

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390692** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.13

(22) Дата подачи заявки
2021.08.24

(51) Int. Cl. **C07D 239/48** (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
C07D 211/04 (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФЫ ИНГИБИТОРА SSAO

(31) 63/070,147

(32) 2020.08.25

(33) US

(86) PCT/US2021/047363

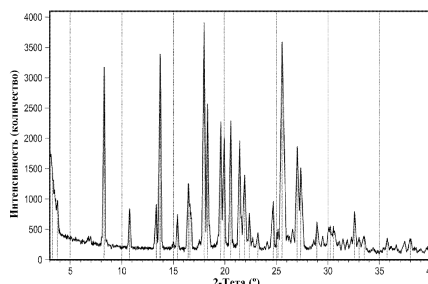
(87) WO 2022/046779 2022.03.03

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Ремик Дэвид Майкл (US)

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

(57) В изобретении представлены полиморфы (2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]окси)метил)проп-2-ен-1-аминий-4-метилбензолсульфоната, их композиции, способы их получения и способы их применения.



A1

202390692

202390692

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577451EA/081

ПОЛИМОРФЫ ИНГИБИТОРА SSAO

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] В настоящей заявке испрашивается преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 63/070147, поданной 25 августа 2020 г., раскрытие которой настоящим включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] В данном документе представлены полиморфы (2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]окси)метил)проп-2-ен-1-аминий-4-метилбензолсульфоната, их композиции, способы их получения и способы их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Семикарбазид-чувствительная аминоксидаза/белок сосудистой адгезии-1 (SSAO/VAP-1) является представителем семейства семикарбазид-чувствительных аминоксидаз. SSAO/VAP-1 альтернативно называют VAP-1 или SSAO. SSAO/VAP-1 представляет собой фермент, который существует как в виде связанной с мембраной, так и в виде растворимой изоформы; он преимущественно экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, гладкомышечных клетках сосудов и жировых клетках. SSAO/VAP-1 участвует во многих клеточных процессах, включая распределение глюкозы, воспалительные реакции и рекрутирование лейкоцитов. Высокий уровень активности этого фермента ассоциирован с диабетом, атеросклерозом, случаями инсульта, хроническим заболеванием почек и болезнью Альцгеймера, среди прочих нарушений. Недавние исследования выявили, что SSAO/VAP-1 вовлечен в патогенез нарушений со стороны печени, таких как жировая болезнь печени. В патенте США № 10287270, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрыты (2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]окси)метил)проп-2-ен-1-амин (обозначаемый в данном документе как «Соединение I») и полиморфная форма (2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]окси)метил)проп-2-ен-1-аминия 4-метилбензолсульфоната ((2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]окси)метил)проп-2-ен-1-аминий-4-метилбензолсульфонат, обозначаемый в данном документе как «тозилат соединения I», а полиморфная форма обозначена в данном документе как «форма I»), структуры которых представлены ниже.



[4] Соединение I представляет собой мощный ингибитор SSAO, разрабатываемый как терапевтическое средство для лечения нарушений со стороны печени. Для превращения кандидата в лекарственное средство, такого как соединение I, в пригодный фармацевтический продукт может быть важно понять, имеют ли кандидат в лекарственное средство или его солевая форма полиморфные формы, а также обладают ли они относительной стабильностью и возможностью взаимопревращения этих форм в условиях, которые могут возникнуть при крупномасштабном производстве, транспортировке, хранении и подготовке к использованию. Возможность контролировать и получать стабильный полиморф с помощью надежного способа производства может иметь ключевое значение для утверждения регулирующими органами и маркетинга. Способы крупномасштабного производства соединения I с высокой степенью чистоты можно улучшить за счет применения конкретных полиморфных форм. Соответственно, существует потребность в различных новых полиморфных формах соединения I или его солевой формы с различной химической и физической стабильностью, а также в их композициях и путях применения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[5] В одном аспекте в данном документе предусмотрен полиморф тозилата соединения I.

