворимы и быстрее растворяются в желудке и кишечных соках, чем неионные соединения, и поэтому применимы в твердых дозированных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто зависит от pH, возможно селективное растворение в одном или другом отделе пищеварительного тракта и эту возможность можно использовать в качестве одного аспекта задержанного или пролонгированного высвобождения. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может быть в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

[00104] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли получают по реакции соединения, раскрытого в настоящем изобретении, с кислотой. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем изобретении (т. е. форма свободного основания), является основным и его вводят в реакцию с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают, но не ограничиваются только ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают, но не ограничиваются только ими, 1-гидрокси-2-нафтоиную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроевую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламиновую кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (- L); малоновую кислоту; миндальную

кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; шавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памоевую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (п); и ундециленовую кислоту.

[00105] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, готовят в виде гидрохлорида.

[00106] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли получают по реакции соединения, раскрытого в настоящем изобретении, с основанием. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, является кислым и его вводят в реакцию с основанием. В таких случаях кислый протон соединения, раскрытого в настоящем изобретении, заменяется ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем изобретении, координируют с органическим основанием, таким как, но не ограничиваясь только ими, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, меглумин, N-метилглюкамин, дихлоргексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях, соединения, описанные в настоящем изобретении, образуют соли с аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь только ими, аргинин, лизин и т. п. Приемлемые неорганических оснований, использующихся для образования солей с соединениями, которые содержат кислый протон, включают, но не ограничиваются только ими, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т. п. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, соли с меглумином, соли с N-метилглюкамином или аммониевой соли.

[00107] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, готовят в виде натриевой соли.

[00108] Следует понимать, что указание на фармацевтически приемлемую соль включает указание на формы присоединения с растворителем. В некоторых вариантах осуществления сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанные в настоящем изобретении, обычно получают или образуются в процессах, описанных в настоящем изобретении. Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

[00109] В дополнительных или других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, подвергаются метаболизму после введения в

нуждающийся в них организм с образованием метаболита, который затем используется для оказания желательного воздействия, включая желательное терапевтическое воздействие.

[00110] "Метаболит" соединения, раскрытого в настоящем изобретении, является производным этого соединения, которое образуется, когда соединение подвергается метаболизму. Термин "активный метаболит" означает биологически активное производное соединения, которое образуется, когда соединение подвергается метаболизму. Термин "подвергается метаболизму" при использовании в настоящем изобретении означает объединение процессов (включая, но не ограничиваясь только ими, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), с помощью которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут вносить в соединение специфические структурные изменения. Например, цитохром P450 катализирует множество окислительных и восстановительных реакций, а уридиндифосфатглюкуронилтрансфераты катализируют перенос молекулы активированной глюкуроновой кислоты в ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, раскрытых в настоящем изобретении, необязательно идентифицируются путем введения соединений в хозяина и анализа образцов ткани хозяина или путем инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных соединений.

[00111] Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании, обладают приведенными ниже определениями. Применение термина "включая", а также других форм, таких как "включает", "включают" и "включенный", не является ограничивающим. Названия разделов, используемые в настоящем изобретении, приведены только для организационных целей и их не следует считать ограничивающими описанный объект.

[00112] При использовании в настоящем изобретении "алкил" означает алифатическую углеводородную группу. Алкильная группа обладает разветвленной или линейной цепью. В некоторых вариантах осуществления "алкильная" группа содержит от 1 до 10 атомы углерода, т. е. C₁-C₁₀-алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁-C₆-алкил. В одном объекте алкил означает метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Типичные алкильные группы включают, но никоим образом не ограничиваются только ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изоамил, пентил и гексил.

[00113] Термин "приемлемый" применительно к препарату, композиции или ингредиенту при использовании в настоящем изобретении означает отсутствие вредного влияния на общее состояние здоровья субъекта, подвергающегося лечению.

[00114] Термин "модулирование" при использовании в настоящем изобретении означает взаимодействие с мишенью прямо или косвенно, так чтобы изменить активность мишени, включая, только например, увеличение активности мишени, подавление активности мишени, ограничение активности мишени или расширение активности

мишени.

[00115] Термин "модулятор" при использовании в настоящем изобретении означает молекулу, которая взаимодействует с мишенью прямо или косвенно. Взаимодействия включают, но не ограничиваются только ими, взаимодействие агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, разрушителя или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления модулятор является агонистом.

[00116] Термины "вводить", "введение" и т. п. при использовании в настоящем изобретении означают методики, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций в желательное положение биологического воздействия. Эти методики включают, но не ограничиваются только ими, пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутривентрикулярную, внутримышечную, внутрисосудистую или вливание), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методиками введения, которые можно использовать для соединений и способов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, вводят перорально.

[00117] Термины "совместное введение" и т. п. при использовании в настоящем изобретении означают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту и включают режимы лечения, в которых средства вводят одним или разными путями введения или в одно или разное время.

[00118] Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означают количество вводимого средства или соединения, которое достаточно для ослабления в некоторой степени одного или большего количества симптомов заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению. Результат включает уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений означает количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем изобретении, необходимое для обеспечения клинически значимого ослабления симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в любом конкретном случае необязательно определяют по методикам, таким как исследование с повышением дозы.

[00119] Термины "увеличение" или "увеличивать" при использовании в настоящем изобретении означают увеличение или пролонгирование активности или длительности желательного эффекта. Таки образом, применительно к увеличению воздействия терапевтических средств термин "увеличение" означает возможность увеличения или пролонгирования активности или длительности воздействия других терапевтических средств на систему. "Усиливающее эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество, достаточное для увеличения воздействия другого терапевтического средства на желательную систему.

[00120] Термин "фармацевтическая комбинация" при использовании в настоящем изобретении означает продукт, который образуется в результате смешивания или объединения более одного активного ингредиента и включает фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и совместное средство оба вводят пациенту одновременно в виде одного объекта или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и совместное средство вводят пациенту в виде отдельных объектов одновременно, совместно или последовательно без конкретного изменения параметров времени, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни этих двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к смешанной терапии, например, введению трех или большего количества активных ингредиентов.

[00121] Термины "изделие" и "набор" используются, как синонимы.

[00122] Термин "субъект" или "пациент" включает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются только ими, любое количество представителей класса млекопитающих: людей, не являющихся людьми приматов, таких как шимпанзе и другие виды мартышек и 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 объекте млекопитающим является человек.

[00123] Термины "лечить" или "лечение" при использовании в настоящем изобретении включают облегчение, ослабление или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или патологического состояния, предупреждение дополнительных симптомов, подавление заболевания или патологического состояния, например, остановку развития заболевания или патологического состояния, облегчение заболевания или патологического состояния, обеспечение регрессии заболевания или патологического состояния, ослабление патологического состояния, вызванного заболеванием или патологическим состоянием, или остановку симптомов заболевания или патологического состояния, профилактически и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

[00124] В некоторых вариантах осуществления соединения и твердофазные формы, описанные в настоящем изобретении, готовят, как фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции готовят обычным образом с использованием одного или большего количества фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые используют фармацевтически. Необходимый препарат зависит от выбранного пути введения. Сводка фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении, приведена,

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; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[00125] В некоторых вариантах осуществления соединения и твердофазные формы, описанные в настоящем изобретении, вводят по отдельности или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем изобретении, можно проводить по любой методике, которая обеспечивает доставку соединений на место воздействия.

[00126] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, приготовлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошкообразного вещества или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или в неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В некоторых вариантах осуществления активные ингредиенты содержатся как болус, электуарий или паста.

[00127] Фармацевтические композиции, которые можно использовать перорально, включают таблетки, составные капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, герметизированные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки можно приготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или большим количеством вспомогательных ингредиентов. Прессованные таблетки можно получить прессованием в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующими, инертными разбавителями или смазывающими веществами, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления на таблетки наносят покрытие или насечки и готовят так, чтобы обеспечить медленное или регулируемое высвобождение содержащегося в ней активного ингредиента. Все препараты для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения. Составные капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния и необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавляют стабилизаторы. Ядра драже готовят с подходящими покрытиями. Для этого

можно использовать концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В покрытия для таблеток или драже можно добавить красители или пигменты для идентификации или указания на разные комбинаций доз активного соединения.

[00128] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особо отмеченных выше, соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, могут включать другие агенты, обычные в данной области техники для рассматриваемого типа препарата, например, подходящие для перорального введения могут включать вкусовые агенты.

Методики введения и режимы лечения

[00129] В одном варианте осуществления соединения и твердофазные формы, раскрытые в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемую соль, используют для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или патологических состояний у млекопитающего, для которых благоприятно модулирование активности PPAR δ . Методики лечения любого из заболеваний или патологических состояний, описанных в настоящем изобретении, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективных количествах.

[00130] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединения и твердофазные формы, описанные в настоящем изобретении, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или патологического состояния, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного устранения по меньшей мере одного из симптомов заболевания или патологического состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и протекания заболевания или патологического состояния, предшествующего, состояния здоровья пациента, массы тела и ответа на лекарственные средства, и решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют по методикам, включая, но не ограничиваясь только ими, клиническое исследование с повышением дозы и/или изменением дозы

[00131] Количество данного средства, которые соответствуют такому количеству, меняются в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, патологическое состояние и его тяжесть, характеристики (например, масса тела, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, сопровождающими данный случай, включая, например, конкретное вводимое средство, путь введения, патологическое состояние,

подвергающееся лечению, и субъекта или хозяина, подвергающегося лечению.

[00132] Однако обычно дозы, используемые для лечения взрослого человека, находятся в диапазоне от 0,01 мг - 2000 мг в сутки. В одном варианте осуществления желательная доза обычно содержится в одной дозе или разделенных дозах, вводимых одновременно или через подходящие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или большего количества субдоз в сутки.

[00133] В одном варианте осуществления суточные дозы, подходящие для соединения и твердофазной формы, раскрытых в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, описанные в настоящем изобретении, равны от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления суточная доза или количество активного соединения в дозированной форме меньше или больше находящихся в диапазонах, указанных в настоящем изобретении, в зависимости от разных переменных индивидуального режима лечения. В различных вариантах осуществления суточная и разовая дозы меняются в зависимости от целого ряда переменных, включая, но не ограничиваясь только ими, активность используемого соединения, заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению, пути введения, требований конкретного субъекта, тяжести заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению, и решения практикующего врача.

[00134] В любом из указанных выше объектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли (a) систематически вводят млекопитающему; и/или (b) перорально вводят млекопитающему.

[00135] В некоторых вариантах осуществления соединение II, его твердофазную форму или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, выбранной из группы, включающей примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг и примерно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят два раза в сутки.

Изделия и наборы

[00136] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыты изделия и наборы для применения в одном или большем количестве способов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления дополнительные компоненты набора включают носитель, упаковку или контейнер, который разделен на отделения для размещения одного или большего количества контейнеров, таких как флаконы, тубы и т. п., каждый из контейнеров содержит один из отдельных элементов, используемых в способе, описанном в настоящем изобретении. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, чашки, шприцы и пробирки. В одном варианте осуществления контейнеры изготовлены из разных материалов, таких как стекло или пластмасса.

[00137] Изделия, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат упаковочные материалы. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются только ими, бутылки, тубы, мешки, контейнеры и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного препарата и методики применения.

[00138] Например, контейнер(ы) содержит одно или большее количество соединений, описанных в настоящем изобретении. Такие наборы необязательно включают идентифицирующее описание или этикетку, или инструкции, относящиеся к применению в способах, описанных в настоящем изобретении.

[00139] Набор обычно включает этикетки, описывающие содержимое и/или инструкции по применению и листки-вкладыши с инструкциями по применению. Обычно также включен набор инструкций.

[00140] В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере или соединена с контейнером. В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере и на нее нанесены, сформованы или вытравлены на самом контейнере буквы, цифры или другие символы; этикетка соединена с контейнером, если он содержится в коробке или носителе, который также удерживает контейнер, например, в виде листка-вкладыша. В одном варианте осуществления этикетка используется для указания того, что содержимое следует использовать для конкретного терапевтического применения. Этикетка также указывает направление использования содержимого, такого как в способах, описанных в настоящем изобретении.

ПРИМЕРЫ

[00141] Аббревиатуры:

2-Me-THF или 2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
ACN или MeCN	ацетонитрил
Соединение I	(E)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)уксусная кислота
Соединение II	(E)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетат натрия
CPME	циклопропилметилловый эфир
DCM	дихлорметан
ДИ	деионизированная
DSC	дифференциальная сканирующая калориметрия

EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквивалент(ы)
FTIR или FT-IR	инфракрасная Фурье-спектроскопия
г	грамм(ы)
GC-MS или GCMS или GC/MS	газовая хроматография-масс-спектрометрия
GVS	гравиметрическое исследование сорбции паров
ч	час
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
IC	ионная хроматография
IPA	изопропиловый спирт
IPAc	изопропилацетат
KF	титрование по Карлу Фишеру
кг	килограмм(ы)
л	литр
LAG	размол с использованием жидкости
LC-MS или LCMS, или LC/MS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
М	молярная концентрация
MEK	метилэтилкетон
MIBK	метилизобутилкетон
MeOAc	метилацетат
MeOH	метанол
мг	миллиграмм(ы)
мин	минута
мл	миллилитр
мкл	микролитр
MTBE или TBME	трет-бутилметилловый эфир
NMP	N-метил-2-пирролидон
PPAR-дельта или PPAR δ	активированный рецептор дельта пролифератора пероксисом

rbf или RBF	круглодонная колба
RH	относительная влажность
об/мин	оборотов в минуту
rt или RT	комнатная температура
Rt	время удерживания
TFA	трифторуксусная кислота
TGA	термогравиметрический анализ
THF	тетрагидрофуран
мас./мас.	отношение масс
XRPD	порошковая рентгенография

[00142] Следующие примеры приведены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, приведенной в настоящем изобретении.

Пример 1: Получение (Е)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)уксусной кислоты (соединение I)

[00143] Получение соединения I описано ранее (см., WO 2007/071766, US 7943613, US 8362016, US 8551993, US 9663481, US 9855274, WO 2015/035171, US 9487493, US 9968613, каждый из которых во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки).

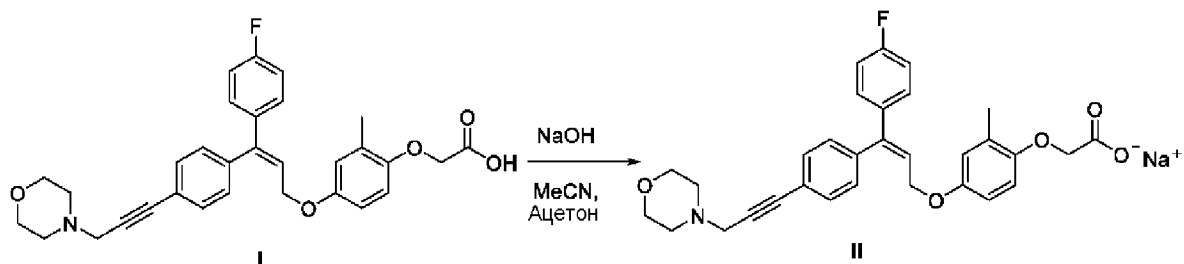
Пример 2: Получение (Е)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетата натрия (соединение II)

[00144] В открытую круглодонную колбу объемом 72 л, содержащую раствор соединения I (1089,4 г, 2,113 моля) в этилацетате (43 л), добавляли раствор гидроксида натрия (82,0 г, 2,050 моля) в воде (675 мл). Раствор нагревали при 40°C и фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении при 40°C до удаления 35 л растворителя. Раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (4 л) и сушили на воздухе на фильтре в течение 24 ч, затем сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50°C в течение 36 ч и получали 1079,6 г бежевого твердого вещества. Это твердое вещество суспендировали в этаноле (22 л) в rbf объемом 72 л. Раствор перемешивали 3 ч при комнатной температуре и затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили на воздухе 2 ч и затем диспергировали этанолом (2×4 л), затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили на воздухе 24 ч и затем переносили в вакуумный сушильный шкаф при 50°C на 24 ч и получали соединение II (937,2 г, 82,5%) в виде бежевого твердого вещества. Эту реакцию проводили дважды указанным образом и получали: 905,7 г (образец № 1, HPLC=99,85%, KF=0,65%, уксусной кислоты =19 част./млн) и 968,7 г (образец № 2, HPLC=99,87%, KF=0,53%, уксусной кислоты =44 част./млн). Всего=1874,4 г (82,5% выход).

[00145] Два указанных выше образца смешивали в колбе в роторном испарителе при комнатной температуре в течение 1 ч и получали 1859,0 г соединения II. Результаты

анализа с помощью XRPD собранного твердого вещества согласовались с данными для соединения II, форма 1. $^1\text{H-NMR}$ согласовался со структурой.

Пример 2-1: Получение формы 1 соединения II



[00146] Раствор NaOH (1,1 экв.) в воде (1 мл/г) добавляли к соединению I в ацетоне (9 мл/г) при 50°C и смесь перемешивали в течение 1-3 ч и получали раствор, который тщательно фильтровали. Этот раствор добавляли к ацетонитрилу (12,5 мл/г) и в него вносили в качестве затравки 4,2% мас./мас. соединения II (форма 1) и выдерживали при 35°C в течение не менее 1,5 ч. Полученную дисперсию перемешивали при 35°C в течение 1-3 ч, охлаждали до 5°C, фильтровали в атмосфере N_2 и дважды промывали с помощью 2 мл/г холодного ацетона в потоке N_2 . Затем продукт сушили при 45-55°C в течение 15-20 ч. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): δ 7,45 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,16 (s, 3H). Результаты анализа с помощью XRPD собранного твердого вещества согласовались с данными для соединения II, форма 1.

Пример 3: Получение аморфного соединения II из кристаллической формы 1 соединения II

[00147] Кристаллическую форму 1 соединения II (500 мг) растворяли в $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1; 5,0 мл, 10 объемов) при КТ и фильтровали через 0,45 мкм фильтр со шприцевым наконечником и переносили в чистую RBF объемом 100 мл. Раствор замораживали в бане твердый диоксид углерода-ацетон и сушили в вакууме в течение ночи. Полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD, $^1\text{H-NMR}$, DSC, TGA, KF и HPLC. Данные согласовались с аморфным веществом.

[00148] Один образец оставляли для анализа, а дополнительные образцы использовали в качестве исходных для последующего скрининга полиморфов.

Пример 4: Получение кристаллического гидрата формы 2 соединения II из кристаллической формы 1 соединения II

[00149] Кристаллическую форму 1 соединения II (4 г) помешали в чашку для кристаллизации и держали в камере со стабильными условиями при 25°C/97% RH. Регулярно проводили анализ с помощью XRPD для проверки превращения в форму 2. Полное превращение наблюдали через 4 недели при 25°C/97% RH.

[00150] Рентгенограмма XRPD согласовалась с данными для формы 2. Спектр $^1\text{H-NMR}$ согласовался с предложенной структурой.

Пример 5: Получение кристаллического сольвата с ацетоном формы 5 соединения II из кристаллической формы 1 соединения II

[00151] Кристаллическую форму 1 соединения II (25 мг) отвешивали в сосуды для HPLC и добавляли растворитель (500 мкл. Суспензии перемешивали в течение 1 ч при 35°C и затем анализировали с помощью XRPD. Для анализа с помощью XRPD две капли суспензии пипеткой помещали в держатель образца для использования с помощью 4-минутной методики.

[00152] Результаты скрининга растворителя приведены в следующей таблице:

Растворитель	XRPD
Ацетон	сначала форма 5; превращается в форму 1
ACN	Форма 1
Ацетон: ACN (1:1)	сначала форма 5; превращается в форму 1
Ацетон: вода (99:1)	сначала форма 5; превращается в форму 1
ACN: вода (99:1)	Форма 1
Ацетон: ACN: вода (49,5:49,5:1)	сначала форма 5; превращается в форму 1

[00153] XRPD, проведенные для аликвот, извлеченных из смесей растворителей, показали что по данным анализов для ацетона, смесей ацетон:ацетонитрил, ацетон:вода и ацетон:ацетонитрил:вода сначала содержалась форма 5, но в конце эксперимента она превращалась в форму 1. XRPD, проведенные для аликвот, извлеченных из ацетонитрила и смесей ацетонитрил:вода показали, что вещество оставалось в виде формы 1.

[00154] Эти дополнительные эксперименты для формы 1 показали, что форма 5 является сольватом с ацетоном, поскольку она наблюдалась только для ацетона и смесей растворителей с ацетоном. Дисперсии в ацетонитриле показали, что форма 1 оставалось неизменной. Кроме того, было установлено, что превращение формы 5 в форму 1 при этих условиях обратимо и что форма 5 является наиболее стабильной формой в системах растворителей с ацетоном. Форму 5 оказалось затруднительно выделить и полностью охарактеризовать.

Пример 6: Получение кристаллического сольвата с тетрагидрофураном формы 4 соединения II из кристаллической формы 1 соединения II

[00155] Кристаллическую форму 1 соединения II (499,3 мг) отвешивали в RBF объемом 100 мл со стержнем для перемешивания и добавляли THF (5 мл, 10 объемов) при 60°C. Образец перемешивали (500 об/мин) в течение 24 ч и затем аликвоту отбирали и анализировали с помощью XRPD и устанавливали, что образовалась форма 4. Затем вещество отделяли с помощью воронки Бюхнера и оставляли сохнуть с отсасыванием в течение примерно 45 мин. Образец получали с 70,8% выходом, являлся формой 4 по данным XRPD и спектр ¹H-NMR согласовался со структурой, которая содержала 1,1 мол.экв. THF.

Пример 7: Получение кристаллической структуры 9 соединения II из

кристаллической формы 2 соединения II

[00156] Кристаллический гидрат формы 2 соединения II разделяли на две порции и половину помещали в вакуумный сушильный шкаф при КТ. Через 24 ч образец анализировали с помощью XRPD. Отмечены некоторые небольшие различия рентгенограмм XRPD и эталонной формы 2. Через 4 дня в вакуумном сушильном шкафу наблюдали полное превращение. По данным XRPD вещество обладало структурой 9 и чистотой, равной 99,7%. Спектр $^1\text{H-NMR}$ согласовался с предложенной структурой и не обнаруживал наличие остаточного растворителя.

Пример 8: Скрининг полиморфов 1: Скрининг растворителей; получение дополнительных твердофазных форм соединения II

[00157] Кристаллическую форму 1 соединения II (20 мг) помещали в сосуды для HPLC со стержнем для перемешивания. Каждый образец обрабатывали увеличенными количествами растворителя (100-200 мкл, 5-10 объемов) при 25°C. После каждого добавления образец перемешивали в течение 20 мин и наблюдатели регистрировали время перед дополнительными добавлениями растворителя. Когда наблюдалось полное растворение, растворитель дополнительно не добавляли. Если растворение не наблюдалось в 100 объемах растворителя (2 мл), температуру повышали до 40°C и выдерживали в течение 30 мин содействия растворению. Полученные прозрачные растворы помещали в холодильник (5°C) и суспензии созревали (40°C/5°C, 8 ч/цикл) в течение 24 ч. Через 24 ч аликвоту отбирали (фильтровали и сушили с отсасыванием) и анализировали с помощью XRPD.

[00158] Созревание и последующий анализ суспензии с помощью XRPD указывал на плохую кристалличность веществ или рентгенограммы XRPD согласовались с данными для формы 1 или были сходны с ними. Для одного образца, с 2-метилтетрагидрофураном, обнаруживались отличия от формы 1, достаточные для признания новой кристаллической формы. Ее обозначали, как форму 3 и для нее отсутствовали некоторые пики формы 1 при малых значениях 2θ , а также некоторый сдвиг пиков при более значительных углах 2θ .

[00159] Все оставшееся вещество (суспензии или растворы) направляли на выпаривание для получения твердого препарата.

[00160] Выпаривание всех образцов давало твердые вещества, которые по данным XRPD представляли собой форму 1 с небольшими дополнительными пиками или преимущественно аморфные образцы. Два образца, с 1,4-диоксаном и тетрагидрофураном, давали новую рентгенограмму XRPD и их обозначали, как форму 4.

Пример 9: Скрининг полиморфов 2: диспергирование при низкой температуре; получение дополнительных твердофазных форм соединения II

[00161] Аморфное соединение II диспергировали в выбранных растворителях (5, 10 или 20 объемов, насколько это необходимо для надлежащего перемешивания) при 5°C в течение 24 ч. Затем дисперсии анализировали с помощью XRPD.

[00162] Через 24 ч при 5°C для ряда образцов обнаружены различия в данных XRPD; пять образцов (метилизобутилкетон, 1,4-диоксан, хлороформ, тетрагидрофуран и

дихлорметан) представляли собой форму 4 с разными уровнями степени кристалличности и один образец (диэтиловый эфир) обладал новой рентгенограммой, аналогичной для комбинации формы 1 и формы 4 и его обозначали, как форму 5. Ряд образцов обладал плохой кристалличностью и рентгенограммой, которую невозможно было идентифицировать и остальные образцы представляли собой форму 1 с разными уровнями степени кристалличности.

[00163] Дисперсии перемешивали при 5°C и повторно анализировали через 4 дня.

[00164] После увеличенного периода (4 дня) при 5°C результаты анализа с помощью XRPD были сходными, причем небольшое количество образцов обладали увеличенным уровнем степени кристалличности. Два образца обладали изменениями по сравнению с данными полученными через 24 ч: в случае 2-метилтетрагидрофурана обнаруживалась структура с более кристалличной структурой, чем через 24 ч, которую обозначали, как структура 5, и в случае EtOAc/H₂O (97,3:2,7) обнаруживалось вещество с плохой кристалличностью с небольшими изменениями по сравнению с известными рентгенограммами.

Пример 10: Скрининг полиморфов 3: размол с использованием жидкости; получение дополнительных твердофазных форм соединения II

[00165] К аморфному соединению II добавляли два небольших шариковых подшипника вместе с подходящим растворителем (5 мкл). Образцы подвергали механической нагрузке с помощью планетарной мельницы Fritsch (500 об/мин, 2 ч) и извлеченное вещество с N-метил-2-пирролидоном анализировали с помощью XRPD.

[00166] Целый ряд образцов (всего 10) после размолы оставались аморфными или преимущественно аморфными с одним небольшим пиком при 2,8-3,0° 2 θ . Два образца, образец 14 (растворитель 1,4-диоксан) и образец 16 (растворитель хлороформ) по данным XRPD представляли собой форму 4. Еще 4 образца обладали различиями по данным XRPD: образцы 15 (толуол), 4 (метилизобутилкетон), 19 (2-метилтетрагидрофуран) и 24 (N-метил-2-пирролидон). Последние три идентифицировали как форму 3. По данным XRPD образец 15 обозначали, как форму 3. Остальные образцы при размолу превращались в форму 1.

Пример 11: Скрининг полиморфов 4: диспергирование при высокой температуре; дополнительные твердофазные формы соединения II

[00167] Соответствующий растворитель добавляли к аморфному соединению II (300 мкл, 10 объемов/150 мкл, 5 объемов) и диспергировали в течение 24 ч при 60°C. При необходимости образцы выдерживали для диспергирования при 50°C или RT (в зависимости от растворителя).

[00168] Образцы анализировали через 24 ч и с помощью XRPD обнаруживалась преимущественно форма 1 с разными степенями кристалличности. Однако для пяти образцов с помощью XRPD обнаруживались различия: образец, полученный из метилизобутилкетона, интерпретирован, как форма 3, образец, полученный и метилэтилкетона, интерпретирован, как форма 5, образец, полученный и 1,4-диоксана,

интерпретирован, как структура 6, образец, полученный из тетрагидрофурана, интерпретирован, как форма 4, и образец, полученный из 2-метилтетрагидрофурана, интерпретирован, как структура 5 (плохая кристалличность).

Пример 12: Получение кристаллического сольвата с этилацетатом структуры 8 соединения II из аморфного соединения II

[00169] EtOAc/H₂O (97,3:2,7; 300 мкл, 10 объемов) добавляли к аморфному соединению II и помещали в холодильник при перемешивании. Через 24 ч отбирали порцию и анализировали с помощью XRPD и дисперсию перемешивали при 4°C. Образец дополнительно анализировали через 48 ч и 6 дней.

[00170] Во все моменты проведения анализа наблюдалась одна и та же рентгенограмма XRPD, однако она отличалась от целевой в этом эксперименте. Новую структуру обозначали, как структуру 8.

Пример 13: Получение кристаллического сольвата с 2-метилтетрагидрофураном формы 3 соединения II из кристаллической формы 1 соединения II

[00171] Кристаллическую форму 1 соединения II (506,8 мг) отвешивали в RBF объемом 100 мл со стержнем для перемешивания и растворитель 2-метилтетрагидрофуран (5 мкл, 10 объемов) добавляли при 60°C. Образец перемешивали (500 об/мин) всего в течение 3 дней и через 24 ч аликвоту отбирали и анализировали с помощью XRPD. Установлено, что структура 5 не получена и образец выдерживали в течение увеличенного времени.

[00172] Еще через 2 дня отбирали вторую аликвоту и анализ с помощью XRPD показывал, что образовалась форма 3. Дополнительно добавляли 2-метилтетрагидрофуран (5 мкл, 10 объемов) и образец охлаждали до 5°C и перемешивали в течение выходных дней. Образец фильтровали через воронку Бюхнера и сушили с отсасыванием в течение 15 мин.

[00173] Аликвоты систем для исследований по масштабированию структуры 5 анализировали с помощью XRPD и при получении при высокой температуре образуется форма 3. При охлаждении образец также представляет собой форму 3. При выделении рентгенограмма XRPD сохраняется. Образец получали с выходом 84%. Спектр ¹H-NMR согласовался с предложенной структурой и показывал наличие 0,17 мол.экв. остаточного 2-метилтетрагидрофурана.

Пример 14: Термодинамическая стабильность и получение кристаллической структуры 12 соединения II

[00174] Сравнительные дисперсии для определения порядка стабильности формы 1 и формы 2 готовили в диапазоне активности воды (0,4-0,8).

[00175] Кристаллическую форму 1 (2 г) и кристаллический гидрат формы 2 (2 г) слегка растирали вместе в ступке и затем смешивали с помощью валкового смесителя в течение примерно 2 ч. Получали XRPD этого образца.

[00176] Насыщенные растворы при 5°C/25°C получали суспендированием смешанного образца (200 мг) в 4 мл выбранного растворителя и насыщенные растворы

получали при 50°C получали суспендированием смешанного образца (100 мг) в 1 мл выбранного растворителя. Насыщенные растворы перемешивали в течение 3 ч при 25°C и 50°C. Насыщенные растворы при 25°C фильтровали и разделяли на растворы при 5°C и 25°C. Смешанный образец (50 мг) добавляли к фильтрованным растворам. Два контрольных образца формы 2 (50 мг) получали в 1 смеси мл ацетон:вода (99:1) и EtOH:вода (95:5) и перемешивали при 5°C, 25°C и 50°C.

[00177] Образцы исследовали при трех разных температурах в диапазоне активности воды. Форма 1 содержалась в большинстве случаев и не обнаруживалась форма 2. Для ацетона и смеси ацетон:вода (99:1) наблюдалась только форма 1. Пики формы 5 наблюдались в смеси с формой 1 для дисперсии в смеси EtOAc:вода (99:1). Форму 4 наблюдали в образцах в смеси THF:вода (98:2). В смесях EtOH:вода (95:5) и IPA:вода (94:6) наблюдали только форму 1.

[00178] В заключение наблюдали новую рентгенограмму для смеси ACN:вода (93:7), обозначенную, как структура 12. Затем вещество выделяли фильтрованием и повторно анализировали с помощью XRPD. Образец обладал такой же рентгенограммой XRPD, структурой 12.

Пример 15. Порошковая рентгенография (XRPD)

XX.1 Bruker AXS C2 GADDS

[00179] Рентгенограммы XRPD получали на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА), автоматизированного трехмерного перемещения, лазерного видеомикроскопа для позиционирования автоматического отбора проб и двумерного обнаружителя V α ntec-500. Оптическое рентгеновское устройство состоит из одного многослойного зеркала Гебеля, связанного с точечным коллиматором с отверстиями диаметром 0,3 мм.

[00180] Расхождение пучка, т. е. эффективный размер пучка рентгеновского излучения на образце, равнялся примерно 4 мм. Использовали θ - θ непрерывный режим сканирования с расстоянием от образца до детектора, равным 20 см, что давало эффективный диапазон 2θ , составляющий 1,5° - 32,5°. Обычно на образец воздействовали пучком рентгеновского излучения в течение 120 с. Для сбора данных и анализа использовали программное обеспечение GADDS для Win7/XP и Diffrac Plus EVA соответственно.

[00181] Образцы исследовали при условиях окружающей среды (послевакуумная XRPD) в том виде, в котором они приготовлены для эксперимента в вакууме, с использованием образца, закрепленного в утопленном металлическом держателе Anton Paar.

XX.2 Bruker AXS D8 Advance

[00182] Рентгенограммы XRPD получали на дифрактометре Bruker D8 с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА) и θ - 2θ гониометра, снабженного Ge монохроматором. Падающий пучок проходит через щель расходимости шириной 2,0 мм, затем через противорассеивающую щель шириной 0,2 мм и призму. Дифрагированный

пучок проходит через приемную щель шириной 8,0 мм с 2,5° щелью Соллера, затем попадает на детектор Lynxeye. Для сбора данных и анализа использовали программное обеспечение Diffrac Plus XRD Commander и Diffrac Plus EVA соответственно.

[00183] Образцы исследовали при условиях окружающей среды в виде плоских пластинчатых образцов. Образец получали на полированной с нулевым фоном (510) кремниевой пластине путем осторожного впрессовывания в плоскую пластину или помещали в вырезанное углубление. Образец вращали в его плоскости.

[00184] Подробное описание стандартной методики сбора данных Pharmorphix является следующим:

Диапазон углов: от 2 до 42° 2 θ

Величина шага: 0,05° 2 θ

Время сбора: 0,5 с/шаг (полное время сбора: 6,40 мин)

XX.3 PANalytical Empyrean

[00185] Рентгенограммы XRPD получали на дифрактометре PANalytical Empyrean с использованием излучения Cu K α (45 кВ, 40 мА) в режиме пропускания. Для падающего пучка использовали 0,5° щель, 4 мм маску и 0,04 рад щели Соллера с фокусирующим зеркалом. Детектор PIXcel3D для дифрагированного пучка был снабжен приемной щелью и 0,04 рад щелями Соллера. Для сбора данных использовали программное обеспечение X'Pert Data Collector с использованием интерфейса оператора X'Pert. Данные анализировали и представляли с использованием Diffrac Plus EVA или HighScore Plus.

[00186] Образцы получали и анализировали в металлическом или Millipore 96-луночном планшете в режиме пропускания. Прозрачную для рентгеновского излучения пленку, размещенную между листами металла в металлическом луночном планшете и порошками (примерно 1-2 мг) использовали в том виде, в котором она поставляется. Планшет Millipore использовали для выделения и анализа твердых веществ суспензии путем добавления небольшого количества суспензии в планшет с последующим фильтрованием в невысоком вакууме.

[00187] В режиме сканирования для металлического планшета использовали гониометрическую ось сканирования, а для планшета Millipore использовали сканирование 2 θ .

[00188] Подробное описание стандартной методики сбора данных сканирования является следующим:

Диапазон углов: от 2,5 до 32,0° 2 θ

Величина шага: 0,0130° 2 θ

Время сбора: 12,75 с/шаг (полное время сбора: 2,07 мин)

Условия, не являющиеся условиями окружающей среды

[00189] Рентгенограммы XRPD получали на дифрактометре PANalytical Empyrean с использованием излучения Cu K α (45 кВ, 40 мА) в режиме отражения. Прибор снабжен устройством Anton Paar CHC plus+ с окнами графит/Kapton и снабжен устройством охлаждения воздухом и связан с генератором влажности proUmid MHG32 Modular

Humidity Generator, или создающей низкий вакуум насосной системой, использующей насос Edwards RV3. Для падающего пучка использовали программируемую щель расходимости (в автоматическом режиме), с 10 мм фиксированной маской для падающего пучка, Ni фильтром и 0,04 рад щелями Соллера. Детектор PIXcel3D, помещенный на пути падающего пучка, снабжен автоматической противорассеивающей щелью (в автоматическом режиме) и 0,04 рад щелями Соллера.

[00190] Для сбора данных использовали программное обеспечение X'Pert Data Collector и данные анализировали и представляли с использованием Diffrac Plus EVA или Highscore Plus.

[00191] Для экспериментов в вакууме (VAC-XRPD) образец получали и анализировали с использованием хромированного держателя образца Anton Paar. Эталонную рентгенограмму XPRD получали до создания вакуума. Измерения проводили каждые 5 мин в течение 1,5 ч, затем с интервалами по 20 мин в течение 2 ч, затем каждый час в течение 3 ч. Образец выдерживали в вакууме в течение 72 ч, проводили конечное измерение и затем вакуум отключали. Дополнительные измерения (после вакуума) проводили каждые 10 мин в течение 3 ч для образца при условиях окружающей среды. Использовали параметры измерения для стандартной методики скрининга при сборе данных (подробно описана выше).

[00192] Для экспериментов при переменной температуре (VT-XRPD) образцы получали и анализировали с использованием хромированного держателя образца Anton Paar. Использовали скорость нагревания/охлаждения, равную 10°C/мин с изотермическим выдерживанием в течение 2 мин до начала измерения. Использовали параметры измерения для стандартной методики скрининга при сборе данных (подробно описана выше). Измерения проводили при следующих температурах:

Целевая температура (°C)
25
75
80
90
100
110
120
130
140
145
25

[00193] Для экспериментов при переменной влажности (VH-XRPD, форма 1) образец получали и анализировали с использованием хромированного держателя образца

Anton Paar. Использовали параметры измерения для стандартной методики скрининга при сборе данных (подробно описана выше). Измерения проводили при следующих значениях влажности:

Целевая RH/%	Длительность выдерживания
40	1 ч
60	1 ч
80	1 ч
90	12,5 ч
80	2 ч
60	2 ч
40	2 ч
20	2 ч
10	12,5 ч
20	2 ч
40	2 ч

[00194] Данные собирали в начале и в конце каждого исследования с интервалом в 1 ч между отборами образцов.

Характеризация твердофазных форм и структур соединения II

[00195] Порошковая рентгенограмма для кристаллической формы 1 соединения II приведена на фиг. 1. Порошковая рентгенограмма для кристаллического гидрата формы 2 соединения II приведена на фиг. 6. Порошковая рентгенограмма для кристаллического сольвата с 2-метилтетрагидрофураном формы 3 соединения II приведена на фиг. 9. Порошковая рентгенограмма для кристаллического сольвата с тетрагидрофураном формы 4 соединения II приведена на фиг. 12. Порошковая рентгенограмма для кристаллического сольвата с ацетоном формы 5 соединения II приведена на фиг. 15. Порошковая рентгенограмма для кристаллического гидрата структуры 9 соединения II приведена на фиг. 18. Порошковая рентгенограмма аморфного соединения II приведена на фиг. 21. Порошковая рентгенограмма структуры 12 соединения II приведена на фиг. 24.

Характеризация кристаллической формы 1 соединения II

[00196] Порошковая рентгенограмма для кристаллической формы 1 соединения II приведена на фиг. 1. Характеристические пики включают пики, приведенные в следующей таблице:

Угол 2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
2,8	100,0
6,7	17,0
7,2	22,6
13,4	24,2

17,8	23,5
19,7	24,6
19,9	25,6
20,6	22,9
21,8	23,7

Характеризация кристаллического гидрата формы 2 соединения II

[00197] Порошковая рентгенограмма для кристаллического гидрата формы 2 соединения II приведена на фиг. 6. Характеристические пики включают пики, приведенные в следующей таблице:

Угол 2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
4,5	100,0
13,8	42,5
17,6	65,3
18,3	48,8
19,0	64,2
19,6	55,2
19,9	68,4
20,5	62,9
23,0	52,5

Характеризация кристаллической формы сольвата с тетрагидрофураном 4 соединения II

[00198] Порошковая рентгенограмма для кристаллического сольвата с тетрагидрофураном формы 4 соединения II приведена на фиг. 12. Характеристические пики включают пики, приведенные в следующей таблице:

Угол 2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
3,3	100,0
5,7	16,3
11,9	14,4
19,8	15,2
20,1	42,4
20,7	23,2
22,9	17,1
23,1	15,6

[00199] Кристаллический сольват с тетрагидрофураном формы 4 (Е)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетата натрия обладает неизменной XRPD после нагревания до 110°C.

Характеризация кристаллического сольвата с ацетоном формы 5 соединения

II

[00200] Порошковая рентгенограмма для кристаллического сольвата с ацетоном формы 5 соединения II приведена на фиг. 15. Характеристические пики включают пики, приведенные в следующей таблице:

Угол 2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
2,8	100,0
8,3	15,4
8,7	11,3
13,1	16,1
19,4	21,9
20,2	12,2
21,3	16,6
24,6	14,6

Пример 16: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

XX.1 TA Instruments Q2000

[00201] Данные DSC получали на приборе TA Instruments Q2000, снабженном 50-позиционным автоматическим пробоотборником. Обычно 0,5-3 мг каждого образца нагревали в алюминиевой чашке с мелкими отверстиями при 10°C/мин от 25°C до 275°C. Образец продували сухим азотом со скоростью 50 мл/мин.

[00202] DSC с модулированием температуры проводили при скорости нагревания 2°C/мин и параметром модулирования температуры $\pm 0,626^\circ\text{C}$ (амплитуда) каждые 60 с (период).

[00203] Для управления прибором использовали программное обеспечение Advantage for Q Series и Thermal Advantage и данные анализировали с помощью программного обеспечения Universal Analysis или TRIOS.

XX.2 DSC на приборе TA Instruments Discovery

[00204] Данные DSC получали на приборе TA Instruments Discovery DSC, снабженном 50-позиционным автоматическим пробоотборником. Обычно 0,5-2 мг каждого образца нагревали в алюминиевой чашке с мелкими отверстиями при 10°C/мин от 25°C до 280°C. Образец продували сухим азотом со скоростью 50 мл/мин.

[00205] Для управления прибором использовали программное обеспечение TRIOS и данные анализировали с помощью программного обеспечения TRIOS или Universal Analysis.

[00206] Термограмма DSC для кристаллической формы 1 соединения II приведена на фиг. 2. Термограмма DSC для кристаллического гидрата формы 2 соединения II приведена на фиг. 7. Термограмма DSC для кристаллического сольвата с 2-

метилтетрагидрофураном формы 3 соединения II приведена на фиг. 10. Термограмма DSC для кристаллического сольвата с тетрагидрофураном формы 4 соединения II приведена на фиг. 13. Термограмма DSC для кристаллического сольвата с ацетоном формы 5 соединения II приведена на фиг. 16. Термограмма DSC для кристаллического гидрата структуры 9 соединения II приведена на фиг. 19. Термограмма DSC для аморфного соединения II приведена на фиг. 22. Термограмма DSC для кристаллической структуры 12 соединения II приведена на фиг. 25.

[00207] Эндотермы на термограммах дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для некоторых форм и структур являются такими, как описано в следующей таблице:

Твердофазная форма	Эндотермы DSC
аморфная	широкая эндотерма с началом при 43,1°C и пиком примерно при 60,3°C, широкая экзотерма с началом при 107,0°C и пиком при 112,9°C; и эндотерма с началом при 125,0°C, пиком при 130,4°C
Форма 1	началом примерно при 179,5°C и пиком примерно при 181,6°C
Форма 2	шесть эндотермических событий: с началом примерно при 44,1°C и пиком примерно при 72,4°C; пиком примерно при 92,4°C; началом примерно при 107,0°C и пиком примерно при 118,5°C; началом примерно при 127,6°C и пиком примерно при 130,0°C; началом примерно при 146,9°C и пиком примерно при 149,9°C; и началом при примерно 179,5°C и пиком примерно при 181,1°C
Форма 3	три эндотермических события: началом примерно при 58,7°C и пиком примерно при 73,2°C; началом примерно при 114,5°C и пиком примерно при 136,2°C; и началом при примерно 172,5°C и пиком примерно при 178,6°C
Форма 4	два эндотермических события: началом примерно при 111,7°C и пиком примерно при 114,5°C с широким плечом с началом примерно при 70°C; и началом при примерно 142,5°C и пиком примерно при 147,2°C с широким плечом с началом примерно при 130,6°C
Форма 5	два эндотермических события, обладающие: началом при 75,8°C и двумя пиками при примерно 85,8°C и 97,2°C; и началом при 180,4°C и пиком при 182,2
Структура 9	три эндотермических события: началом примерно при 38,5°C и двумя пиками при примерно 71,5°C и 94,1°C; началом примерно

	при 107,1°C и двумя пиками при примерно 118,0°C и 130,0°C; и началом при примерно 146,8°C и пиком примерно при 150,0°C
Структура 5	четыре эндотермических события: началом примерно при 50,7°C и двумя пиками при примерно 54,6°C и 60,1°C; началом примерно при 125,4°C и пиком примерно при 130,4°C; началом примерно при 142,7°C и пиком примерно при 146,2°C; и началом при примерно 172,4°C и пиком примерно при 181,0°C
Структура 6	три эндотермических события: началом примерно при 88,0°C и двумя пиками при примерно 97,7°C и 105,5°C; началом примерно при 120,3°C и четырьмя пиками при примерно 125,1°C, 132,4°C, 134,7°C, и 144,2°C; и началом при примерно 176,5°C и пиком примерно при 180,3°C
Структура 12	пять эндотермических событий: началом примерно при 54,7°C и пиком примерно при 81,5°C; началом примерно при 90,1°C и пиком примерно при 92,2°C; началом примерно при 115,9°C и пиком примерно при 124,6°C; началом примерно при 131,3°C и пиком примерно при 132,5°C; и началом при примерно 146,8°C и пиком примерно при 150,6°C

Пример 17: Термогравиметрический анализ (TGA)

XX.1 TA Instruments Q500

[00208] Данные TGA получали на приборе TA Instruments Q500 TGA, снабженном 16-позиционным автоматическим пробоотборником. Обычно 5-10 мг каждого образца помещали в предварительно тарированную алюминиевую чашку для DSC и нагревали при 10°C/мин от температуры окружающей среды до 350°C. Образец продували азотом со скоростью 60 мл/мин.

[00209] Для управления прибором использовали программное обеспечение Advantage for Q Series и Thermal Advantage и данные анализировали с помощью программного обеспечения Universal Analysis.

[00210] Термограмма TGA для кристаллической формы 1 соединения II приведена на фиг. 3. Термограмма TGA для кристаллического гидрата формы 2 соединения II приведена на фиг. 8. Термограмма TGA для кристаллического сольвата с 2-метилтетрагидрофураном формы 3 соединения II приведена на фиг. 11. Термограмма TGA для сольвата с тетрагидрофураном формы 4 соединения II приведена на фиг. 14. Термограмма TGA для кристаллического гидрата структуры 9 соединения II приведена на фиг. 20. Термограмма TGA для аморфного соединения II приведена на фиг. 23.

[00211] Термограммы термогравиметрического анализа (TGA) для некоторых форм и структур являются такими, как описано в следующей таблице:

Твердофазная форма	Термограммы TGA
аморфная	с 3,7% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 150°C и началом разложения примерно при 260°C
Форма 1	с 0,1% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 60°C и началом разложения примерно при 250°C
Форма 2	с 17,2% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 145°C и началом разложения примерно при 275°C
Форма 3	с 2,3% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 82°C, дополнительно равной 3,8% мас./мас. потерей при температуре от 82°C до 155°C и началом разложения примерно при 275°C
Форма 4	с 14,3% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 175°C и началом разложения примерно при 285°C
Структура 9	с 8,6% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 105°C и началом разложения примерно при 270°C
Структура 5	с 1,0% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 51°C, дополнительно равной 7,6% мас./мас. потерей при температуре от 51 до 91°C, дополнительно равной 4,7% мас./мас. потерей при температуре от 91°C до 156°C и началом разложения примерно при 275°C
Структура 6	с 15,6% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 187°C и началом разложения примерно при 260°C

Пример 18: Гравиметрическое исследование сорбции паров (GVS)

[00212] Изотермы сорбции получали с помощью анализатора SMS DVS Intrinsic moisture sorption analyzer под управлением программного обеспечения DVS Intrinsic Control. Температуру образца поддерживали равной 25°C с помощью устройства управления прибора. Влажность регулировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота при полной скорости потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли калиброванным зондом Rotronic (динамический диапазон of 1,0-100%RH), расположенным вблизи от образца. Изменение массы (релаксация массы) образца в зависимости от %RH постоянно определяли с помощью микровесов (точность $\pm 0,005$ мг).

[00213] Обычно 5-30 мг образца помещали в тарированную корзину из нержавеющей стали с отверстиями при условиях окружающей среды. Образец нагружали и разгружали при 40%RH и 25°C (типичные комнатные условия). Изотермы сорбции влаги получали, как описано ниже (2 скана за полный цикл). Стандартную изотерму получали при 25°C при 10%RH с интервалами в диапазоне 0-90%RH. Обычно выполняли двойной цикл (4 скана). Анализ данных проводили с помощью Microsoft Excel с использованием программного обеспечения DVS Analysis Suite.