[6] В другом аспекте в данном документе предусмотрены способы получения полиморфа тозилата соединения I.

[7] В другом аспекте в данном документе предусмотрены композиции, содержащие полиморф тозилата соединения I.

[8] В другом аспекте в данном документе предусмотрены способы лечения субъекта, нуждающегося в лечении нарушений со стороны печени, с применением полиморфа тозилата соединения I. Также предусмотрено применение полиморфа тозилата соединения I в производстве лекарственного препарата, предназначенного для лечения нарушений со стороны печени.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[9] На ФИГ. 1 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) полиморфной формы II тозилата соединения I (форма II).

[10] На ФИГ. 2 показан график дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и график термогравиметрического анализа (TGA) формы II.

[11] На ФИГ. 3 показаны результаты сравнительных экспериментов с суспензиями, проведенных при 25°C и 50°C.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[12] Используемые в описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[13] Используемые в описании и если не указано иное, термины «приблизительно» и «примерно», когда они используются в связи с дозами, количествами или весовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или весовой процент, которые, как признают специалисты в данной области техники, обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, получаемому от указанной дозы, количества или весового процента. В частности, термины «приблизительно» и «примерно», когда они используются в связи со значением, предполагают отклонение в пределах $\pm 15\%$, в пределах $\pm 10\%$, в пределах $\pm 5\%$, в пределах $\pm 4\%$, в пределах $\pm 3\%$, в пределах $\pm 2\%$, в пределах $\pm 1\%$ или в пределах $\pm 0,5\%$ от указанного значения. Ссылка на «приблизительно» в отношении значения или параметра в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на это значение или параметр как таковой. Например описание, относящееся к «приблизительно X», включает описание «X».

[14] Используемый в данном документе термин «полиморф» или «полиморфная форма» относится к кристаллической форме соединения. Различные полиморфы могут иметь разные физические свойства, такие как, например, значения температуры плавления, теплоты плавления, растворимости, скорости растворения и/или колебательные спектры в результате расположения или конформации молекул или ионов в кристаллической решетке. Различия в физических свойствах, проявляемые полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, сжимаемость, плотность (важна для состава и производства продукта) и скорость растворения (важный фактор биодоступности).

[15] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» и родственные ему термины относятся к адъювантам, связующим веществам, разбавителям и т. д. известным специалистам в данной области, которые подходят для введения индивидууму (*например*, млекопитающему или отличному от млекопитающего организму). Также рассматриваются комбинации двух или более носителей. Фармацевтически приемлемый(-е) носитель(-и) и любые дополнительные компоненты, описанные в данном документе, должны быть совместимы для применения при предполагаемом пути введения (*например*, пероральном или парентеральном) для конкретной лекарственной формы, как будет понятно специалисту в данной области техники.

[16] Используемый в данном документе термин «лечение» или «осуществление лечения» означает подход для получения благоприятных или необходимых результатов, в том числе клинических результатов. Для целей настоящего изобретения благоприятные

или необходимые результаты включают без ограничения одно или несколько из следующего: уменьшение одного или нескольких симптомов, возникающих в результате заболевания или нарушения, снижение степени заболевания или нарушения, стабилизация заболевания или нарушения (*например*, предупреждение или отсрочка ухудшения заболевания или нарушения), отсрочка возникновения или рецидива заболевания или нарушения, отсрочка или замедление прогрессирования заболевания или нарушения, улучшение состояния заболевания или нарушения, обеспечение ремиссии (будь то частичная или полная) заболевания или нарушения, снижение дозы одного или нескольких других лекарственных препаратов, необходимых для лечения заболевания или нарушения, усиление эффекта другого лекарственного препарата, используемого для лечения заболевания или нарушения, замедление прогрессирования заболевания или нарушения, повышение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни пациента. Под «лечением» также понимается уменьшение патологических последствий заболевания или нарушения. Способы по настоящему изобретению предусматривают любой один или несколько из этих аспектов лечения.