[00214] Методика экспериментов SMS DVS Intrinsic описан в следующей таблице:

Параметр	Значение
Адсорбция - скан 1 (%RH)	40-90
Десорбция, адсорбция - скан 2 (%RH)	90-0, 0-40
Интервалы (%RH)	10
Количество сканов	4
Скорость потока (мл/мин)	200
Температура (°C)	25
Стабильность (°C/мин)	0,2
Время сорбции (ч)	6 ч перерыв
Количество циклов	2

[00215] Обратимое поглощение воды для кристаллических форм и структур, определенное с помощью гравиметрического исследования сорбции паров (GVS) являются такими, как описано в следующей таблице:

Твердофазная форма	Обратимое поглощение воды 0-90% RH
Форма 1	~ 13,0% †
Форма 2	~ 25%
Форма 4	~ 23%
Форма 5	~ 11%
Структура 9	~ 27%
Форма 3	~ 9,0%

† Данные GVS для формы 1 могут быть разными для разных синтезированных партий

[00216] Образцы восстанавливали после завершения исследования изотермы при 90% RH и 25°C и повторно анализировали с помощью XRPD. Результаты последующего анализа с помощью XRPD описаны в следующей таблице:

Твердофазная форма до GVS	Твердофазная форма после GVS
Форма 1	Неизмененная (форма 1)
Форма 2	Неизмененная (форма 2)
Форма 4	Форма 2
Форма 5	Форма 1
Структура 9	Неизмененная (структура 9)
Форма 3	Форма 1

Пример 19: Стабильность твердофазных форм

[00217] Стабильность образцов исследовали при хранении при нормальных или статических условиях при 25°C/97% RH и 40°C/75% RH в течение 7 или 10 дней. Затем

образцы повторно анализировали с помощью XRPD.

[00218] Результаты последующего анализа с помощью XRPD для кристаллических форм описаны в следующей таблице:

Твердофазная форма	25°C/97% RH/7 дней	40°C/75% RH/7 дней
Форма 1	Форма 2	Неизменная (форма 1)
Форма 2	Неизменная (форма 2)	Неизменная (форма 2)
Форма 4	Форма 2	Форма 1
Структура 9	Некоторые изменения: сходные с полученными для структуры 9 и формы 2	Некоторые изменения: сходные с полученными для структуры 9 и формы 2
Форма 3	--	Форма 1

[00219] Не происходило изменения XRPD аморфной твердой формы при хранении при нормальных условиях в течение 24 ч, 48 ч, 7 дней или 10 дней. Не происходило изменения XRPD аморфной твердой формы при хранении при статических условиях при 40°C/75% RH в течение 10 дней.

Пример 20: Методики высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC)

[00220] Анализ чистоты проводили с помощью системы Agilent HP1100 series (или эквивалентной), снабженной детектором на диодной матрице, и с использованием программного обеспечения ChemStation. Подробное полное описание методики приведено ниже:

8-минутная методика

Параметр		Значение	
Тип методики		С обращенной фазой с элюированием в градиентном режиме	
Приготовление образца		0,25 мг/мл в смеси ацетонитрил : вода 1:1	
Колонка		Supelco Ascentis Express C18, 100×4,6 мм, 2,7 мкм	
Температура колонки (°C)		25	
Инжектирование (мкл)		5	
Длина волны, ширина волны (нм)		255, 90	
Скорость потока (мл/мин)		2	
Фаза А		0,1% TFA в воде	
Фаза В		0,085% TFA в ацетонитриле	
График	Время (мин)	% фазы А	% фазы В
	0	95	5
	6	5	95

	6,2	95	5
	8	95	5

30-минутная методика

Параметр		Значение	
Тип методики		С обращенной фазой с элюирование в градиентном режиме	
Приготовление образца		0,25 мг/мл в ацетонитриле : вода 1:1	
Колонка		Supelco Ascentis Express C18, 100×4,6 мм, 2,7 мкм	
Температура колонки (°C)		25	
Инжектирование (мкл)		5	
Длина волны, ширина волны (нм)		255, 90	
Скорость потока (мл/мин)		2	
Фаза А		0,1% TFA в воде	
Фаза В		0,085% TFA в ацетонитриле	
График	Время (мин)	% фазы А	% фазы В
	0	95	5
	25	5	95
	25,2	95	5
	30	95	5

50-минутная методика

Параметр		Значение	
Тип методики		С обращенной фазой с элюирование в градиентном режиме	
Приготовление образца		0,2 мг/мл в ацетонитриле : вода 1:1	
Колонка		Hichrom RPB C18, 250×4,6 мм, 5 мкм	
Температура колонки (°C)		35	
Инжектирование (мкл)		20	
Длина волны, ширина волны (нм): (детектирование)		248 (4)	
Длина волны, ширина волны (нм): (эталон)		400 (100)	
Скорость потока (мл/мин)		1,0	
Водный буфер		0,1 М дигидрофосфат аммония, pH 2,5	

Фаза А		60:40 (водный буфер: АСN)	
Фаза В		30:70 (водный буфер: АСN)	
График	Время (мин)	% фазы А	% фазы В
	0,0	100,0	0,0
	10,0	100,0	0,0
	27,0	66,5	33,5
	39,0	0,0	100,0
	40,0	100,0	0,0
	50,0	100,0	0,0

[00221] Анализ чистоты разных твердофазных форм продемонстрировал чистоту >99% для всех форм. Данные HPLC по чистоте подробно представлены в таблице ниже:

Твердофазная форма	Чистота по данным HPLC
аморфная	99,5% (50-минутная методика)
Форма 1	99,6% (50-минутная методика)
Форма 2	99,3% (8-минутная методика)
Форма 3	99,5% (8-минутная методика)
Форма 4	99,6% (8-минутная методика)
Структура 9	99,7% (8-минутная методика)
Структура 5	99,6% (8-минутная методика)
Структура 6	99,1% (8-минутная методика)

Пример 21: Титрование по Карлу Фишеру (KF)

[00222] Содержание воды в каждом образце определяли с помощью Metrohm 874 Oven Sample Processor при температуре до 150°C с использованием кулометра 851 Titrano с применением реагента для печи Hydranal Coulomat AG и продувки азотом. Взвешенные твердые образцы помещали в герметизированный сосуд для образца. В каждом титровании использовали примерно 10 мг и определения проводили дважды. Приведены средние значения этих результатов, если не указано иное. Сбор и анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Tiamo.

[00223] Результаты анализа с помощью KF для кристаллических форм описаны в следующей таблице:

Твердофазная форма	KF
Форма 1	0,7 мас.% воды (0,21 мол.экв.)
Форма 2	19,1 мас.% воды (150°C) (7 мол.экв.)
Структура 9	1,7 мас.%/2,3 мас.% воды (100°C) (~ 0,6 мол.экв.)
Форма 3	0,5 мас.% воды (160°C) (0,15 мол.экв.)
аморфная	3,0 мас.% воды (0,92 мол.экв.)

Пример 22: Ионная хроматография

[00224] Данные получали с помощью Metrohm 930 Compact IC Flex с профессиональным автоматическим пробоотборником 858 и монитором дозирующего устройства 800 Dosino с использованием программного обеспечения IC MagicNet. Точно отweighенные образцы готовили в качестве исходных растворов в подходящем растворителе. Количественные данные получали путем сопоставления с данными для стандартных растворов с известной концентрацией определяемых ионов. Анализ проводили дважды и приведены средние значения этих результатов, если не указано иное.

ИС методика для катионной хроматографии

Параметр	Значение
Тип методики	Катионный обмен
Колонка	Metrosep C 4-250 (4,0×250 мм)
Температура колонки (°C)	Температура окружающей среды
Инжектирование (мкл)	Разное
Детектирование	Детектор по проводимости
Скорость потока (мл/мин)	0,9
Элюент	1,7 мМ азотная кислота 0,7 мМ дипиколиновая кислота в 5% водном растворе ацетона.

ИС методика для анионной хроматографии

Параметр	Значение
Тип методики	Анионный обмен
Колонка	Metrosep A Supp 5-150 (4,0×150 мм)
Температура колонки (°C)	Температура окружающей среды
Инжектирование (мкл)	Разное
Детектирование	Детектор по проводимости
Скорость потока (мл/мин)	0,7
Элюент	3,2 мМ карбонат натрия, 1,0 мМ гидрокарбонат натрия в 5% водном растворе ацетона.

[00225] Ионная хроматография кристаллической формы 1 соединения II показала наличие 1,1 мол.экв. натрия (с поправкой на воду) при отсутствии других анионов или катионов.

[00226] Ионная хроматография кристаллической формы сольвата с 2-метилтетрагидрофураном формы 3 соединения II показала наличие 0,96 мол.экв. натрия (с поправкой на воду) при отсутствии других анионов или катионов t.

[00227] Ионная хроматография кристаллической формы сольвата с тетрагидрофураном формы 4 соединения II показала наличие 1,01 мол.экв. натрия (с поправкой на воду) при отсутствии других анионов или катионов.

Пример 23: Инфракрасная Фурье-спектроскопия (FTIR)

[00228] Данные получали с помощью Perkin-Elmer Spectrum One, снабженного универсальным устройством для исследования ослабленного полного отражения (ATR) в диапазоне 4000-650 см^{-1} за 16 Скано. Данные получали с помощью программного обеспечения Spectrum и обрабатывало с помощью процессора ACD Spectrus Processor.

Характеризация кристаллической формы 1 соединения II

[00229] Инфракрасный Фурье-спектр (FTIR) для кристаллической формы 1 соединения II приведен на фиг. 4. Характеристические пики включают пики при 810 см^{-1} , 838 см^{-1} , 1220 см^{-1} , 1504 см^{-1} и 1612 см^{-1} . Дополнительные характеристические пики приведены в следующей таблице:

Длина волны (см^{-1})	Относительная интенсивность*
798	M
810	S
838	S
864	M
1009	M
1035	M
1043	M
1052	M
1115	S
1160	M
1220	VS
1236	M
1333	M
1413	M
1425	M
1504	S
1612	VS

* M=средней интенсивности; S=интенсивный; VS=высокой интенсивности

Характеризация кристаллического сольвата с ацетоном формы 5 соединения II

[00230] Инфракрасный Фурье-спектр (FTIR) для кристаллического сольвата с

ацетоном формы 5 соединения II приведен на фиг. 17. Характеристические пики включают пики при 810 см^{-1} , 838 см^{-1} , 1220 см^{-1} , 1504 см^{-1} и 1612 см^{-1} . Дополнительные характеристические пики приведены в следующей таблице:

Длина волны (см^{-1})	Относительная интенсивность*
798	M
810	S
838	S
864	M
1009	M
1042	M
1053	M
1116	M
1160	M
1220	VS
1236	M
1333	M
1412	M
1424	M
1504	S
1612	VS

* M=средней интенсивности; S=интенсивный; VS=высокой интенсивности

Пример 24: Спектроскопия комбинационного рассеяния

[00231] Данные получали с помощью Renishaw inVia Qontor. Для управления прибором, анализа данных и представления использовали программное обеспечение WiRE.

Методика: источник возбуждения, лазер с $\lambda_{\text{ex}}=785\text{ нм}$, с ослаблением для исключения разложения образца

Диапазон сдвига комбинационного рассеяния: $100\text{--}3200\text{ см}^{-1}$

Время воздействия: 10 с

Количество накоплений: 1

Характеризация кристаллической формы 1 соединения II

[00232] Спектр комбинационного рассеяния для кристаллической формы 1 соединения II приведен на фиг. 5. Характеристические пики приведены в следующей таблице:

Длина волны (см^{-1})	Относительная интенсивность*
103	M

126	M
810	M
1158	M
1238	M
1604	VS
1629	M

* M=средней интенсивности; S=интенсивный; VS=высокой интенсивности

Пример 25: Дифракция рентгеновского излучения для монокристалла (SCXRD)

Получение монокристалла

[00233] Кристалл соединения II (форма 1) выделяли из агрегата кристаллов, полученных путем выпаривания из раствора EtOAc/H₂O (99:1 об./об.%). Приблизительные размеры кристалла составляли: 0,40×0,03×0,005 мм.

Сбор данных и характеристика

[00234] Данные получали на дифрактометре Rigaku Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu при нуле, Atlas CCD, снабженном охлаждающим устройством Oxford Cryosystems Cobra. Данные получали с использованием излучения Cu K α ($\lambda=1,5418$ Å) при постоянной температуре по методике варьирования сканирования по ω (от 2,807 до 50,989° θ). Дополнительные параметры получения и уточнения приведены ниже в таблице 1.

[00235] Структуры определяли и уточняли с использованием набора Bruker AXS SHELXTL или кристаллографического программного обеспечения OLEX². Если не указано иное, атомы водорода, присоединенные к атомам углерода, размещали геометрически и уточняли с использованием изотропного параметра смещения при движении атомов. Атомы водорода, присоединенные к гетероатомам размещали с помощью разностного синтеза Фурье и уточняли с использованием изотропного параметра смещения при движении атомов. Эталонную рентгенограмму для кристаллической структуры получали с помощью Mercury.

Таблица 1. Сбор данных и уточнение структуры для соединения II (форма 1)

Дифрактометр	SuperNova, Dual, Cu при нуле, Atlas
Источник излучения	Источник рентгеновского излучения SuperNova (Cu), CuK α
Методика сбора данных	сканирование по омега
Диапазон значений тета для сбора данных	от 2,807 до 50,989°
Диапазон индексов	$-31 \leq h \leq 31$, $-6 \leq k \leq 5$, $-27 \leq l \leq 27$
Собрано отражений	28094
Независимых отражений	5555 [R(int)=0,1913]

Покрывание для независимых отражений	58,4%
Изменения контрольных отражений	n/a
Коррекция поглощения	Мультисканирующая
Максимальное и минимальное пропускание	1,00000 и 0,42918
Методика определения структуры	Прямые методики
Программа определения структуры	SHELXTL (Sheldrick, 2013)
Методика уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов по F ²
Программа уточнения	SHELXL-2014/6 (Sheldrick, 2014)
Минимизируемая функция	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Данные/ограничения/параметры	5555/0/705
Критерий согласия по F ²	1,007
Δ/σ_{max}	0,000
Конечные индексы R: 2657 данных; $I > 2\sigma(I)$ Все данные	R ₁ =0,0945, wR ₂ =0,2099 R ₁ =0,1886, wR ₂ =0,2771
Система взвешивания	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + 0,1224P]^2$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Коэффициент экстинкции	n/a*
Наибольшее различие максимумов и минимумов	0,426 и -0,390 еА-3

*Данных нет

Сводка данных по уточнению:

Упорядоченные атомы не H, XYZ	Свободное уточнение
Упорядоченные атомы не H, U	Анизотропные
Атомы H (на углероде), XYZ	Перемещение идеализированных положений на присоединенных атомах
H (на углероде), U	Подходящее множественное U(eq) для связанного атома
Атомы H (на гетероатомах), XYZ	Свободное уточнение
Атомы H (на гетероатомах), U	Изотропные
Разупорядоченные атомы, OCC	Отсутствие разупорядочивания
Разупорядоченные атомы, XYZ	Отсутствие разупорядочивания

Разупорядоченные атомы, U	Отсутствие разупорядочивания
---------------------------	------------------------------

[00236] Кристаллическую структуру соединения II (форма 1) определяли при 100 К и сводка структурных данных приведена в таблицах 2, 3 и 4. Рентгеновские данные получали до разрешения, равного 1,0 Å, с использованием экспозиций, равных 100 с на кадр, при малом угле θ и 200 с на кадр, при большим угле θ . При некоторых ориентациях кристалла на рентгенограмме имеются расщепленные и полосатые отражения, которые отражают качество кристалла и могут указывать на потенциальное двойникование.

[00237] У кристаллов наблюдается моноклинная пространственная группа P2/c и проведено уточнение с конечным значением R1 [$I > 2\sigma(I)$], равным 9,45%. Проводили анализ с помощью Platon ADDSYM и не обнаружена дополнительная пространственная группа. Кроме того, также была попытка определения структуры в более общей P2₁/c пространственной группе, однако удовлетворительное определение структуры не получено. Несмотря на получение для этой кристаллической структуры только данных с низким разрешением, данных достаточно для успешного определения кристаллической структуры соединения II (форма 1) в пространственной группе P2/c и подтверждения связности атомов, которая согласуется с двумерным представлением молекулы. Асимметричная ячейка содержит два полностью упорядоченных аниона соединения I и два независимых катиона Na⁺.

Таблица 2. Данные для кристалла соединения II (форма 1) при 100 К

Кристаллографическая система	Моноклинная
Пространственная группа	P2/c
a (Å)	31,581(3)
b (Å)	6,1180(4)
c (Å)	27,2046(18)
α	90°
β	94,447(7) °
γ	90°
V (Å ³)	5240,4(7)
Z	8
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,363
Коэффициент поглощения (мм ⁻¹)	0,937
F(000)	2256

Таблица 3. Парциальные атомные координаты для соединения II (форма 1) при 100 К

	x/a	y/b	z/c
Na1A	0,55177(12)	0,7521(5)	0,27685(13)
F1A	0,11468(18)	0,1067(9)	0,5137(2)

O1A	0,5084(2)	1,6234(10)	0,3364(2)
O2A	0,4711(2)	1,9101(10)	0,3072(2)
O3A	0,4420(2)	1,4498(10)	0,3786(2)
O4A	0,3042(2)	0,9658(10)	0,4278(2)
O5A	-0,0492(2)	0,8045(12)	0,1069(3)
N1A	0,0218(3)	1,0358(13)	0,1493(3)
C1A	0,4750(3)	1,7319(17)	0,3316(3)
C2A	0,4347(3)	1,6488(15)	0,3518(3)
C3A	0,4054(3)	1,3482(16)	0,3910(3)
C4A	0,3645(3)	1,4107(15)	0,3761(3)
C5A	0,3295(3)	1,2894(15)	0,3868(3)
C6A	0,3358(3)	1,0998(17)	0,4152(3)
C7A	0,3763(3)	1,0428(14)	0,4321(3)
C8A	0,4120(3)	1,1565(16)	0,4210(3)
C9A	0,4557(3)	1,0922(15)	0,4400(3)
C10A	0,2618(3)	1,0346(15)	0,4183(4)
C11A	0,2352(3)	0,8655(16)	0,4405(3)
C12A	0,1986(3)	0,7796(15)	0,4212(3)
C13A	0,1766(3)	0,6035(14)	0,4464(3)
C14A	0,1990(3)	0,4644(16)	0,4787(3)
C15A	0,1781(3)	0,2962(16)	0,5027(3)
C16A	0,1358(4)	0,2724(16)	0,4913(3)
C17A	0,1116(3)	0,4139(16)	0,4608(3)
C18A	0,1326(4)	0,5764(16)	0,4386(4)
C19A	0,1763(3)	0,8646(16)	0,3748(3)
C20A	0,1673(3)	0,7262(15)	0,3345(4)
C21A	0,1426(3)	0,7969(16)	0,2942(4)
C22A	0,1250(3)	1,0087(18)	0,2925(4)
C23A	0,1354(3)	1,1487(16)	0,3320(4)
C24A	0,1600(3)	1,0762(16)	0,3715(4)
C25A	0,0966(4)	1,0763(16)	0,2511(4)
C26A	0,0724(3)	1,1350(17)	0,2182(4)
C27A	0,0403(3)	1,2154(16)	0,1803(4)
C28A	-0,0023(3)	0,8873(15)	0,1787(4)

C29A	-0,0221(4)	0,7113(18)	0,1459(4)
C30A	-0,0269(4)	0,9488(18)	0,0779(4)
C31A	-0,0076(3)	1,1299(15)	0,1108(4)
Na1B	0,50100(12)	1,2565(5)	0,32498(12)
F1B	0,94656(18)	0,5969(8)	0,4452(2)
O1B	0,5610(2)	1,1172(9)	0,2949(2)
O2B	0,5623(2)	1,3963(11)	0,2415(2)
O3B	0,6224(2)	0,9057(10)	0,2598(2)
O4B	0,7554(2)	0,3890(10)	0,2088(2)
O5B	0,5490(2)	-0,7247(10)	0,4023(2)
N1B	0,6179(3)	-0,6391(12)	0,4735(3)
C1B	0,5754(4)	1,2146(19)	0,2598(4)
C2B	0,6129(3)	1,1120(15)	0,2360(4)
C3B	0,6584(3)	0,7925(15)	0,2471(3)
C4B	0,6805(3)	0,8379(16)	0,2073(4)
C5B	0,7135(3)	0,7053(15)	0,1952(3)
C6B	0,7243(3)	0,5240(16)	0,2248(4)
C7B	0,7029(3)	0,4838(14)	0,2653(3)
C8B	0,6697(3)	0,6152(15)	0,2783(3)
C9B	0,6461(3)	0,5722(13)	0,3234(3)
C10B	0,7719(3)	0,2156(14)	0,2414(3)
C11B	0,8036(3)	0,2993(14)	0,2795(4)
C12B	0,8085(3)	0,2600(14)	0,3285(3)
C13B	0,8438(3)	0,3582(15)	0,3596(3)
C14B	0,8624(3)	0,2370(14)	0,3989(3)
C15B	0,8962(3)	0,3143(16)	0,4279(4)
C16B	0,9127(3)	0,5176(18)	0,4166(4)
C17B	0,8953(3)	0,6460(15)	0,3782(4)
C18B	0,8614(3)	0,5608(16)	0,3505(4)
C19B	0,7785(3)	0,1160(17)	0,3530(4)
C20B	0,7610(3)	0,1914(15)	0,3965(4)
C21B	0,7357(3)	0,0582(15)	0,4221(3)
C22B	0,7278(3)	-0,1574(16)	0,4069(4)
C23B	0,7446(3)	-0,2323(13)	0,3643(3)

C24B	0,7692(3)	-0,0950(15)	0,3375(3)
C25B	0,7035(3)	-0,3033(16)	0,4361(3)
C26B	0,6837(3)	-0,4190(15)	0,4608(3)
C27B	0,6583(3)	-0,5563(14)	0,4930(3)
C28B	0,5892(3)	-0,4684(15)	0,4538(3)
C29B	0,5462(3)	-0,5614(16)	0,4400(4)
C30B	0,5779(3)	-0,8945(15)	0,4192(4)
C31B	0,6209(3)	-0,8071(14)	0,4349(3)

Таблица 4. Координаты атомов водорода для соединения II (форма 1) при 100 К

	x/a	y/b	z/c
H2AA	0,4236	1,7608	0,3738
H2AB	0,4129	1,6239	0,3242
H4A	0,3602	1,5421	0,3577
H5A	0,3017	1,3339	0,3751
H	0,3799	0,9176	0,4526
H9AA	0,467	1,2009	0,464
H9AB	0,474	1,0846	0,4125
HA	0,4548	0,9488	0,4559
H10A	0,2543	1,0456	0,3823
H10B	0,2574	1,1792	0,4334
H11A	0,2453	0,8126	0,4721
H14A	0,2288	0,482	0,4848
H15A	0,1931	0,2031	0,526
H17A	0,0817	0,398	0,4556
H18A	0,1169	0,6743	0,4171
H20A	0,1785	0,5819	0,3351
H21A	0,1372	0,7016	0,2668
H23A	0,1251	1,2947	0,3312
H24A	0,1664	1,1738	0,3982
H27A	0,0535	1,3232	0,1592
H27B	0,0174	1,2905	0,1966
H28A	-0,0248	0,9694	0,1943
HB	0,0168	0,8208	0,2052
HC	0,0005	0,6246	0,1319

H29B	-0,0388	0,6118	0,1656
H30A	-0,0465	1,0122	0,0515
H30B	-0,0042	0,8691	0,0622
H31A	0,0077	1,2344	0,0908
H31B	-0,0305	1,2103	0,126
H2BA	0,6055	1,0894	0,2003
H2BB	0,6379	1,2097	0,24
H4B	0,6731	0,9624	0,1875
H5B	0,7286	0,7368	0,1672
H7B	0,711	0,3617	0,2855
H9BA	0,6446	0,7071	0,3426
H9BB	0,661	0,4595	0,3436
H9BC	0,6172	0,522	0,3133
H10C	0,7851	0,1016	0,2218
H10D	0,7481	0,1474	0,2576
H11B	0,824	0,3966	0,2677
H14B	0,8512	0,097	0,4057
H15B	0,9083	0,2316	0,455
H17B	0,9064	0,7862	0,3715
H18B	0,8491	0,6445	0,3236
H20B	0,7669	0,3358	0,4079
H21B	0,7235	0,1126	0,4505
H23B	0,7393	-0,378	0,3535
H24B	0,7798	-0,147	0,3079
H27C	0,6761	-0,6831	0,5041
H27D	0,6535	-0,4694	0,5228
H28C	0,6006	-0,4018	0,4244
H28D	0,5869	-0,3525	0,4788
H29C	0,5347	-0,6278	0,4693
H29D	0,5267	-0,4435	0,4277
H30C	0,5803	-1,0023	0,3924
H30D	0,5664	-0,9711	0,4473
H31C	0,6395	-0,9277	0,4478
H31D	0,6337	-0,7425	0,4062

[00238] Модельная рентгенограмма XRPD для соединения II (форма 1) при 100 К приведена на фиг. 26.

[00239] Наложение на экспериментальную рентгенограмму при КТ подтверждает, что модельная рентгенограмма структуры монокристалла согласуется с экспериментальной рентгенограммой для соединения II (форма 1) (фиг. 27).

Пример А-1: Парентеральная фармацевтическая композиция

[00240] Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения с помощью инъекции (подкожной, внутривенной), 1-100 мг растворимой в воде соли соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата растворяли в стерильной воде и затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного физиологического раствора. Необязательно добавляли подходящий буфер, а также необязательную кислоту или основание для регулирования pH. Смесь включали в разовую дозированную форму, подходящую для введения с помощью инъекции

Пример А-2: Пероральный раствор

[00241] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, добавляли к воде (с необязательным солюбилизатором (солюбилизаторами), необязательным буфером (буферами) и маскирующими вкус эксципиентами) и получали раствор 20 мг/мл.

Пример А-3: Пероральная таблетка

[00242] Таблетку получали смешиванием 20-50 мас.% соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 1-10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы низкой степени замещения и 1-10 мас.% стеарата магния или других подходящих эксципиентов. Таблетки получали прямым прессованием. Полную массу прессованных таблеток поддерживали равной 100-500 мг.

Пример А-4: Пероральная капсула

[00243] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли необязательно смешивали с крахмалом или другими подходящими порошкообразными смесями. Смесь включали в разовую дозированную форму, такую как капсула из твердого желатина, которая является подходящей для перорального введения.

[00244] В другом варианте осуществления 10-500 мг соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли помещали в капсулу размера 4 или в капсулу размера 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывали.

[00245] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, приведены только для иллюстрации и разные модификации или изменения, предлагаемые специалистами в данной области техники, входят в сущность и объем настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллический (Е)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетат натрия (соединение II).

2. Кристаллическое соединение II по п. 1, которое является кристаллической формой 1 соединения II.

3. Кристаллическое соединение II по п. 2, где кристаллическая форма 1 соединения II отличается тем, что обладает:

- (а) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 1;
- (b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $2,8^{\circ}$ 2-тета, примерно $7,2^{\circ}$ 2-тета, примерно $13,4^{\circ}$ 2-тета, примерно $17,8^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,9^{\circ}$ 2-тета и примерно $20,6^{\circ}$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;
- (с) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 2;
- (d) термограммой DSC с эндотермой, обладающей началом примерно при $179,5^{\circ}\text{C}$ и пиком примерно при $181,6^{\circ}\text{C}$;
- (е) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 3;
- (f) термограммой TGA с равной 0,1% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 60°C и началом разложения примерно при 250°C ;
- (g) спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 4;
- (h) спектром FTIR с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} ;
- (i) спектром комбинационного рассеяния, по существу таким, как приведенный на фиг. 5;
- (j) спектром комбинационного рассеяния с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 126 см^{-1} , примерно 810 см^{-1} , примерно 1158 см^{-1} , примерно 1238 см^{-1} , примерно 1604 см^{-1} и примерно 1629 см^{-1} ;
- (k) параметрами элементарной ячейки при 100 К, по существу равными следующим:

Кристаллографическая система	Моноклинная
Пространственная группа	P2/c
a (Å)	31,581(3)
b (Å)	6,1180(4)
c (Å)	27,2046(18)
α°	90
β°	94,447(7)
γ°	90
V (Å ³)	5240,4(7)
Z	8
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,363

Коэффициент поглощения (мм^{-1})	0,937
F(000)	2256

или

(1) их комбинациями.

4. Кристаллическое соединение II по п. 3, где кристаллическая форма 1 соединения II отличается тем, что обладает:

рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 1; или

рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $2,8^\circ$ 2-тета, примерно $7,2^\circ$ 2-тета, примерно $13,4^\circ$ 2-тета, примерно $17,8^\circ$ 2-тета, примерно $19,7^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета и примерно $20,6^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α .

5. Кристаллическое соединение II по п. 3, где кристаллическая форма 1 соединения II отличается тем, что обладает:

термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 2; или

термограммой DSC с эндотермой, обладающей началом примерно при $179,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $181,6^\circ\text{C}$.

6. Кристаллическое соединение II по п. 3, где кристаллическая форма 1 соединения II отличается тем, что обладает:

термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 3; или

термограммой TGA с равной 0,1% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 60°C и началом разложения примерно при 250°C .

7. Кристаллическое соединение II по п. 3, где кристаллическая форма 1 соединения II отличается тем, что обладает:

спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 4; или

спектром FTIR с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} .

8. Кристаллическое соединение II по п. 3, где кристаллическая форма 1 соединения II отличается тем, что обладает:

спектром комбинационного рассеяния, по существу таким, как приведенный на фиг. 5; или

спектром комбинационного рассеяния с пиками при примерно 103 см^{-1} , примерно 126 см^{-1} , примерно 810 см^{-1} , примерно 1158 см^{-1} , примерно 1238 см^{-1} , примерно 1604 см^{-1} и примерно 1629 см^{-1} .

9. Кристаллическое соединение II по любому из п.п. 1-8, где кристаллическое соединение II является несольватированным.

10. Кристаллическое соединение II по любому из п.п. 1-8, где кристаллическое соединение II является сольватом с ацетоном, сольватом с 1-пропанолом, сольватом с 2-метилтетрагидрофураном, сольватом с метилизобутилкетон, сольватом с 1,4-диоксаном, сольватом с хлороформом, сольватом с тетрагидрофураном или сольватом с дихлорметаном.

11. Кристаллическое соединение II по п. 1, где кристаллическое соединение II

является гидратом.

12. Кристаллическое соединение II по п. 11, которое является кристаллической формой 2 соединения II.

13. Кристаллическое соединение II по п. 12, где кристаллическая форма 2 соединения II отличается тем, что обладает:

(a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 6;

(b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $4,5^\circ$ 2-тета, примерно $13,8^\circ$ 2-тета, примерно $17,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,0^\circ$ 2-тета, примерно $19,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета, примерно $20,5^\circ$ 2-тета и примерно $23,0^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;

(c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 7;

(d) термограммой DSC с шестью эндотермическими событиями, обладающими:

i. началом примерно при $44,1^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $72,4^\circ\text{C}$;

ii. пиком примерно при $92,4^\circ\text{C}$;

iii. началом примерно при $107,0^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $118,5^\circ\text{C}$;

iv. началом примерно при $127,6^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $130,0^\circ\text{C}$;

v. началом примерно при $146,9^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $149,9^\circ\text{C}$; и

vi. началом примерно при $179,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $181,1^\circ\text{C}$;

(e) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 8;

(f) термограммой TGA с равной 17,2% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 145°C и началом разложения примерно при 275°C ;

(g) обратимым поглощением воды ($\sim 25\%$ мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH);

(h) неизменной XRPD после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C ;

(i) неизменной XRPD после хранения при 97% RH и 25°C в течение 7 дней;

(j) неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней;

или

(k) их комбинациями.

14. Кристаллическое соединение II по п. 13, где кристаллическая форма 2 соединения II отличается тем, что обладает:

рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 6; или

рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $4,5^\circ$ 2-тета, примерно $13,8^\circ$ 2-тета, примерно $17,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,0^\circ$ 2-тета, примерно $19,6^\circ$ 2-тета, примерно $19,9^\circ$ 2-тета, примерно $20,5^\circ$ 2-тета и примерно $23,0^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α .

15. Кристаллическое соединение II по п. 13, где кристаллическая форма 2 соединения II отличается тем, что обладает:

термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 7; или

термограммой DSC с шестью эндотермическими событиями, обладающими: началом примерно при $44,1^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $72,4^\circ\text{C}$; пиком примерно при $92,4^\circ\text{C}$;

началом примерно при 107,0°C и пиком примерно при 118,5°C; началом примерно при 127,6°C и пиком примерно при 130,0°C; началом примерно при 146,9°C и пиком примерно при 149,9°C; и началом примерно при 179,5°C и пиком примерно при 181,1°C.

16. Кристаллическое соединение II по п. 13, где кристаллическая форма 2 соединения II отличается тем, что обладает:

термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 8; или

термограммой TGA с равной 17,2% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 145°C и началом разложения примерно при 275°C.

17. Кристаллическое соединение II по п. 13, где кристаллическая форма 2 соединения II отличается тем, что обладает:

обратимым поглощением воды (~25% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH); или

неизменной XRPD после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C.

18. Кристаллическое соединение II по п. 13, где кристаллическая форма 2 соединения II отличается тем, что обладает:

неизменной XRPD после хранения при 97% RH и 25°C в течение 7 дней; или

неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней.

19. Кристаллическое соединение II по п. 1, где кристаллическим соединением II является сольват с 2-метилтетрагидрофураном.

20. Кристаллическое соединение II по п. 19, которое является кристаллической формой 3 соединения II.

21. Кристаллическое соединение II по п. 20, где кристаллическая форма 3 соединения II отличается тем, что обладает:

(a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 9;

(b) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 10;

(c) термограммой DSC с тремя эндотермическими событиями, обладающими:

i. началом примерно при 58,7°C и пиком примерно при 73,2°C;

ii. началом примерно при 114,5°C и пиком примерно при 136,2°C; и

iii. началом примерно при 172,5°C и пиком примерно при 178,6°C;

(d) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 11;

(e) термограммой TGA с равной 2,3% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 82°C, дополнительно равной 3,8% мас./мас. потерей при температуре от 82°C до 155°C и началом разложения примерно при 275°C;

(f) обратимым поглощением воды (~9,0% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH);

(g) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C;

(h) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней;

или

(i) их комбинациями.

22. Кристаллическое соединение II по п. 1, где кристаллическое соединение II является сольватом с тетрагидрофураном.

23. Кристаллическое соединение II по п. 22, которое является кристаллической формой 4 соединения II.

24. Кристаллическое соединение II по п. 23, где кристаллическая форма 4 соединения II отличается тем, что обладает:

(a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 12;

(b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $3,3^{\circ}$ 2-тета, примерно $6,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $20,1^{\circ}$ 2-тета и примерно $20,7^{\circ}$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;

(c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 13;

(d) термограммой DSC с двумя эндотермическими событиями:

i. началом примерно при $111,7^{\circ}\text{C}$ и пиком примерно при $114,5^{\circ}\text{C}$ с широким плечом с началом примерно при 70°C ; и

ii. началом примерно при $142,5^{\circ}\text{C}$ и пиком примерно при $147,2^{\circ}\text{C}$ с широким плечом с началом примерно при $130,6^{\circ}\text{C}$;

(e) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 14;

(f) термограммой TGA с равной 14,3% мас./мас. потерей при температуре от 25°C до 175°C и началом разложения примерно при 285°C ;

(g) обратимым поглощением воды ($\sim 23\%$ мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH);

(h) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 2 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C ;

(i) неизменной XRPD после нагревания до 110°C ;

(j) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 2 после хранения при 97% RH и 25°C в течение 7 дней;

(k) XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после хранения при 75% RH и 40°C в течение 7 дней;

или

(l) их комбинациями.

25. Кристаллическое соединение II по п. 1, где кристаллическое соединение II является сольватом с ацетоном.

26. Кристаллическое соединение II по п. 25, которое является кристаллической формой 5 соединения II.

27. Кристаллическое соединение II по п. 26, где кристаллическая форма 5 соединения II отличается тем, что обладает:

(a) рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 15;

(b) рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $2,8^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,3^{\circ}$ 2-тета, примерно $8,7^{\circ}$ 2-тета, примерно $13,1^{\circ}$ 2-тета, примерно $19,4^{\circ}$ 2-тета, примерно $20,2^{\circ}$

2-тета, примерно $21,3^\circ$ 2-тета и примерно $24,6^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α ;

(c) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 16;

(d) термограммой DSC с двумя эндотермическими событиями:

i. началом при $75,8^\circ\text{C}$ и двумя пиками при примерно $85,8^\circ\text{C}$ и $97,2^\circ\text{C}$; и

ii. началом при $180,4^\circ\text{C}$ и пиком при $182,2^\circ\text{C}$;

(e) спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 17; или

(f) спектром FTIR с пиками при примерно 810 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} ;

или

(g) их комбинациями.

28. Кристаллическое соединение II по п. 27, где кристаллическая форма 5 соединения II отличается тем, что обладает:

рентгенограммой XRPD, по существу такой, как приведенная на фиг. 15; или

рентгенограммой XRPD с пиками при примерно $2,8^\circ$ 2-тета, примерно $8,3^\circ$ 2-тета, примерно $8,7^\circ$ 2-тета, примерно $13,1^\circ$ 2-тета, примерно $19,4^\circ$ 2-тета, примерно $20,2^\circ$ 2-тета, примерно $21,3^\circ$ 2-тета и примерно $24,6^\circ$ 2-тета по данным измерения с использованием излучения Cu K α .

29. Кристаллическое соединение II по п. 27, где кристаллическая форма 5 соединения II отличается тем, что обладает:

термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 16; или

термограммой DSC с двумя эндотермическими событиями: началом при $75,8^\circ\text{C}$ и двумя пиками при примерно $85,8^\circ\text{C}$ и $97,2^\circ\text{C}$; и началом при $180,4^\circ\text{C}$ и пиком при $182,2^\circ\text{C}$.

30. Кристаллическое соединение II по п. 27, где кристаллическая форма 5 соединения II отличается тем, что обладает:

спектром FTIR, по существу таким, как приведенный на фиг. 17; или

спектром FTIR с пиками при примерно 810 см^{-1} , примерно 838 см^{-1} , примерно 1220 см^{-1} , примерно 1504 см^{-1} и примерно 1612 см^{-1} .

31. Кристаллическое соединение II по п. 27, где кристаллическая форма 5 соединения II дополнительно отличается тем, что обладает:

XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после сушки;

XRPD, которая превращается в рентгенограмму формы 1 после анализа с помощью GVS при 90% RH и 25°C ; или их комбинаций.

32. Кристаллическое соединение II по любому из п.п. 1-31, где кристаллическое соединение II по существу не содержит примесей.

33. Кристаллическое соединение II по любому из п.п. 1-32, где кристаллическое соединение II обладает чистотой не менее примерно 90%.

34. Кристаллическое соединение II по любому из п.п. 1-32, где кристаллическое соединение II обладает чистотой не менее примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99%.

35. Кристаллическое соединение II по любому из п.п. 1-32, где кристаллическое соединение II обладает чистотой не менее примерно 95%.

36. Кристаллическое соединение II по любому из п.п. 1-32, где кристаллическое соединение II обладает чистотой не менее примерно 98%.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение II по любому из п.п. 1-36 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, где фармацевтическая композиция сформулирована для введения млекопитающему путем перорального введения.

39. Фармацевтическая композиция по п. 37, где фармацевтическая композиция сформулирована для введения млекопитающему путем перорального введения в форме таблетки, пилюли, капсулы, суспензии или раствора.

40. Фармацевтическая композиция по п. 37, где фармацевтическая композиция находится в форме твердой фармацевтической композиции.

41. Фармацевтическая композиция по п. 40, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы.

42. Аморфный (Е)-2-(4-((3-(4-фторфенил)-3-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)аллил)окси)-2-метилфенокси)ацетат натрия (соединение II).

43. Аморфное соединение II по п. 42, где аморфное соединение II отличается тем, что обладает:

- (a) рентгенограммой XRPD, свидетельствующей об отсутствии кристалличности;
- (b) термограммой DSC, по существу такой, как приведенная на фиг. 22;
- (c) термограммой DSC с:
 - i. широкой эндотермой с началом при 43,1°C и пиком примерно при 60,3°C;
 - ii. широкой экзотермой с началом при 107,0°C и пиком при 112,9°C; и
 - iii. эндотермой с началом при 125,0°C, пиком при 130,4°C;
- (d) термограммой TGA, по существу такой, как приведенная на фиг. 23;
- (e) термограммой TGA с равной 3,7% мас./мас. потерей при температуре от 25 до 150°C и началом разложения примерно при 260°C;
- (f) неизменной XRPD после хранения при температуре окружающей среды в течение 24 ч, 48 ч, 7 дней или 10 дней;
- (g) неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 40°C в течение 10 дней;
- или
- (h) их комбинаций.

44. Аморфное соединение II по п. 42 или п. 43, где аморфное соединение II по существу не содержит примесей.

45. Аморфное соединение II по п. 42 или п. 43, где аморфное соединение II обладает чистотой не менее примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99%.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая аморфное соединение II по любому из п.п. 42-45 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

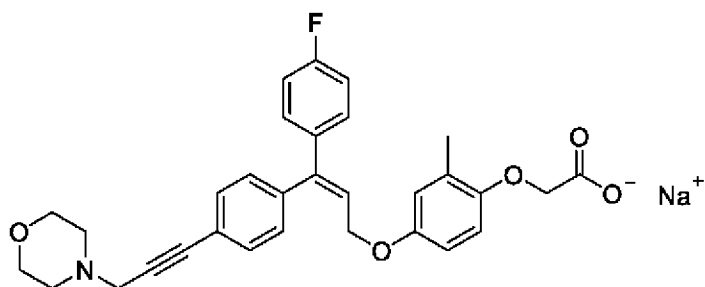
47. Фармацевтическая композиция по п. 46, где фармацевтическая композиция сформулирована для введения млекопитающему путем перорального введения.

48. Фармацевтическая композиция по п. 46, где фармацевтическая композиция сформулирована для введения млекопитающему путем перорального введения в форме таблетки, пилюли, капсулы, суспензии или раствора.

49. Фармацевтическая композиция по п. 46, где фармацевтическая композиция находится в форме твердой фармацевтической композиции.

50. Фармацевтическая композиция по п. 49, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы.

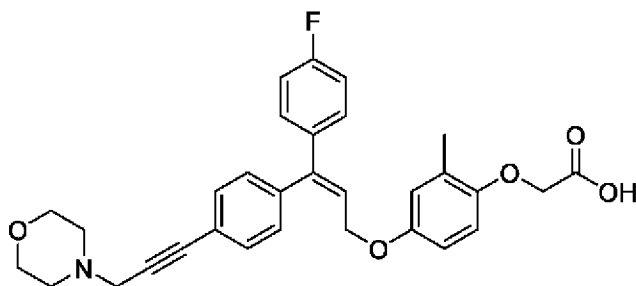
51. Способ получения соединения II:



Соединение II;

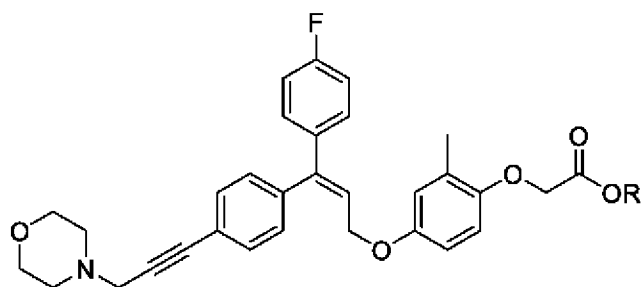
включающий обработку:

соединения I:



Соединение I;

или алкилового эфира соединения I, или его соли:



где R означает C₁-C₆ алкил;

раствором гидроксида натрия в присутствии подходящего растворителя с получением соединения II.

52. Способ по п. 51, где:

подходящим растворителем является вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил или их комбинация.

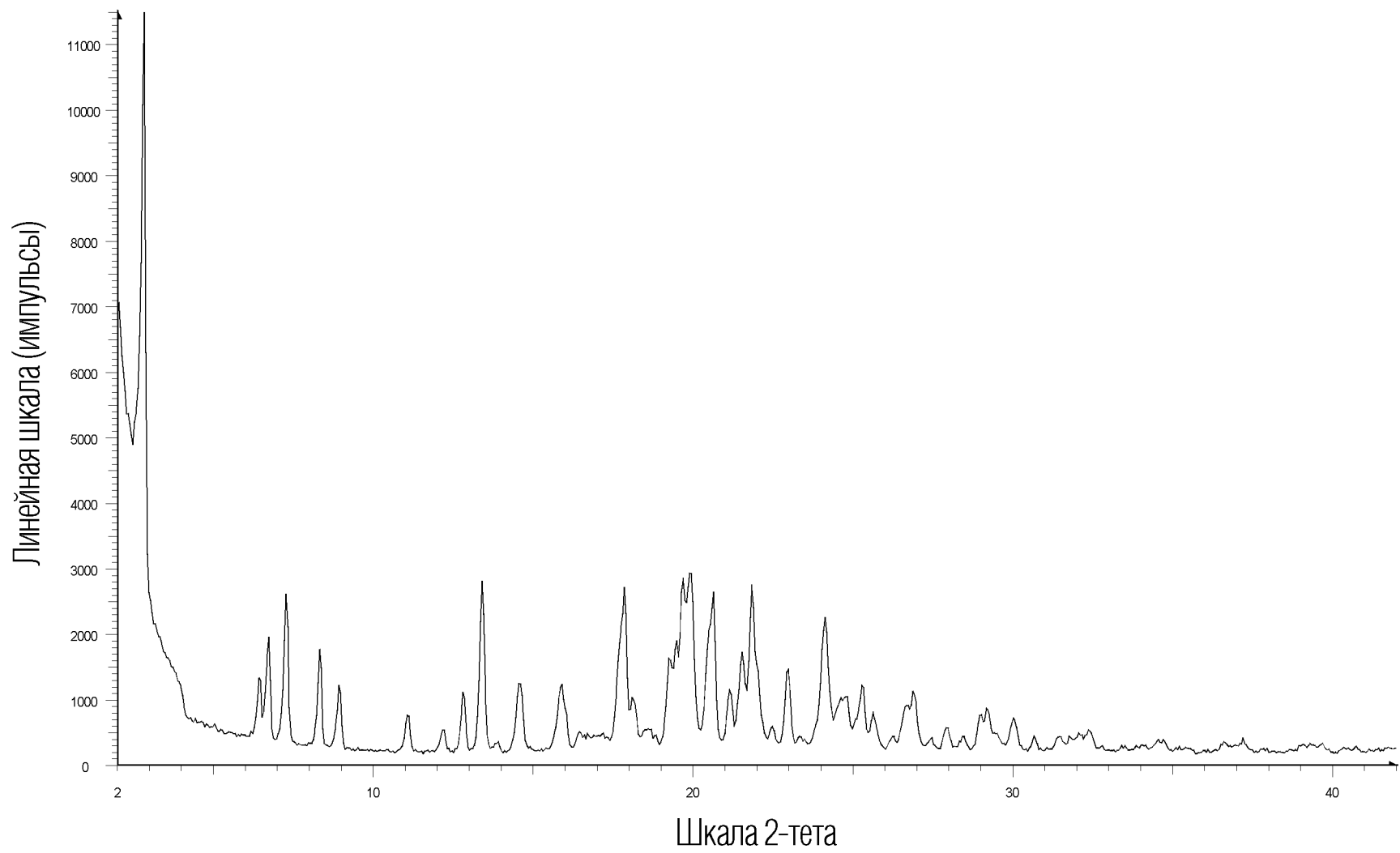
53. Способ по п. 51, где получение соединения II включает обработку соединения I раствором гидроксида натрия в присутствии подходящего растворителя, где подходящим растворителем является вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил или их комбинация.

54. Способ по п. 51, где получение соединения II включает обработку соединения I раствором гидроксида натрия в присутствии подходящего растворителя, где подходящим растворителем является комбинация ацетона и ацетонитрила.