[17] Термин «субъект» относится к животному, включая без ограничения примата (*например*, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

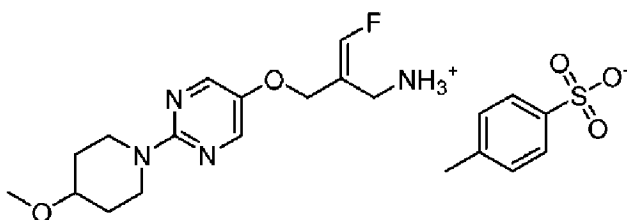
[18] Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения или композиции, достаточному для лечения определенного нарушения, состояния или заболевания, например для улучшения, облегчения, ослабления и/или отсрочки одного или нескольких из его симптомов.

[19] Используемый в данном документе термин «по сути такой, как показано в» при ссылке, например, на XRPD-дифрактограмму, термограмму DSC или график TGA, включает образец или график, который не обязательно идентичен тем, которые изображены в данном документе, но находятся в пределах экспериментальных ошибок или отклонений при рассмотрении специалистом в данной области техники.

[20] Используемый в данном документе термин «по сути не содержит» означает, что композиция содержит указанное вещество или вещества в количестве менее приблизительно 25%, менее приблизительно 20%, менее приблизительно 15%, менее приблизительно 10%, менее приблизительно 5%, менее приблизительно 4%, менее приблизительно 3%, менее приблизительно 2% или менее приблизительно 1% по весу.

Полиморфы

[21] В одном аспекте в данном документе предусмотрен полиморф тозилата соединения I, который имеет структуру, показанную ниже.



Тозилат соединения I

[22] Полиморф соединения I или его соль могут обеспечивать преимущества биодоступности и стабильности и могут быть подходящими для применения как активное средство в фармацевтической композиции. Изменения в кристаллической структуре фармацевтического лекарственного вещества могут влиять на скорость растворения (что может влиять на биодоступность и т. д.), технологичность (*например*, простоту обращения, простоту очистки, способность постоянно получать дозы известной концентрации и т. д.) и стабильность (*например*, термическая стабильность, срок годности (в том числе устойчивость к разложению) и т. д.) фармацевтического лекарственного продукта. Такие изменения могут влиять на способы получения или составления фармацевтических композиций в различных дозированных формах или формах доставки, таких как твердые пероральные лекарственные формы, в том числе таблетки и капсулы. По сравнению с другими формами, такими как некристаллические или аморфные формы, полиморфы могут обеспечивать необходимую или подходящую гигроскопичность, контроль размера частиц, скорость растворения, растворимость, чистоту, физическую и химическую стабильность, технологичность, выход, воспроизводимость и/или контроль процесса. Таким образом, полиморфы соединения I могут обеспечивать преимущества, заключающиеся в улучшении способа производства активного средства или стабильности или возможности хранения формы лекарственного продукта активного средства, или иметь подходящую биодоступность и/или стабильность как активное средство.

[23] Было обнаружено, что применение определенных условий, таких как применение разных растворителей и/или значений температур, приводит к получению различных полиморфов соединения I или его соли, в том числе полиморфной формы II, описанной в данном документе, которые могут проявлять одну или более благоприятных характеристик, описанных в данном документе.

Форма II

[24] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрена полиморфная форма II тозилата соединения I.

[25] В некоторых вариантах осуществления форма II имеет XRPD-дифрактограмму, по сути такую, как показана на ФИГ. 1. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для формы II с применением XRPD, показаны в таблице 1.