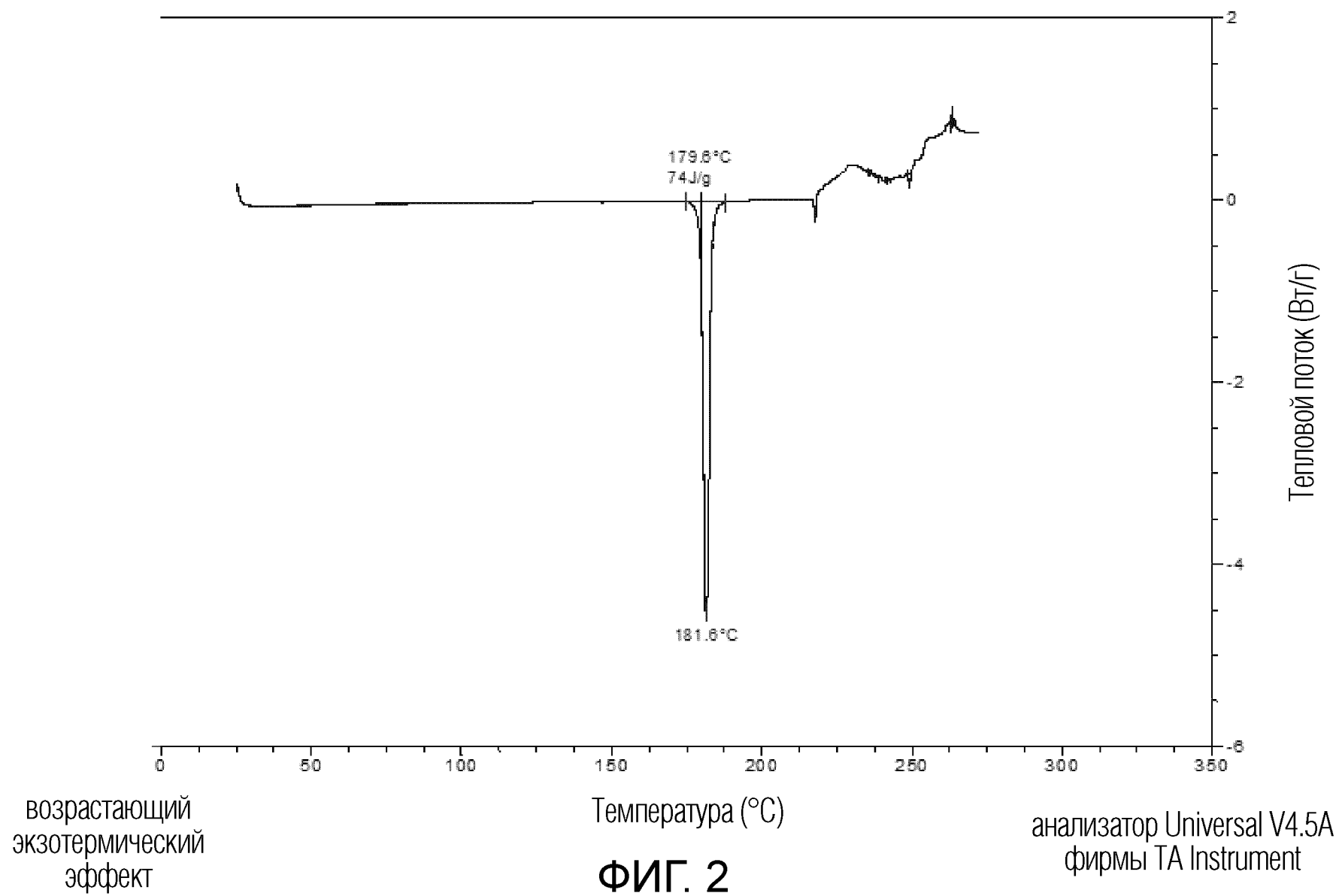
55. Способ по п. 54, где соединение II является кристаллическим.

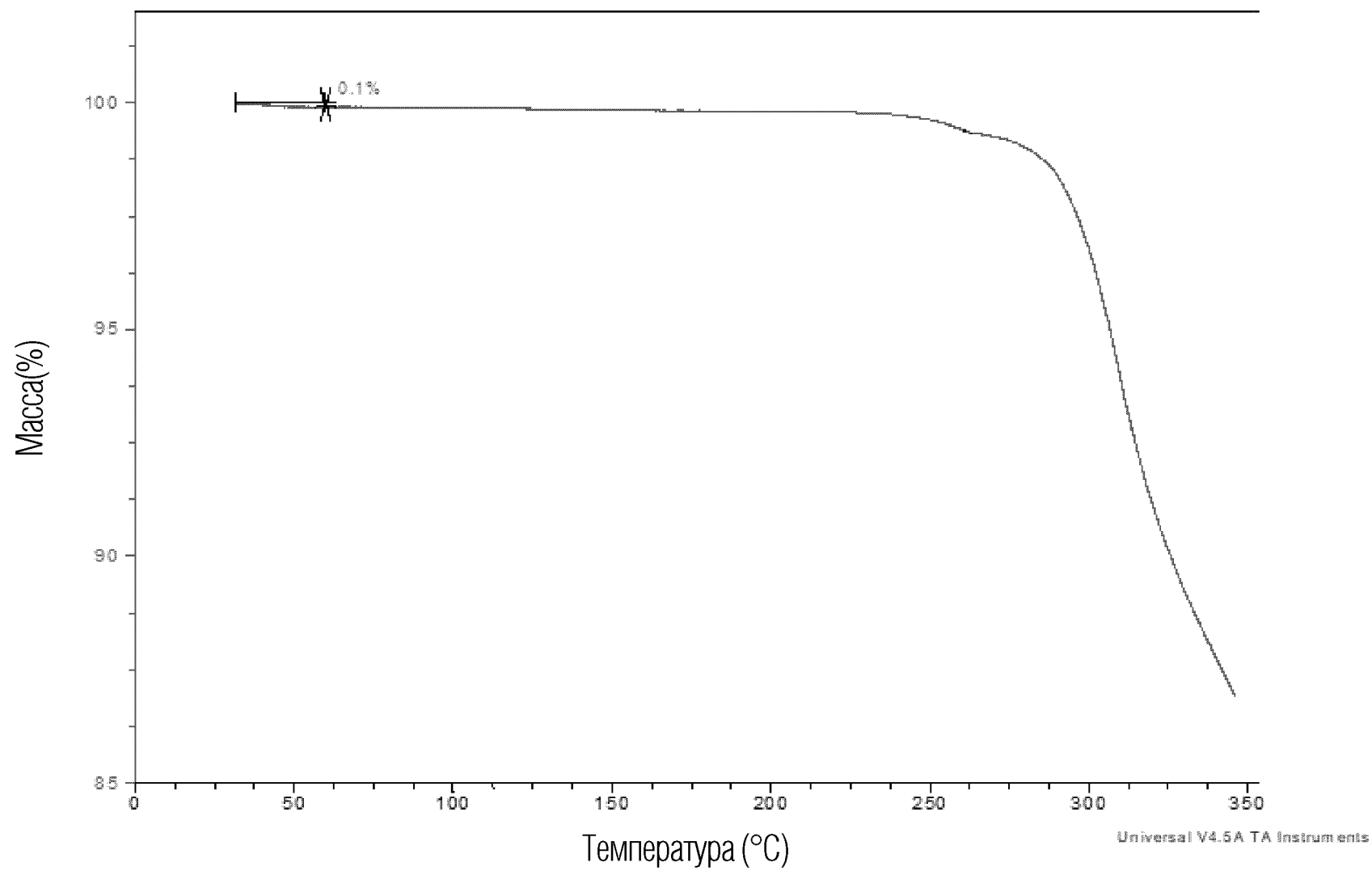
56. Способ по п. 55, где кристаллическое соединение II является кристаллической формой 1 по любому из п.п. 2-10.

По доверенности



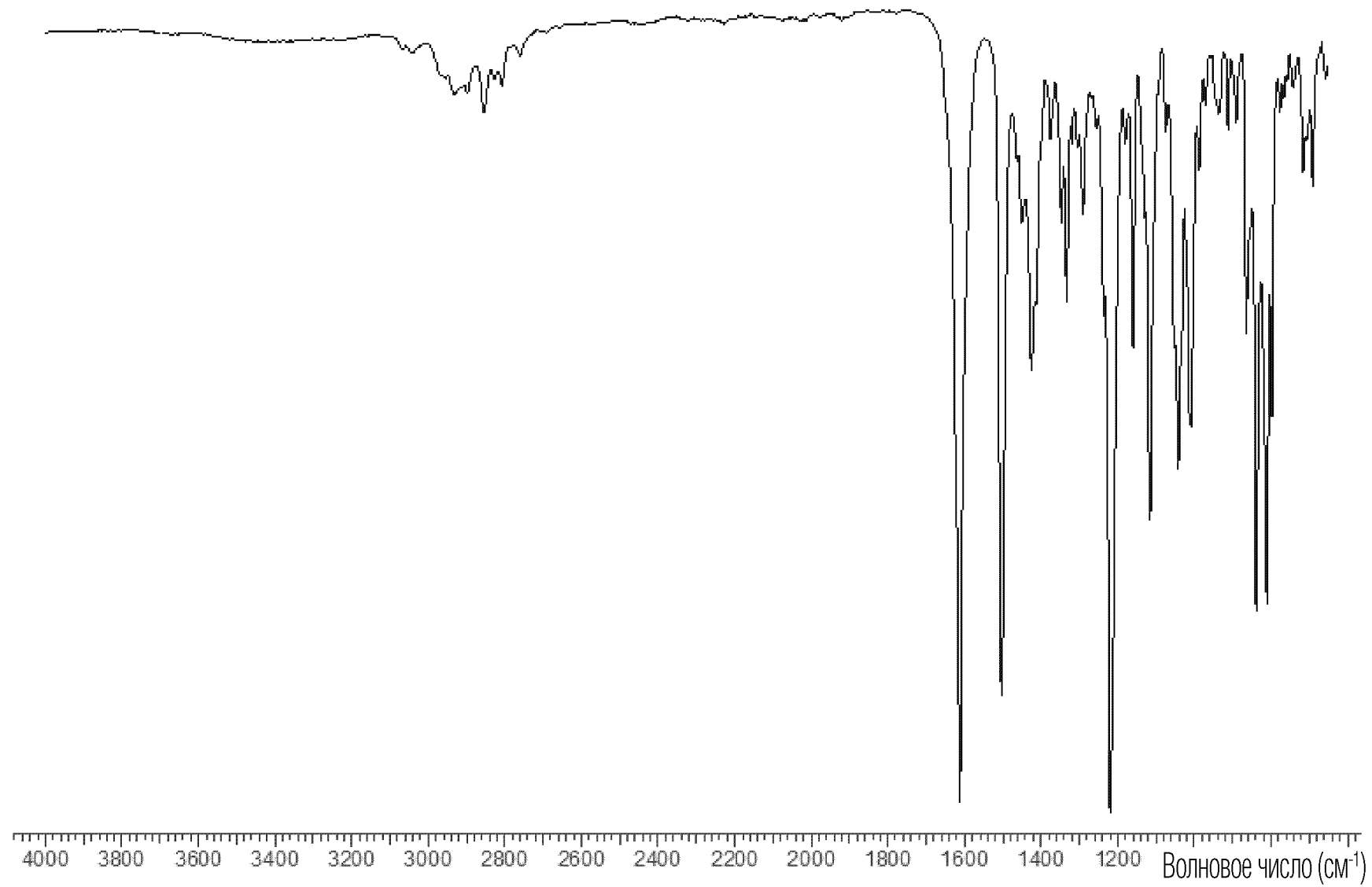
ФИГ. 1



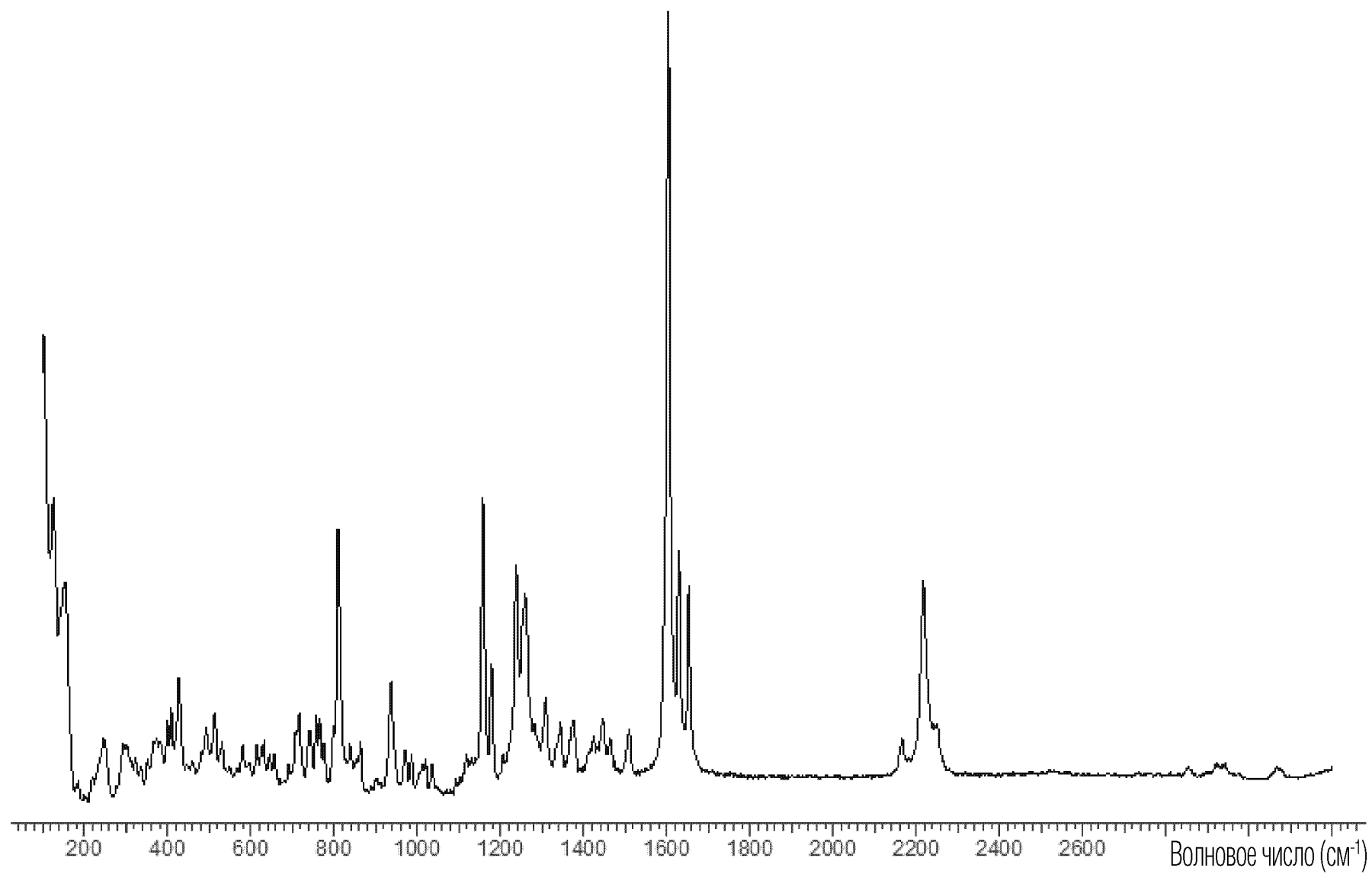


Температура (°C)

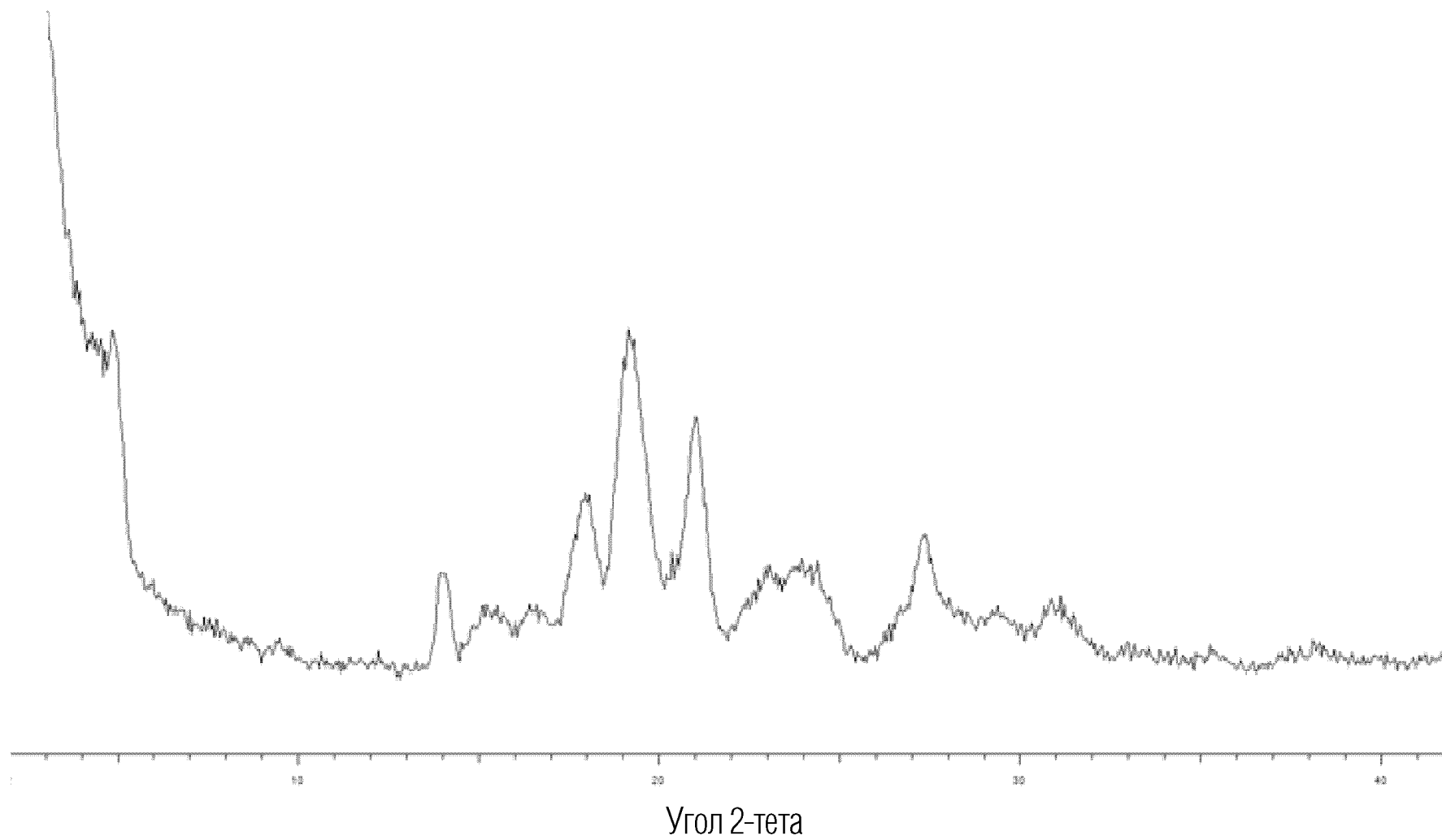
ФИГ. 3



ФИГ. 4

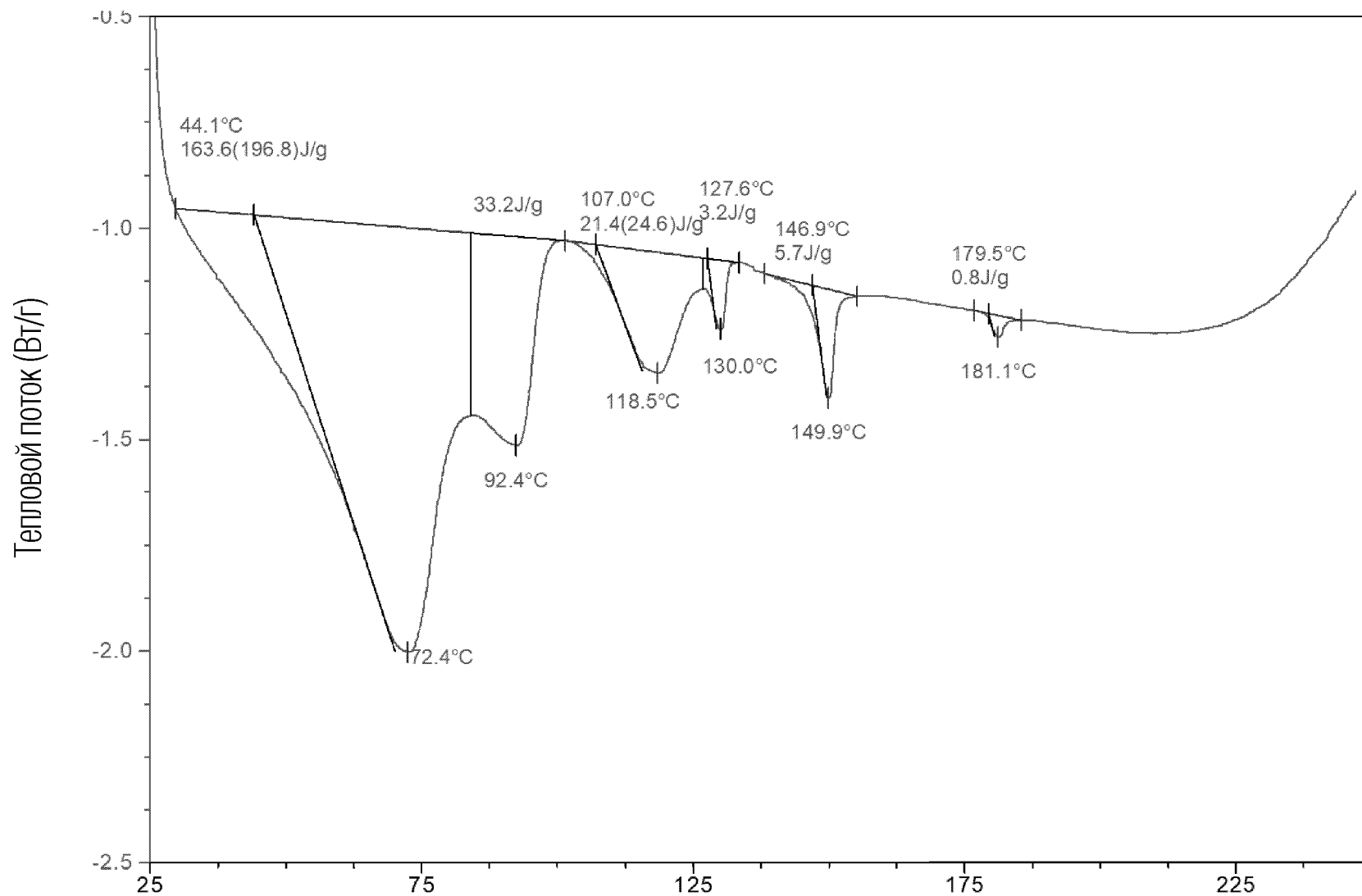


ФИГ. 5



6/27

ФИГ. 6



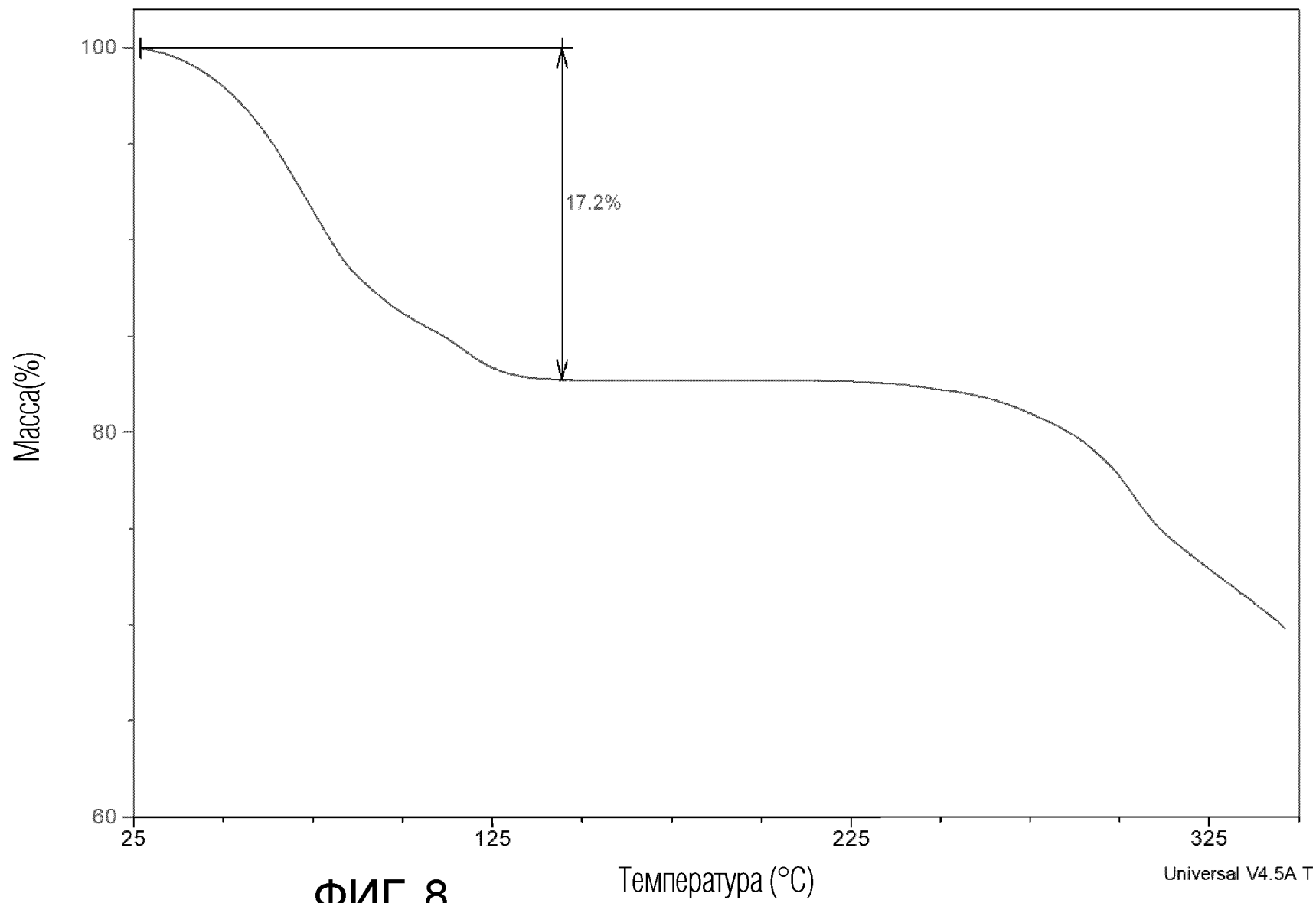
возрастающий экзотерми-
ческий эффект

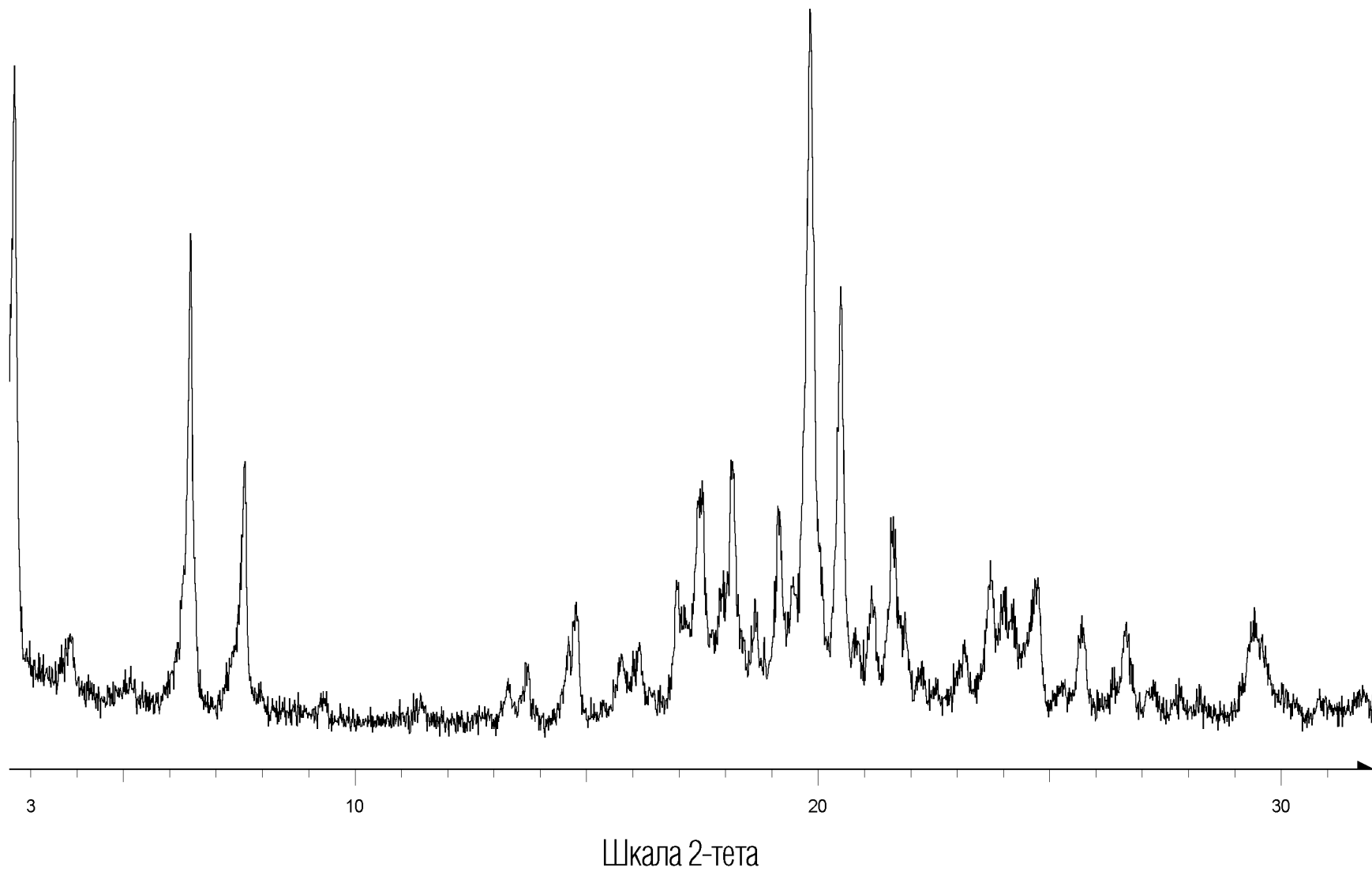
ФИГ. 7

Температура (°C)