Таблица 1

УГОЛ/2Θ	ИНТЕНСИВНОСТЬ/КОЛИЧЕСТВО	% ИНТЕНСИВНОСТИ
3,2	1161	31,3

3,7	641	17,3
8,3	2944	79,4
10,8	635	17,1
13,3	729	19,7
13,7	3216	86,8
15,4	554	14,9
16,5	1065	28,7
16,6	623	16,8
18,0	3707	100
18,3	2375	64,1
19,6	2048	55,2
19,9	1792	48,3
20,6	2058	55,5
21,4	1735	46,8
21,9	1170	31,6
22,4	575	15,5
23,2	236	6,4
24,7	702	18,9
25,1	327	8,8
25,5	3281	88,5
27,0	1680	45,3
27,3	1331	35,9
28,9	397	10,7
30,2	323	8,7
30,5	312	8,4
32,6	605	16,3
33,5	212	5,7
35,7	221	6
38,0	203	5,5

[26] В некоторых вариантах осуществления форма II имеет XRPD-дифрактограмму, отображающую по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере пятнадцать, или по меньшей мере двадцать пиков под углами 2-тета с наибольшей интенсивностью на XRPD-дифрактограмме, как показано на ФИГ. 1 или как указано в

таблице 1. Следует понимать, что относительная интенсивность может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая получение образца, монтаж, прибор, аналитическую процедуру и настройки, используемые для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и значения пиков могут варьироваться в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления приведенные в данном документе значения пиков могут варьироваться в пределах $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в данном документе значения пиков, в том числе для формы II, могут варьироваться в пределах $\pm 0,6$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в данном документе значения пиков могут варьироваться в пределах $\pm 0,4$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в данном документе значения пиков могут варьироваться в пределах $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в данном документе значения пиков могут варьироваться в пределах $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[27] В некоторых вариантах осуществления форма II имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях угла 2-тета $13,7 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ градуса. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях угла 2-тета $8,3 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ градуса. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях угла 2-тета $8,3 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ градуса. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях угла 2-тета $8,3 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $27,0 \pm 0,2$ градуса.

[28] В некоторых вариантах осуществления форма II имеет термограмму DSC, по сути такую, как показана на ФИГ. 2. В некоторых вариантах осуществления форма II характеризуется началом эндотермического пика при приблизительно 123°C и/или началом эндотермического пика при приблизительно 174°C , как определено с помощью DSC. В некоторых вариантах осуществления форма II характеризуется началом эндотермического пика при $123 \pm 5^\circ\text{C}$, $123 \pm 4^\circ\text{C}$, $123 \pm 3^\circ\text{C}$, $123 \pm 2^\circ\text{C}$ или $123 \pm 1^\circ\text{C}$, как определено с помощью DSC. В некоторых вариантах осуществления форма II характеризуется началом эндотермического пика при $174 \pm 5^\circ\text{C}$, $174 \pm 4^\circ\text{C}$, $174 \pm 3^\circ\text{C}$, $174 \pm 2^\circ\text{C}$ или $174 \pm 1^\circ\text{C}$.

[29] В некоторых вариантах осуществления форма II имеет график TGA, по сути такой, как показано на ФИГ. 2.

[30] В некоторых вариантах осуществления формы II используется по меньшей мере одно, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или все из следующего (а)-(е):

(а) форма II имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях угла 2-тета $13,7 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ градуса; XRPD-дифрактограмму, содержащую пики

при значениях угла 2-тета $8,3\pm0,2$, $13,7\pm0,2$, $18,0\pm0,2$, $18,3\pm0,2$ и $25,5\pm0,2$ градуса; XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях угла 2-тета $8,3\pm0,2$, $13,7\pm0,2$, $18,0\pm0,2$, $18,3\pm0,2$, $19,6\pm0,2$, $20,6\pm0,2$ и $25,5\pm0,2$ градуса; или XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях угла 2-тета $8,3\pm0,2$, $13,7\pm0,2$, $18,0\pm0,2$, $18,3\pm0,2$, $19,6\pm0,2$, $19,9\pm0,2$, $20,6\pm0,2$, $21,4\pm0,2$, $25,5\pm0,2$ и $27,0\pm0,2$ градуса;

(b) форма II имеет XRPD-дифрактограмму, по сути такую, как показана на ФИГ. 1;

(c) форма II характеризуется началом эндотермического пика при приблизительно 123°C и/или началом эндотермического пика при приблизительно 174°C , как определено с помощью DSC;

(d) форма II имеет термограмму DSC, по сути такую, как показана на ФИГ. 2; и

(e) форма II имеет график TGA, по сути такой, как показано на ФИГ. 2.