анализатор Universal V4.5A
фирмы TA Instrument

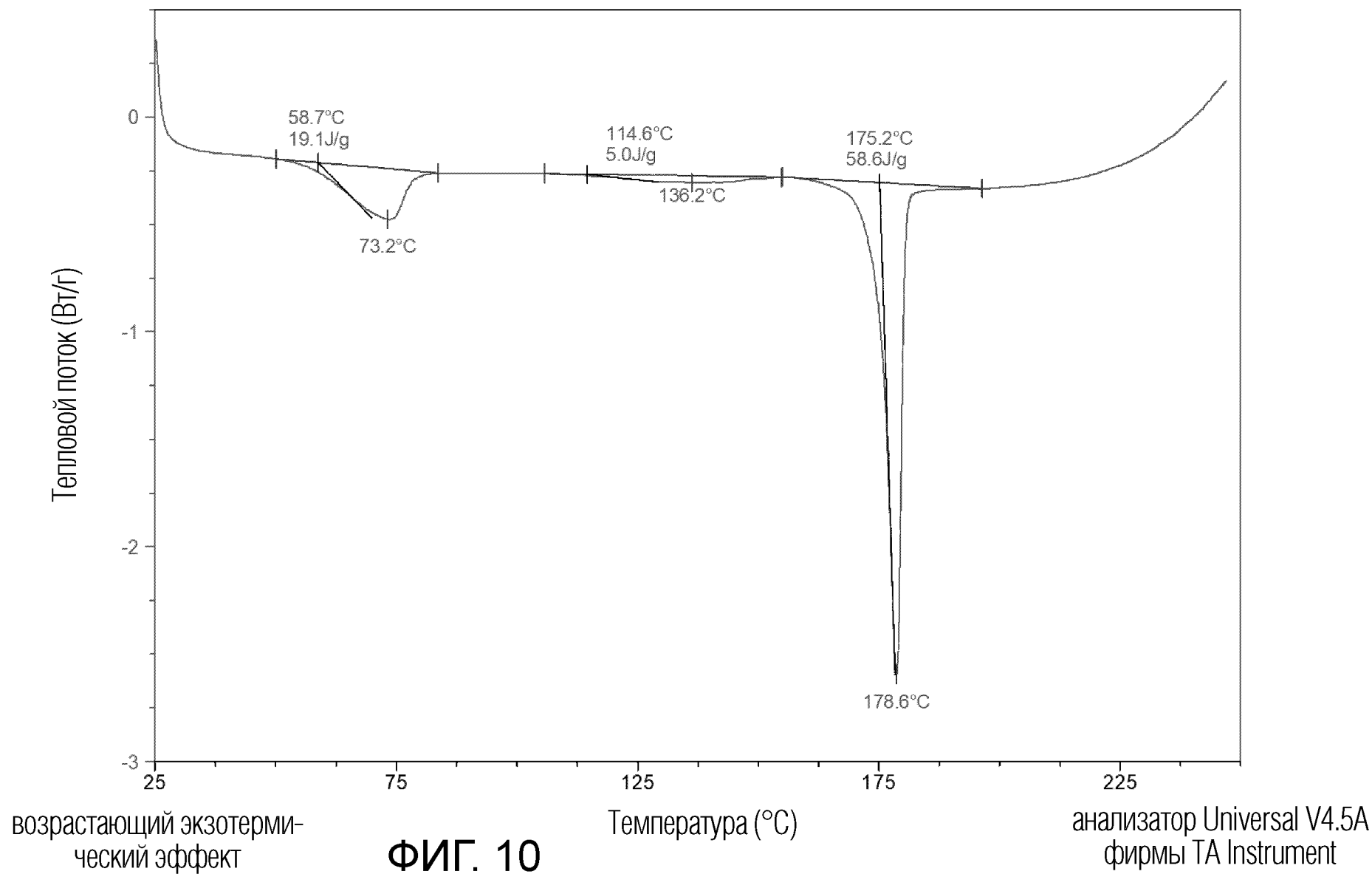
7/27

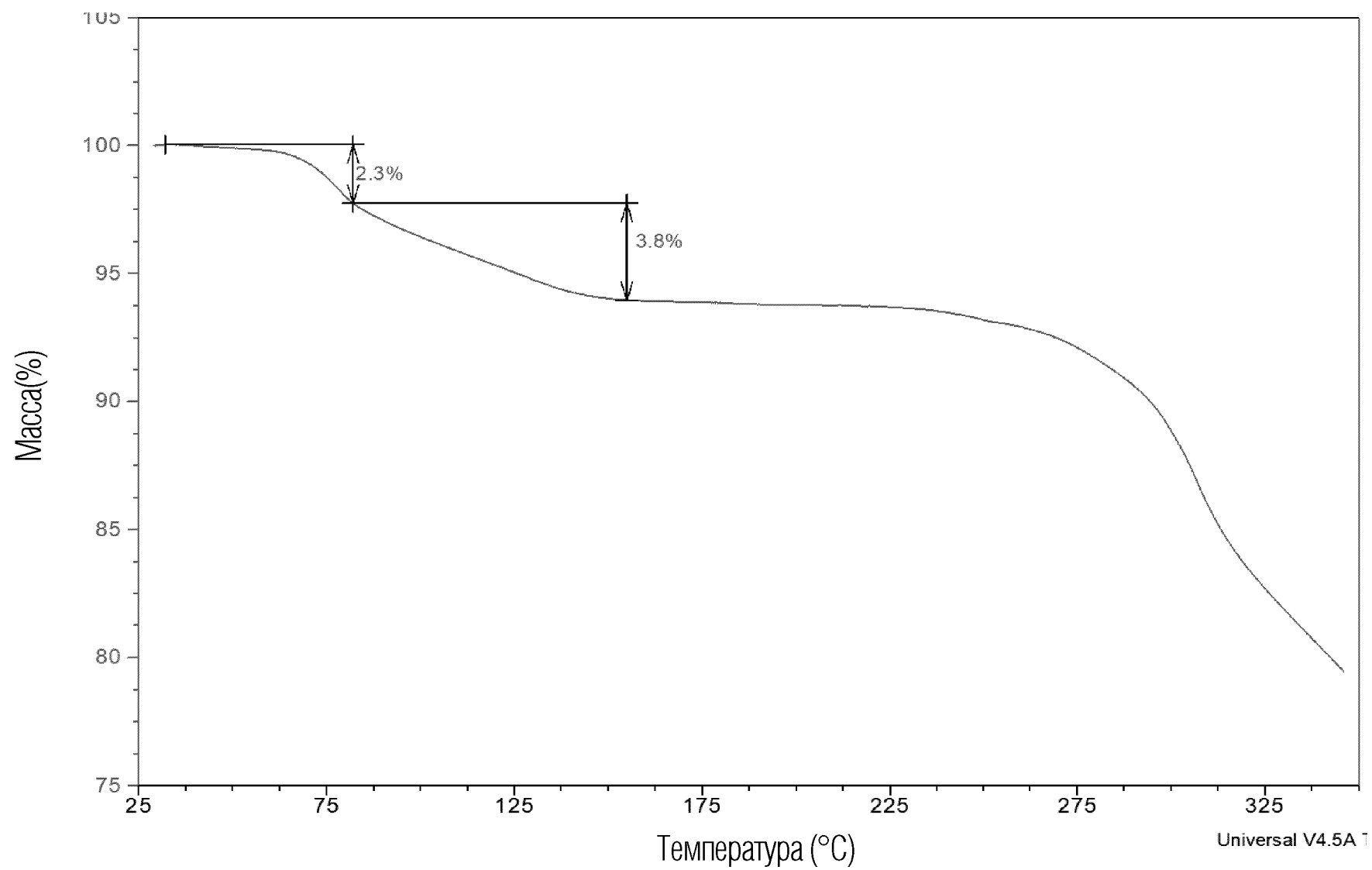




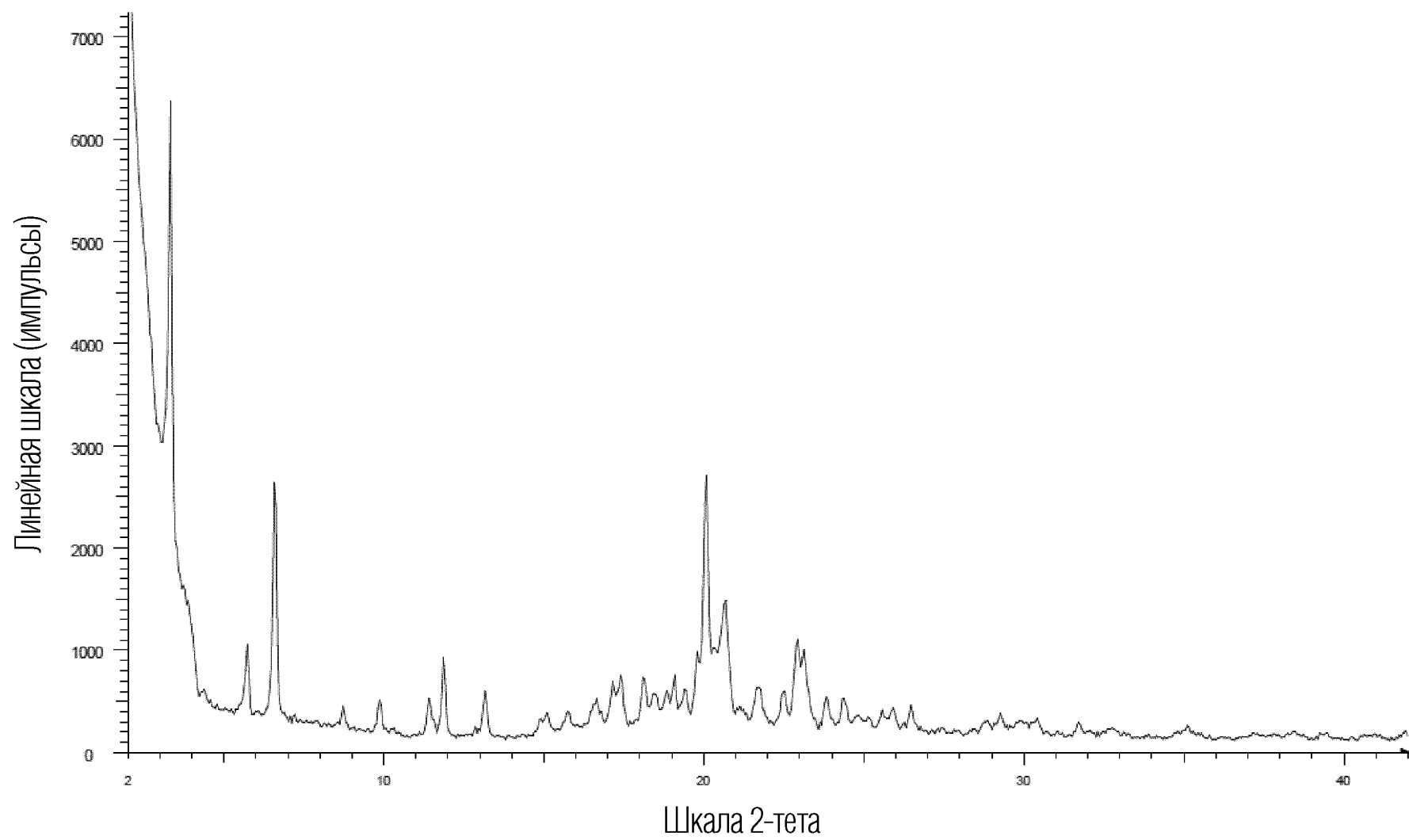
9/27

ФИГ. 9

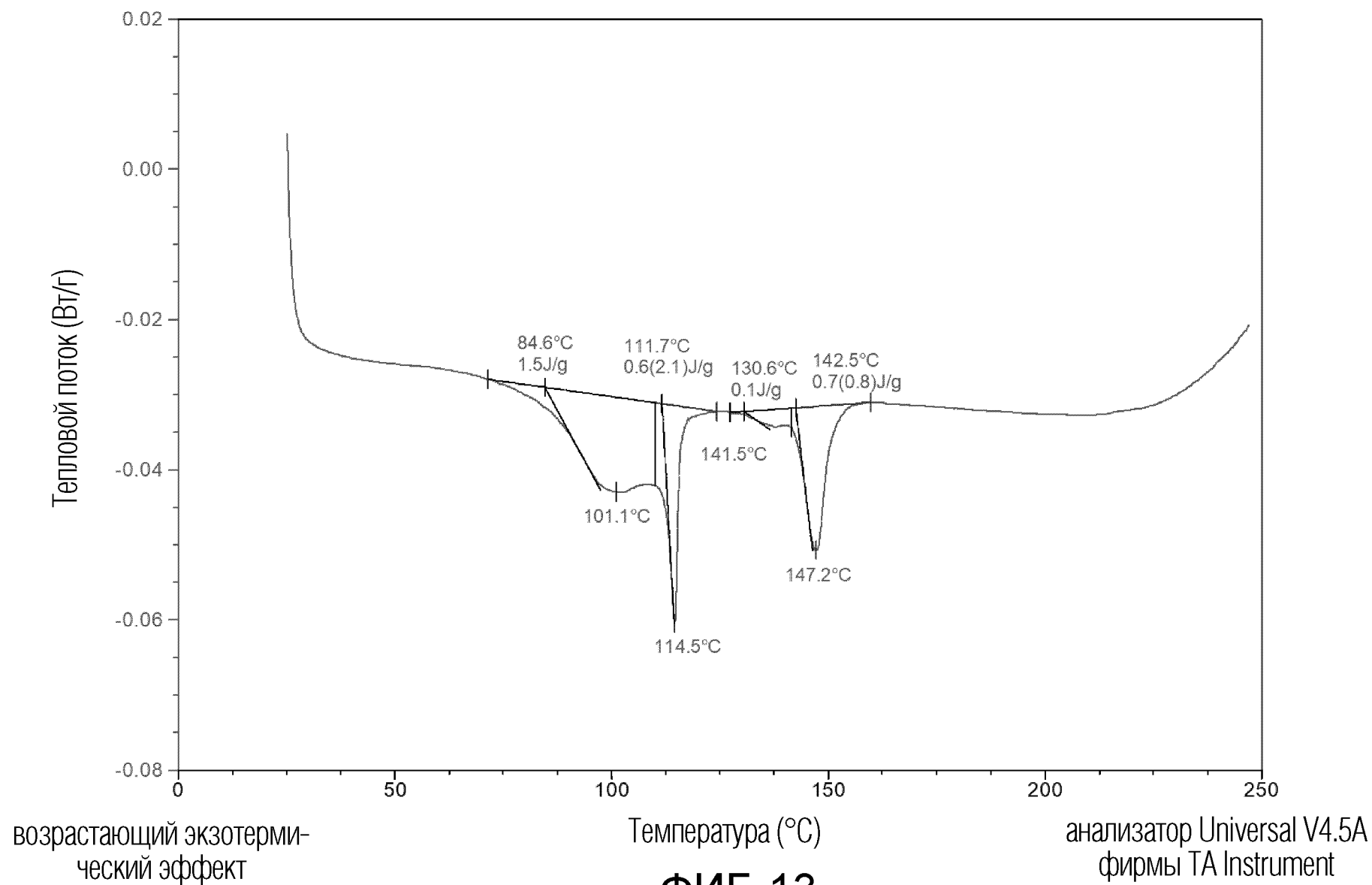


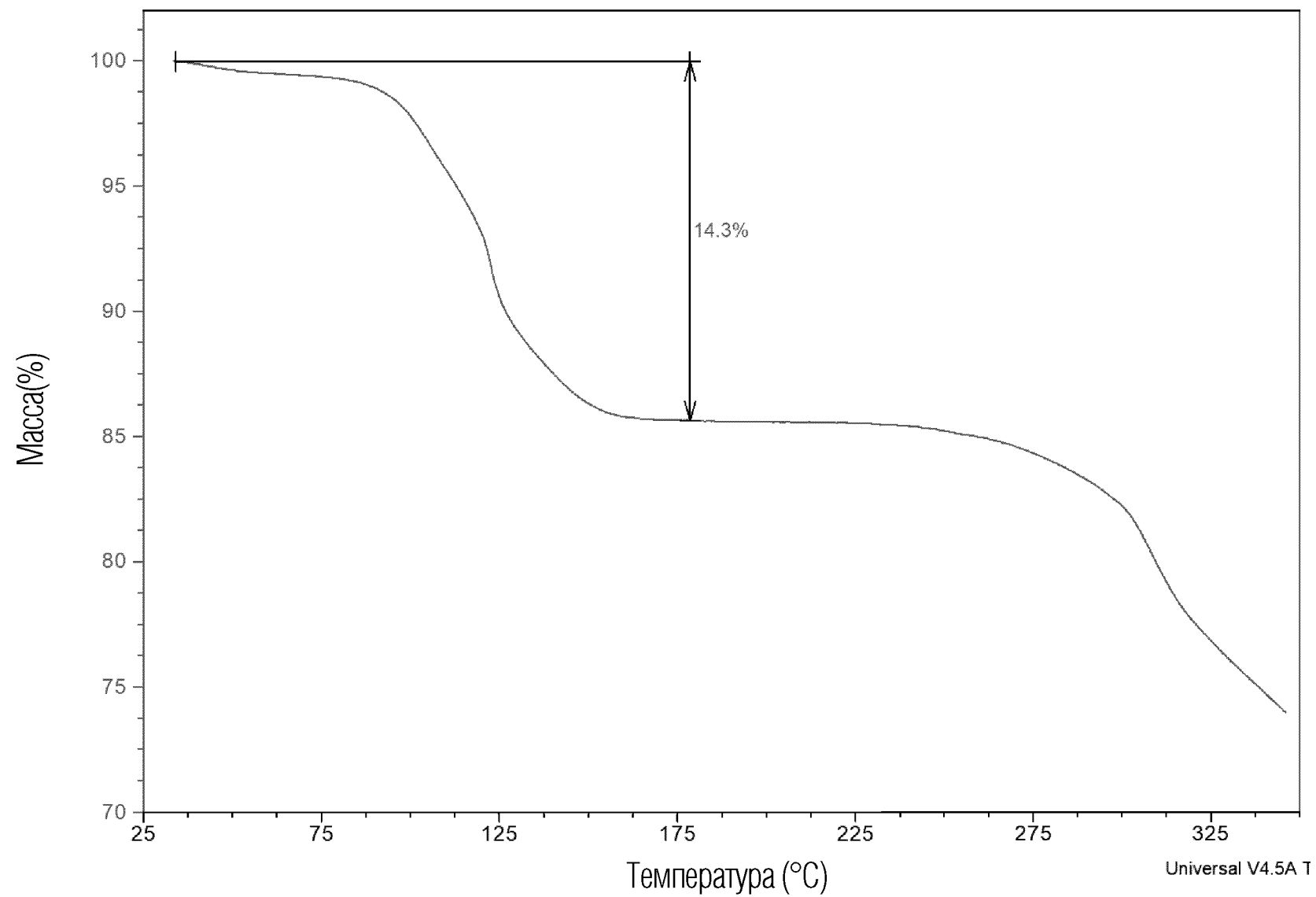


ФИГ. 11

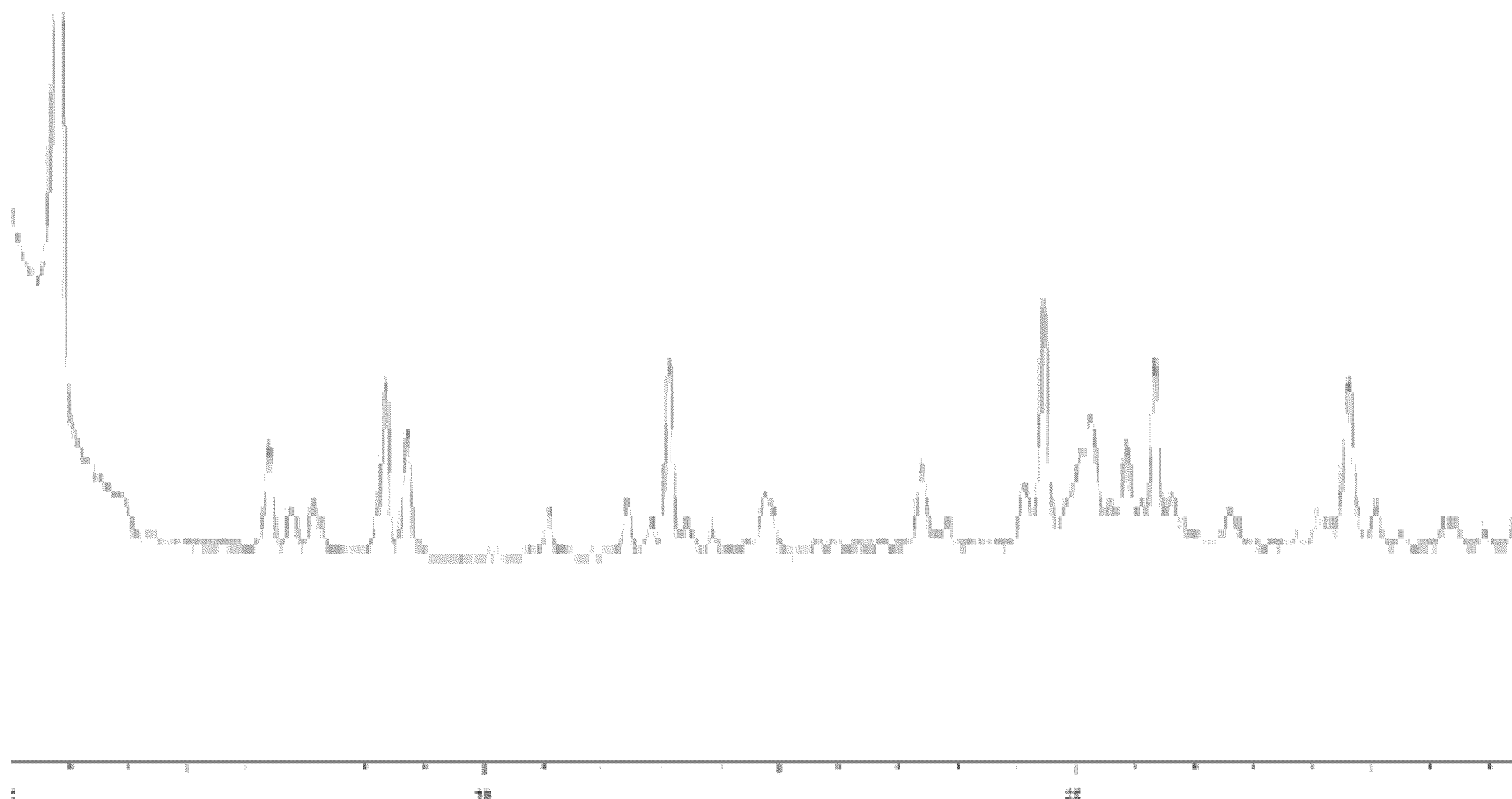


ФИГ. 12



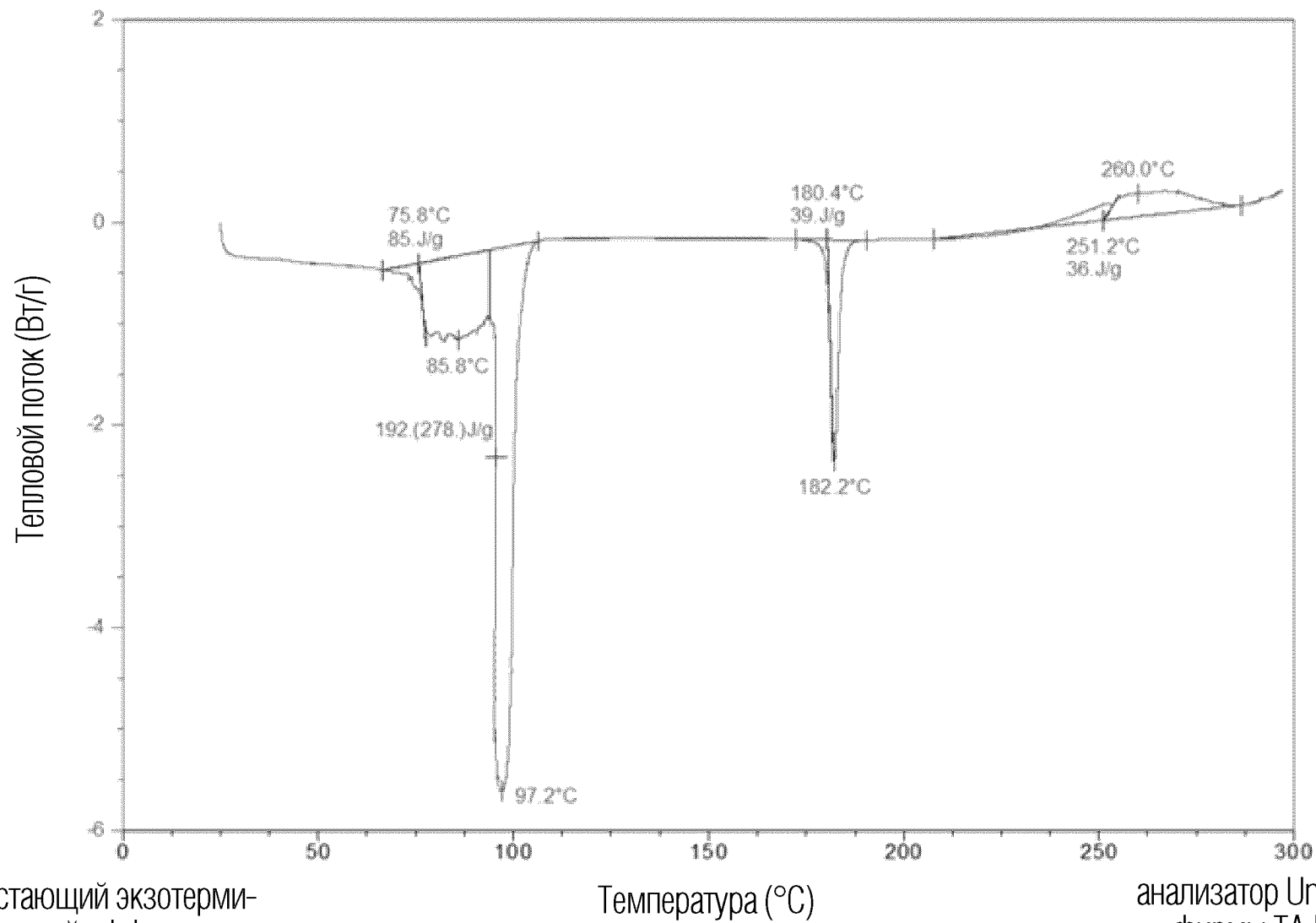


ФИГ. 14

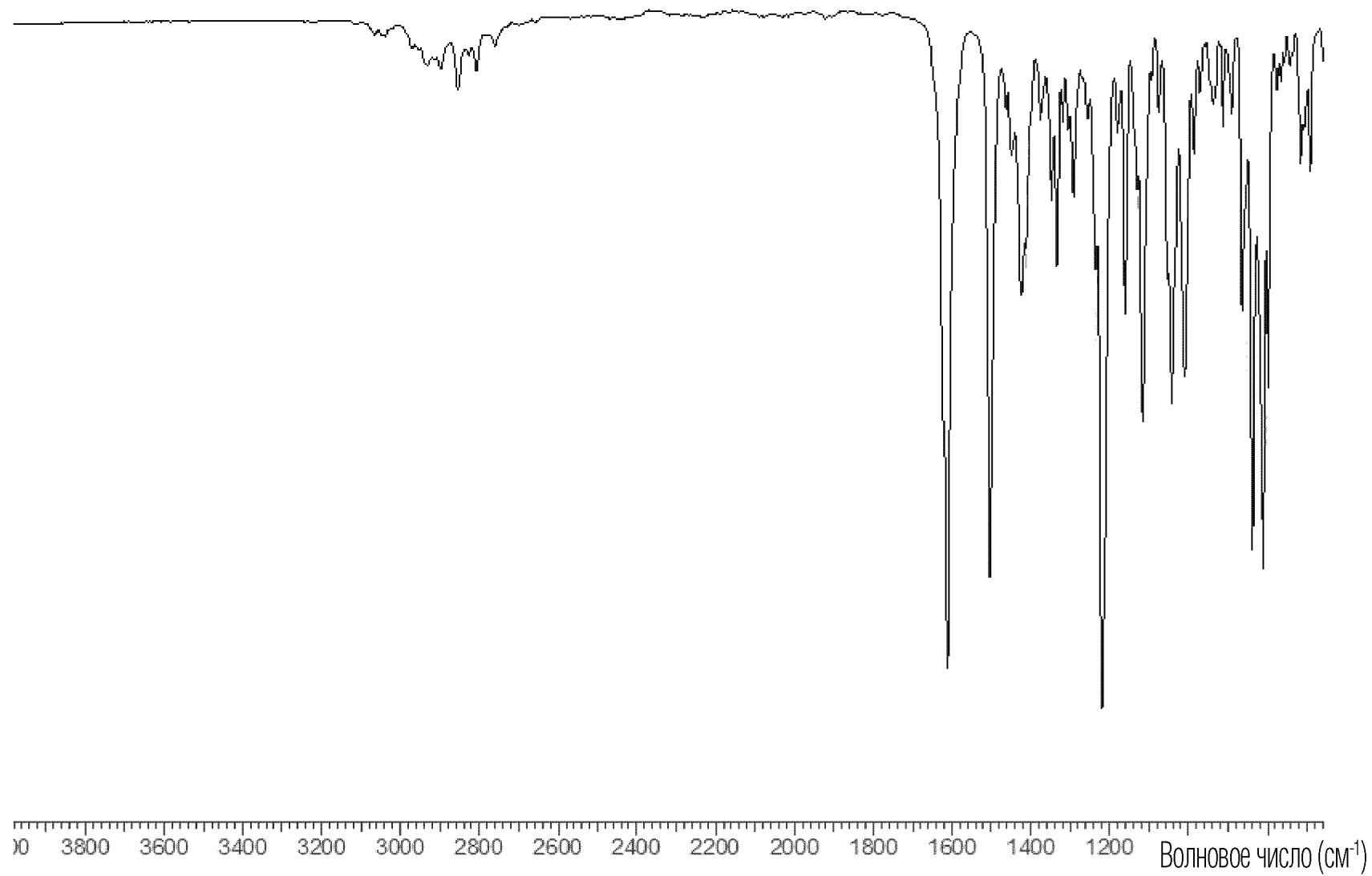


Шкала 2-тета

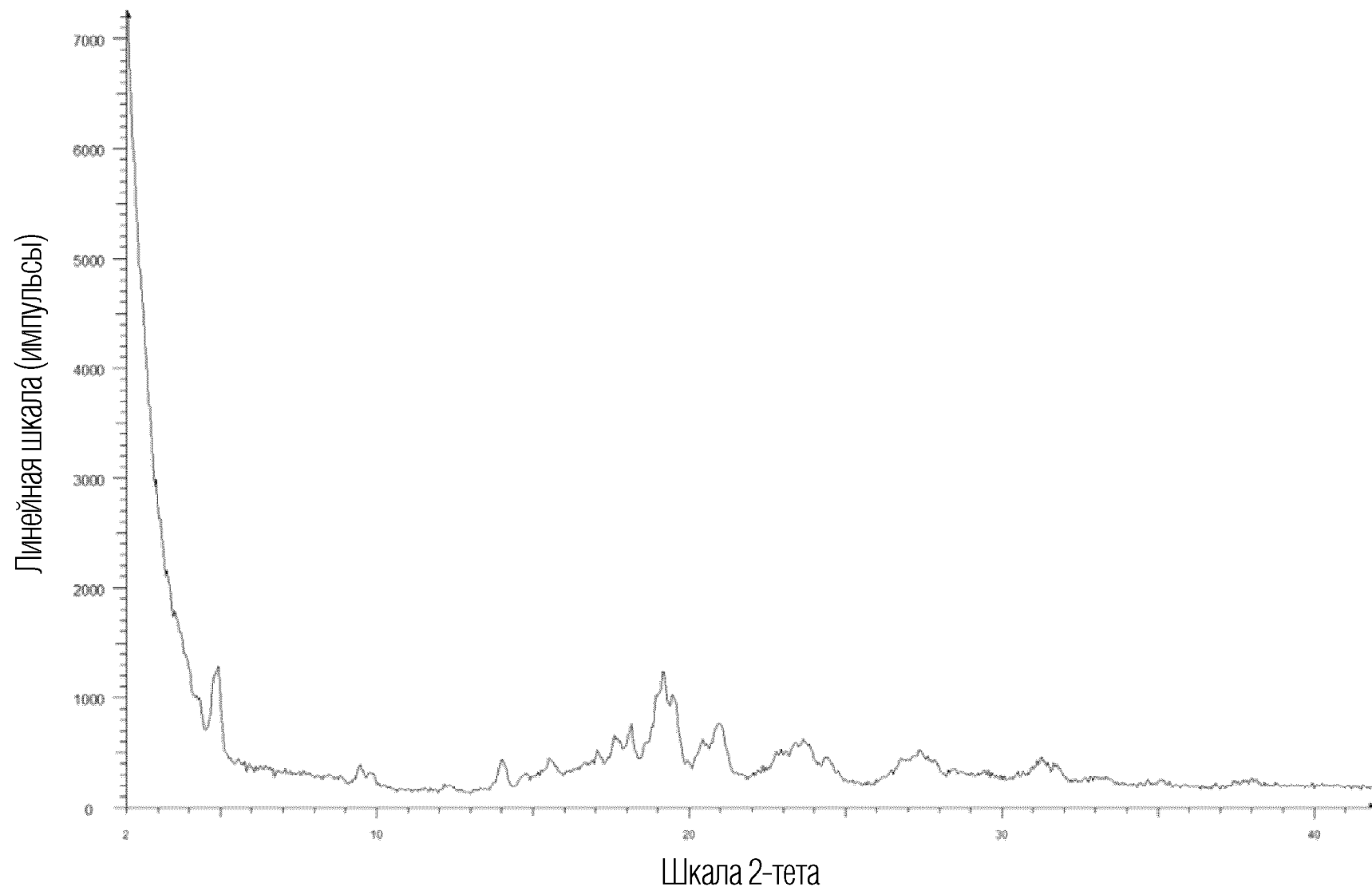
ФИГ. 15



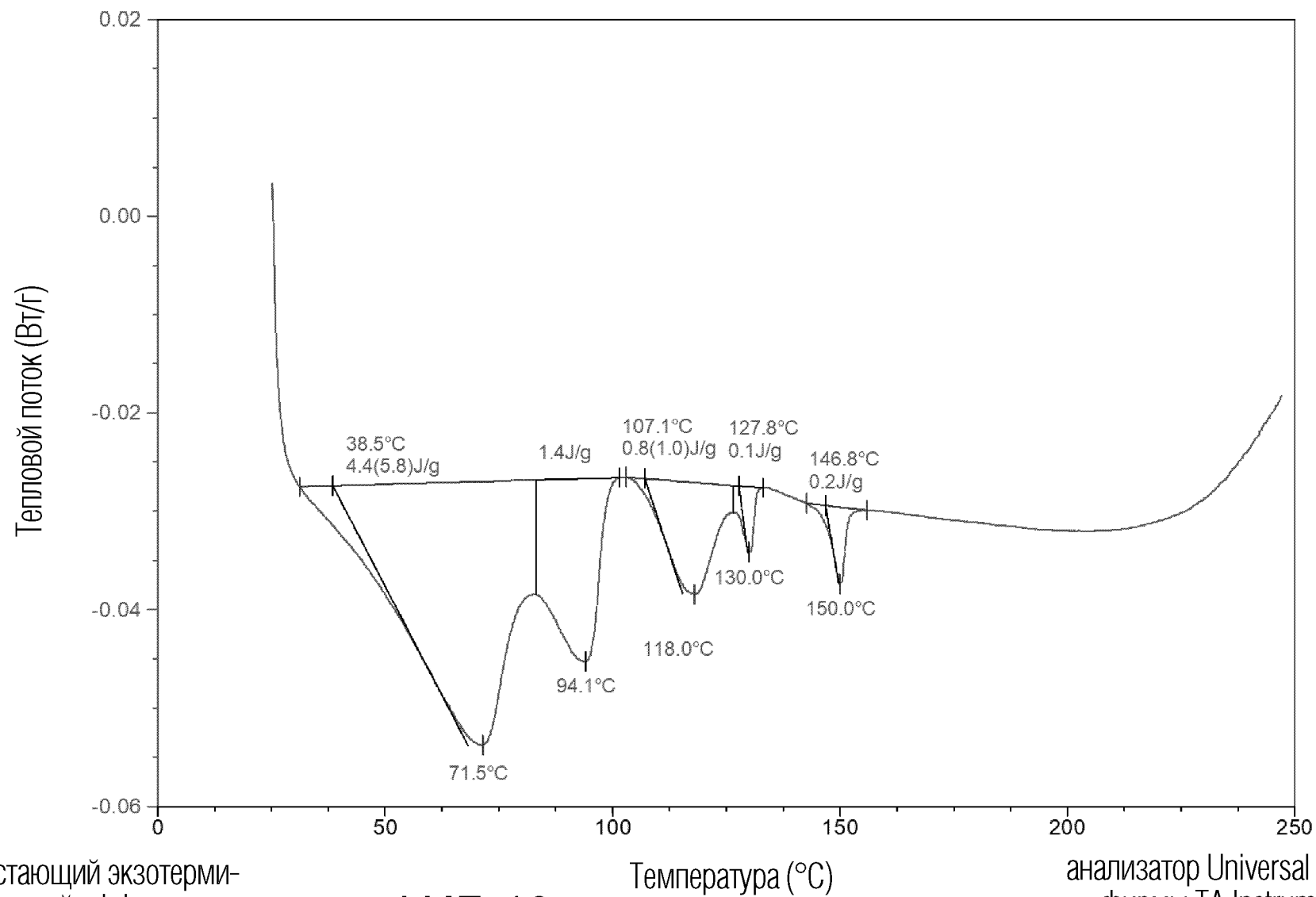
ФИГ. 16



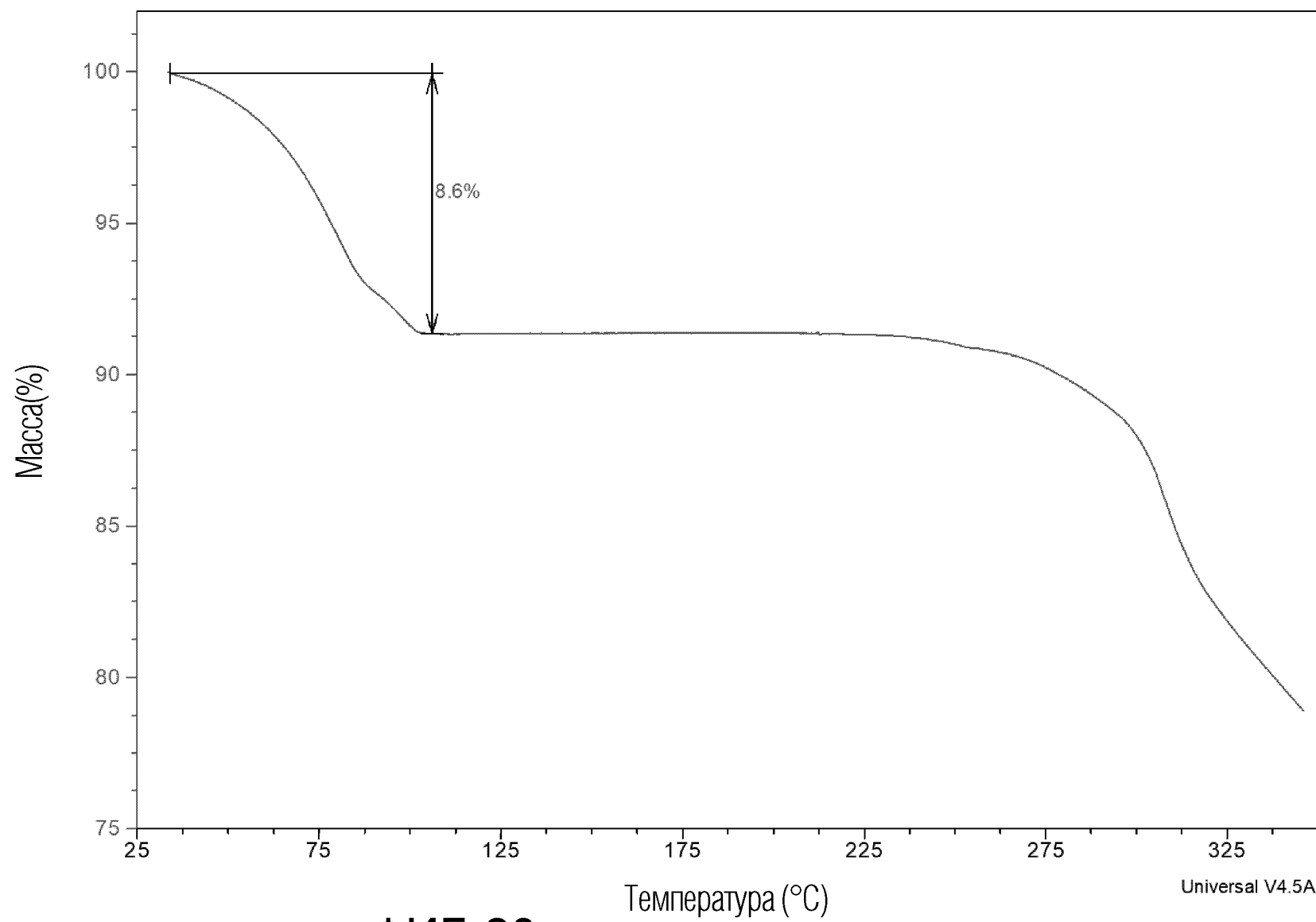
ФИГ. 17



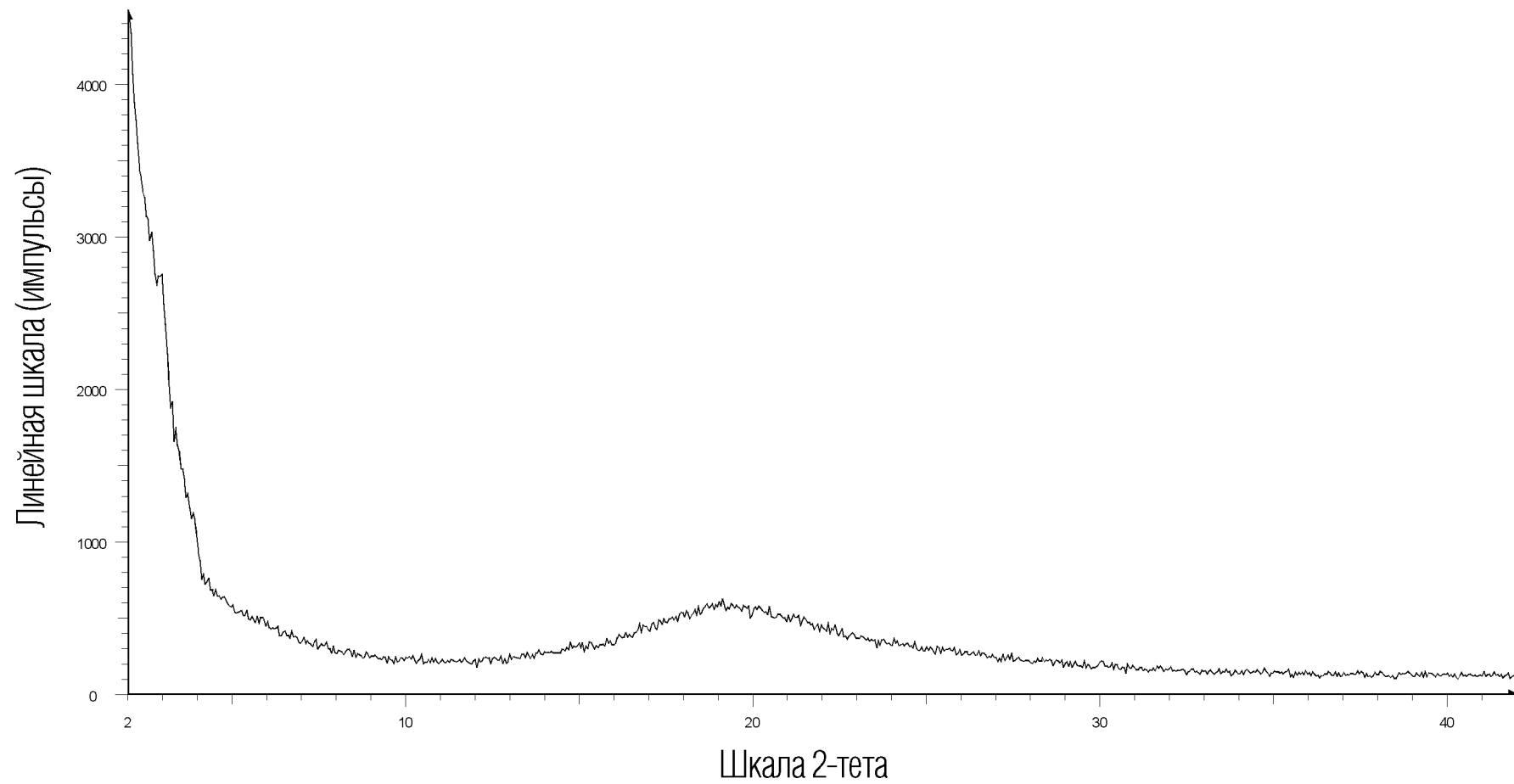
ФИГ. 18



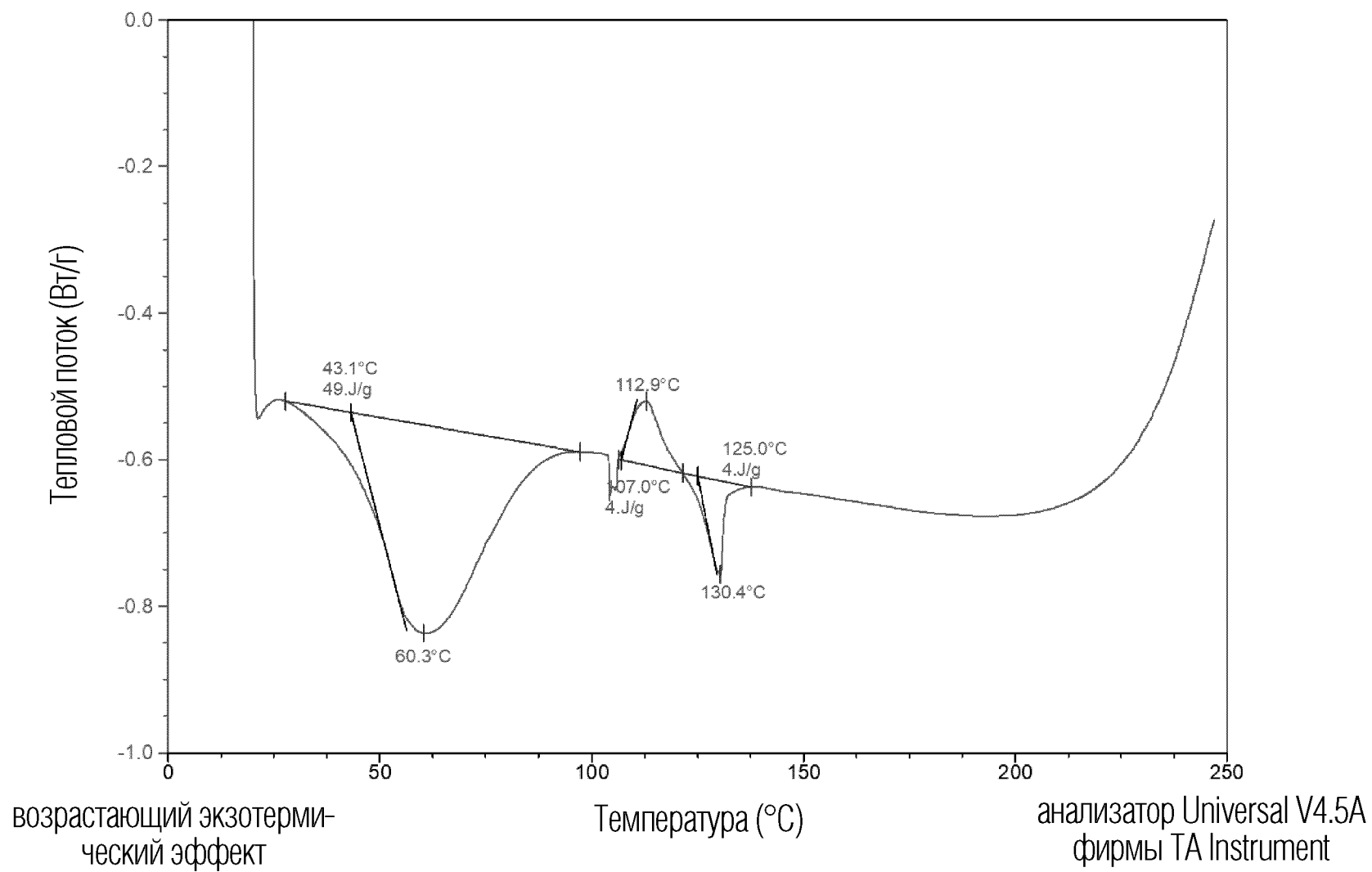
ФИГ. 19



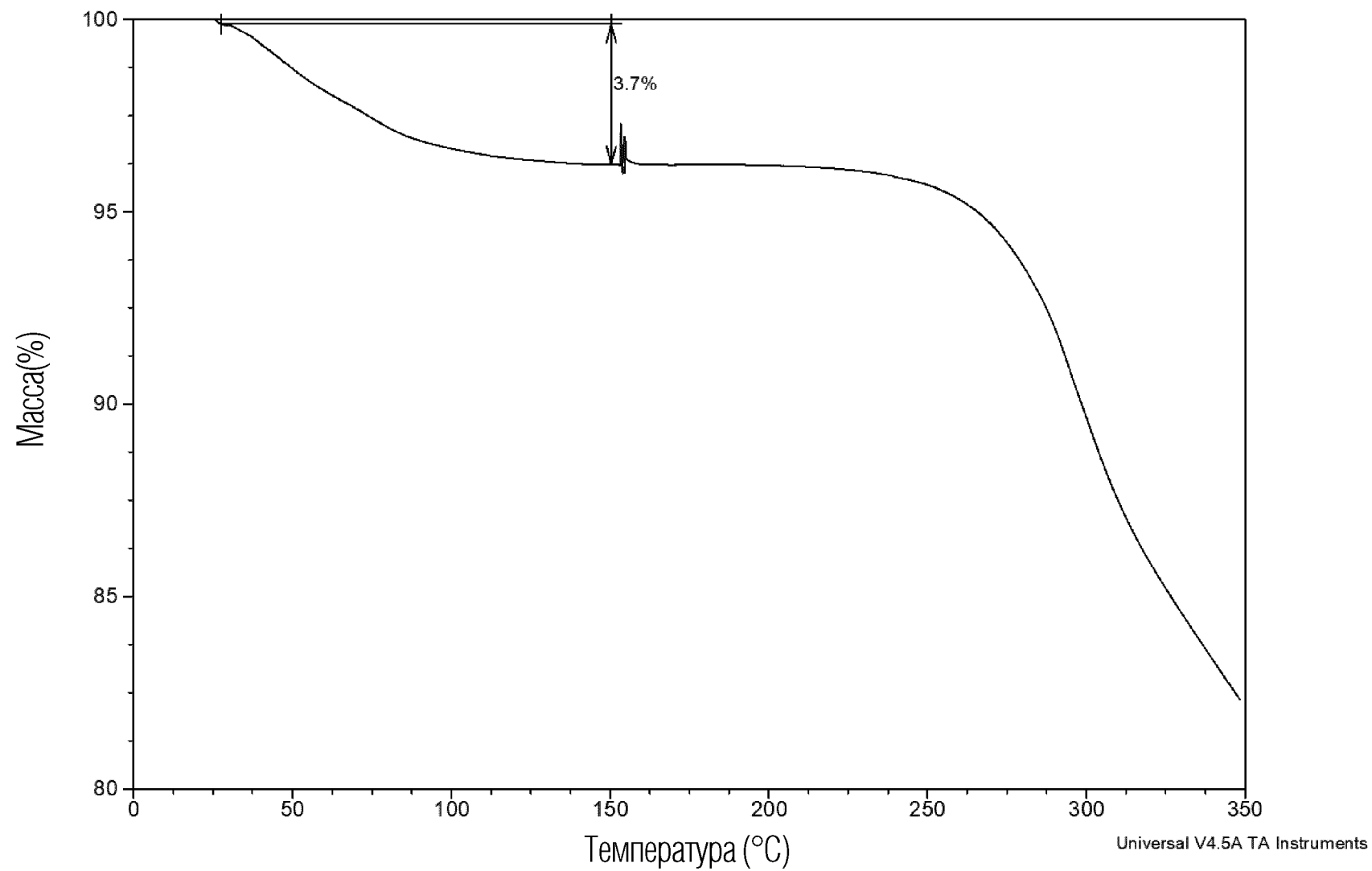
ФИГ. 20



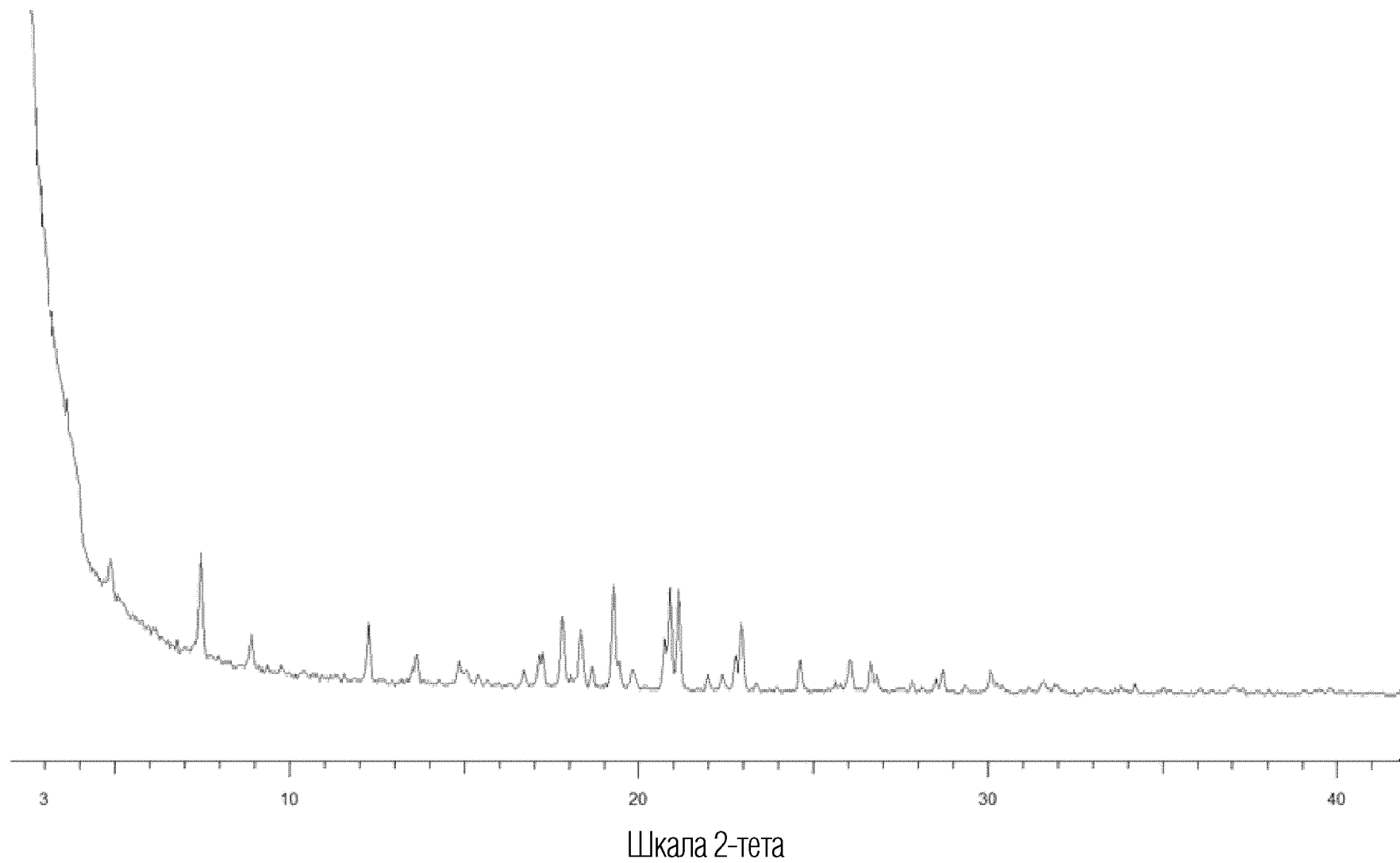
ФИГ. 21



ФИГ. 22

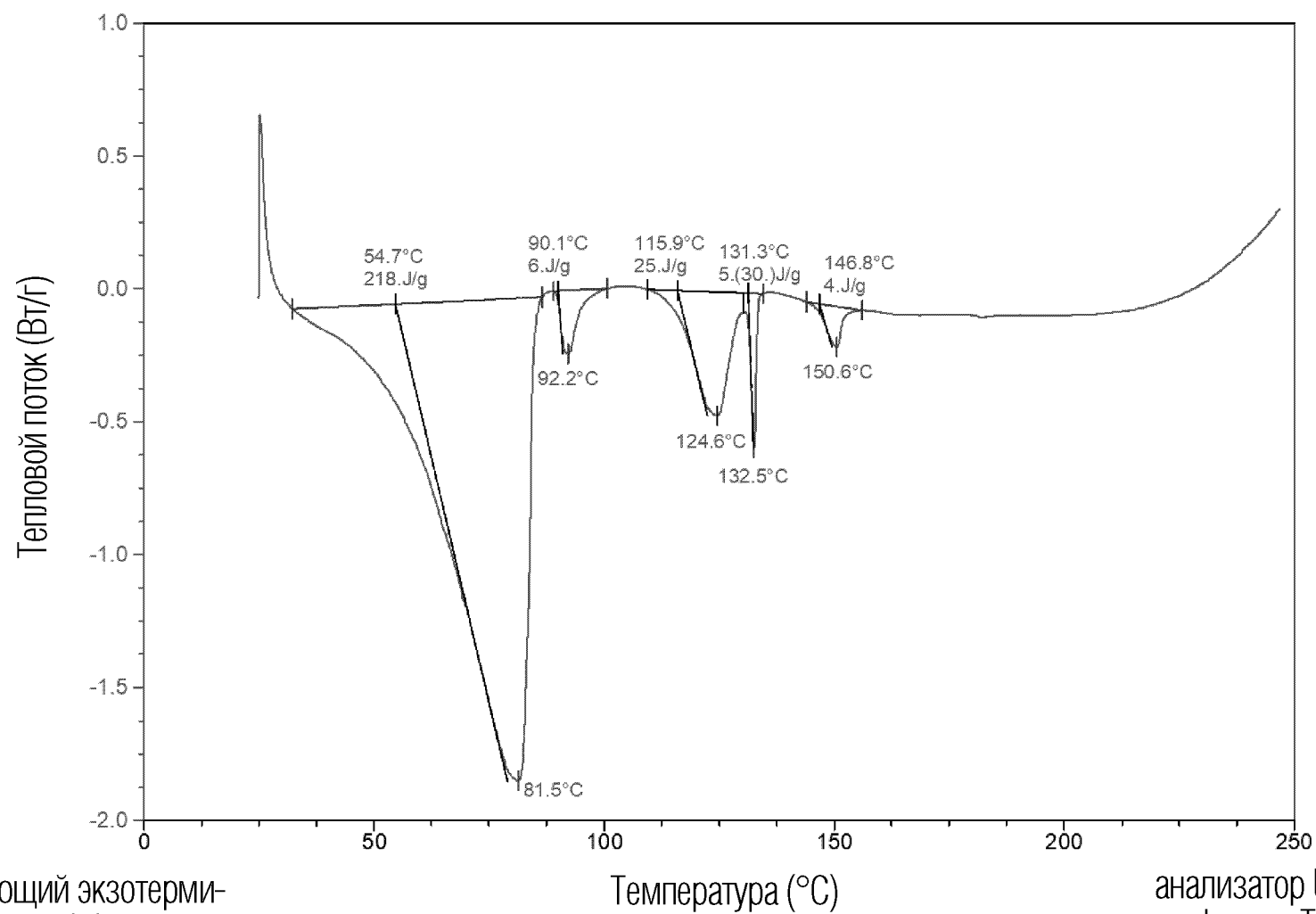


ФИГ. 23



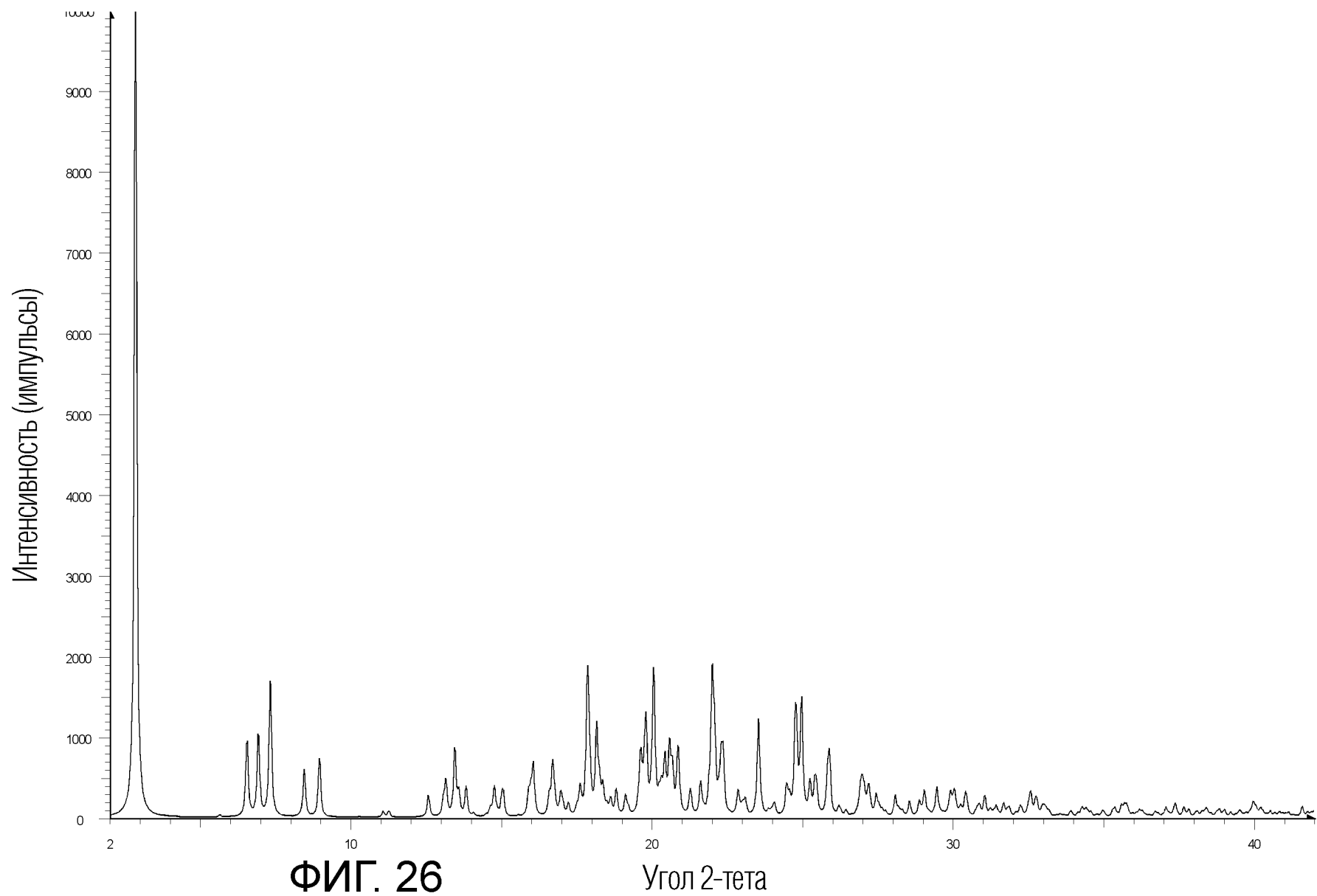
24/27

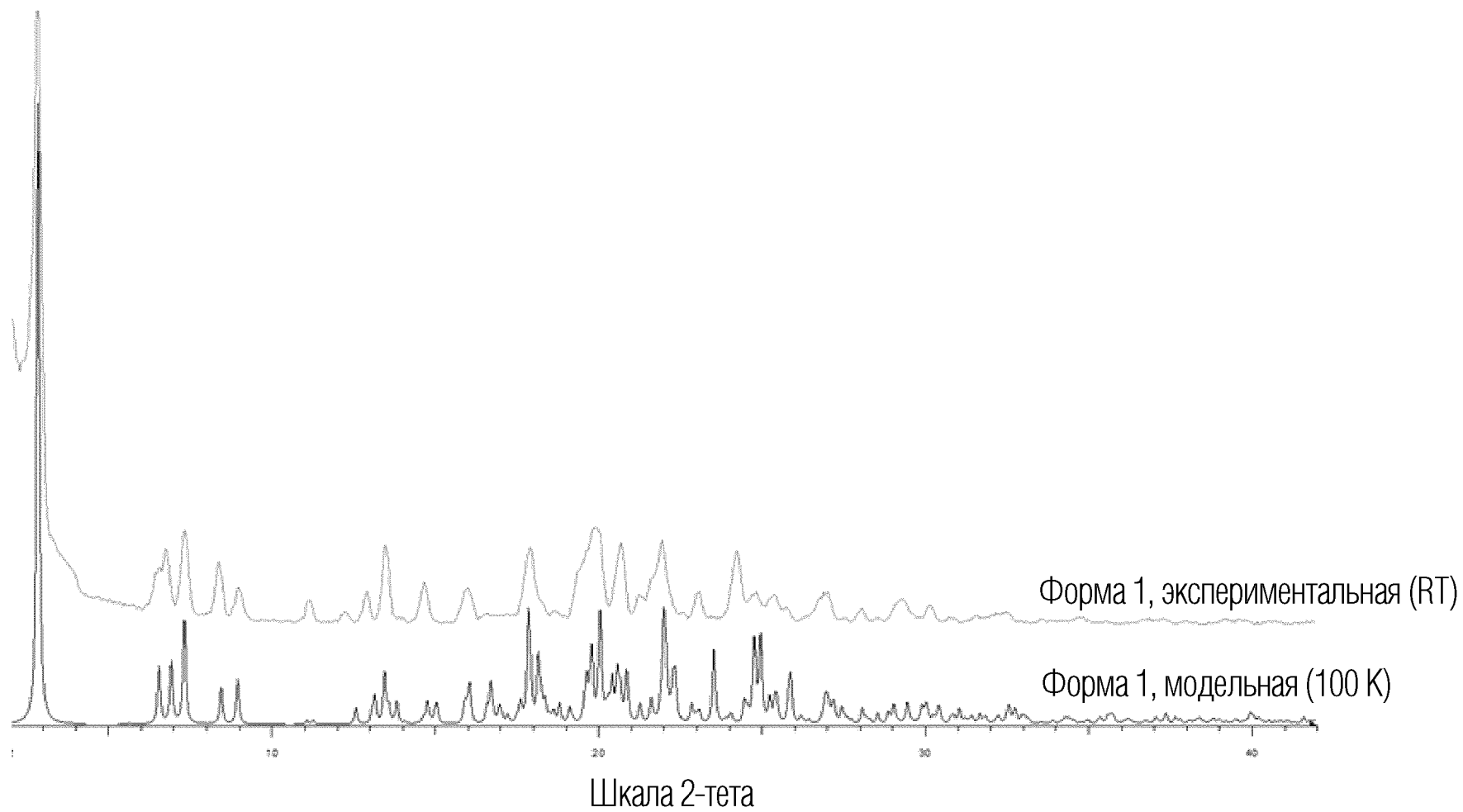
ФИГ. 24



25/27

ФИГ. 25





ФИГ. 27