Композиции

[31] В другом аспекте в данном документе предусмотрена композиция, содержащая полиморфную форму, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму II. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая форму II, по сути не содержит формы I. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути не содержит аморфной или некристаллической формы соединения I.

[32] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму II, по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 0,3%, по меньшей мере приблизительно 0,5%, по меньшей мере приблизительно 0,8%, по меньшей мере приблизительно 1,0%, по меньшей мере приблизительно 5,0%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или по меньшей мере приблизительно 99,9% по весу всей композиции приходится на форму II. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму II, по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 0,3%, по меньшей мере приблизительно 0,5%, по меньшей мере приблизительно 0,8%, по меньшей мере приблизительно 1,0%, по меньшей мере приблизительно 5,0%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере

приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или по меньшей мере приблизительно 99,9% по весу соединения I существует в форме II.

[33] В некоторых вариантах осуществления предусмотрена таблетка или капсула, содержащая по сути чистую форму II и фармацевтически приемлемый носитель.

Способы получения

Форма II

[34] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ получения формы II, включающий выпаривание раствора тозилата соединения I в растворителе, где растворитель предусматривает ацетонитрил (ACN) и воду. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение ACN и воды составляет от приблизительно 95:5 до приблизительно 5:95. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение ACN и воды составляет приблизительно 95:5, приблизительно 90:10, приблизительно 80:20, приблизительно 70:30, приблизительно 60:40, приблизительно 50:50, приблизительно 40:60, приблизительно 30:70, приблизительно 20:80, приблизительно 10:90 или приблизительно 5:95. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение ACN и воды составляет приблизительно 95:5.

[35] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ получения формы II, включающий перемешивание смеси, содержащей тозилат соединения I и растворитель, где растворитель содержит ACN и воду или растворитель предусматривает этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает ACN и воду. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение ACN и воды составляет от приблизительно 95:5 до приблизительно 5:95. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение ACN и воды составляет приблизительно 95:5, приблизительно 90:10, приблизительно 80:20, приблизительно 70:30, приблизительно 60:40, приблизительно 50:50, приблизительно 40:60, приблизительно 30:70, приблизительно 20:80, приблизительно 10:90 или приблизительно 5:95. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение ACN и воды составляет приблизительно 95:5.

[36] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ получения формы II, включающий добавление антирастворителя к раствору тозилата соединения I в растворителе, где растворитель содержит ACN и воду, и где антирастворитель предусматривает 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF).

Способы применения

[37] В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения со стороны печени у пациента (*например*, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества формы II. В

некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (PSC), первичного билиарного цирроза (PBC), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH). В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой NAFLD или NASH. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой NAFLD. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой NASH. В некоторых вариантах осуществления пациента подвергают биопсии печени. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение результатов биопсии печени.

[38] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ сдерживания или замедления прогрессирования NAFLD до NASH у нуждающегося в этом пациента (*например*, пациента-человека), включающий введение терапевтически эффективного количества формы II.

Способы изготовления лекарственного препарата

[39] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено применение формы II в изготовлении лекарственного препарата для применения в способе, раскрытом в данном документе.

Наборы

[40] Также предусмотрены готовые изделия и наборы, содержащие любую из полиморфных форм или композиций, предусмотренных в данном документе. Готовое изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают без ограничения бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предусмотренную в данном документе. Этикетка на контейнере может указывать на то, что фармацевтическую композицию применяют для лечения состояния, описанного в данном документе, а также может указывать на пути применения либо *in vivo*, либо *in vitro*.

[41] В одном аспекте в данном документе предусмотрены наборы, содержащие полиморфную форму или композицию, описанную в данном документе, и инструкции по применению. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые можно применять при введении полиморфных форм или композиций, например флаконы, шприцы или пакеты для внутривенных инфузий. Набор может также содержать стерильную упаковку.

Примеры

[42] Следующие примеры предназначены для дополнительной помощи в понимании вариантов осуществления, раскрытых в заявке, и предполагают понимание обычных способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, к которой относятся примеры. Конкретные материалы и условия, описанные ниже, предназначены для иллюстрации конкретных аспектов раскрытых в данном документе вариантов

осуществления и не должны толковаться как ограничивающие их разумный объем.

[43] В данном документе могут быть использованы следующие сокращения

XRPD	РЕНТГЕНОВСКАЯ ПОРОШКОВАЯ ДИФРАКТОГРАММА
DSC	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ СКЕНИРУЮЩАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ
TGA	ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
RT	КОМНАТНАЯ ТЕМПЕРАТУРА
ACN	АЦЕТОНИТРИЛ
EA	ЭТИЛАЦЕТАТ
2-METHF	2-МЕТИЛТЕТРАГИДРОФУРАН
MEOH	МЕТАНОЛ
THF	ТЕТРАГИДРОФУРАН
TSOH	П-ТОЛУОЛСУЛЬФОНОВАЯ КИСЛОТА
TSOH•H ₂ O	МОНОГИДРАТ П-ТОЛУОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ
MIBK	МЕТИЛИЗОБУТИЛКЕТОН
MTBE	МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВЫЙ ЭФИР

[44] Полиморфные формы тозилата соединения I были охарактеризованы с помощью различных аналитических методик, в том числе XRPD, DSC и TGA, с использованием процедур, описанных ниже.

XRPD

[45] Анализы XRPD выполняли с использованием методик и оборудования, известных в данной области техники, с использованием Cu K-альфа-излучения.

DSC

[46] Анализы DSC выполняли с использованием методик и оборудования, известных в данной области техники. Каждый образец нагревали от 30°C до 300°C со скоростью 10°C/мин.

TGA

[47] Эксперименты TGA выполняли с использованием методик и оборудования, известных в данной области техники. Каждый образец нагревали от RT до 300°C со скоростью 10°C/мин.

Пример 1. Получение Формы II

[48] Раствор тозилата соединения I в различных растворителях готовили при комнатной температуре и фильтровали через нейлоновый шприцевой фильтр с размером поры 0,45 мкм в чистые сосуды. Растворители выпаривали в вытяжном шкафу в течение 3 дней. Все твердые вещества характеризовали посредством XRPD. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

РАСТВОРИТЕЛЬ	РЕЗУЛЬТАТ
--------------	-----------

МЕОН	ФОРМА I
АЦЕТОН	ФОРМА I
АСN:ВОДА (95:5, ОБ./ОБ.)	ФОРМА II
THF:ВОДА (95:5, ОБ./ОБ.)	ФОРМА I

[49] Раствор тозилата соединения I в различных растворителях готовили при комнатной температуре (50°C для ацетона) и фильтровали через нейлоновый шприцевой фильтр с размером поры 0,45 мкм в чистые сосуды. Для осаждения твердых веществ добавляли различные антирастворители. Смеси помещали в вытяжной шкаф на 3 дня. Образцы центрифугировали и супернатанты удаляли. Все твердые вещества характеризовали посредством XRPD. Результаты представлены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3

Растворитель	Целевая конц. (мг/мл)	Антирастворитель	Результат
MeOH	200	MIBK	Форма I
		EA	Форма I
		2-MeTHF	Форма I
		MTBE	Форма I
		Гептан	-
Ацетон	25	Толуол	Форма I
		EA	Форма I
		2-MeTHF	Форма I
		MTBE	Форма I
		Гептан	Форма I *
ACN: вода (95:5, об./об.)	100	MIBK	Форма I
		EA	Форма I
		2-MeTHF	Форма II
		MTBE	Форма I
		Гептан	-
THF: вода (95:5)	100	MIBK	Форма I
		EA	Форма I
		Толуол	Форма I
		MTBE	Форма I
		Гептан	-

*: незначительная разница из-за структуры кристалла.

-: Прозрачный раствор или масло

[50] Форму II анализировали с помощью XRPD, DSC и TGA. На ФИГ. 1 показана XRPD-дифрактограмма формы II. На ФИГ. 2 показана термограмма DSC формы II. Как показано на термограмме DSC, начало эндотермического пика наблюдали при приблизительно 123°C, и начало эндотермического пика при приблизительно 174°C. На

ФИГ. 2 также показан график TGA формы II.

Пример 2. Крупномасштабное получение формы II

[51] Соединение I в растворе ЕА (20,70 кг, 10,7% мас./мас.) загружали в 1000-литровый эмалированный реактор. Раствор TsOH в ЕА (полученный путем загрузки 13,60 кг TsOH·H₂O и 75 кг ЕА в 500-литровый эмалированный реактор и перемешивания при 35-40°C в течение 30-60 минут) медленно загружали при 20-25°C в течение 2-4 часов. Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 5-8 часов и затем фильтровали через осушитель из сплава Hastelloy на 250 л. Влажный осадок промывали ЕА и высушивали. Полученное твердое вещество характеризовали посредством XRPD и подтверждали, что оно представляет собой форму II.

Пример 3. Конкурентное исследование суспензии

[52] Конкурентные эксперименты с суспензией проводили при 25°C и 50°C. Получали насыщенные растворы формы I в ACN и ацетоне при 25°C и 50°C. Примерно 15 мг формы I и формы II взвешивали в растворах соответственно, и суспензии перемешивали в течение 1 или 3 дней при 800 об./мин. Как было определено с помощью XRPD, смесь формы I и формы II могла быть полностью преобразована в форму II при обоих значениях температурах, что указывает на то, что форма II была более термодинамически стабильной при температуре 50°C или ниже. Результаты обобщены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4

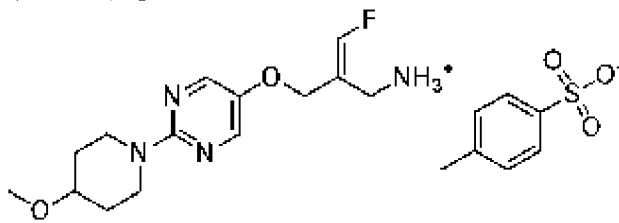
Исходный материал	Растворитель	Температура (°C)	Время получения суспензии (дни)	XRPD-дифрактограмма (влажный осадок)
Форма I+ Форма II	ACN	25	1	Форма I+Форма II
			3	Форма II
		50	1	Форма II
	Ацетон	25	1	Форма II
		50	1	Форма I+Форма II
			3	Форма II

[53] Все документы, в том числе патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в данном документе, включая все цитируемые в них документы, таблицы и графические материалы, настоящим явным образом включены в данный документ путем ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[54] Хотя приведенное выше письменное описание полиморфных форм, путей применения и способов, описанных в данном документе, позволяет специалистам в данной области техники получать и использовать полиморфные формы, пути применения и способы, описанные в данном документе, специалисты в данной области техники поймут и оценят существование вариаций, комбинаций и эквивалентов конкретных вариантов осуществления, способов и примеров, описанных в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиморф (2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]окси)метил)проп-2-ен-1-аминий-4-метилбензолсульфоната,



характеризующийся тем, что он имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XRPD), содержащую пики при значениях угла 2-тета $13,7 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ градуса.

2. Полиморф по п. 1, характеризующийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях угла 2-тета $8,3 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ градуса.

3. Полиморф по п. 1 или п. 2, характеризующийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, по сути такую, как показана на ФИГ. 1.

4. Полиморф по любому из пп. 1-3, характеризующийся тем, что он имеет начало эндотермического пика при приблизительно 123°C и/или начало эндотермического пика при приблизительно 174°C , как определено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

5. Полиморф по любому из пп. 1-4, характеризующийся тем, что он имеет термограмму DSC, по сути такую, как показана на ФИГ. 2.

6. Способ получения полиморфа по любому из пп. 1-5, включающий:
выпаривание раствора (2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]окси)метил)проп-2-ен-1-аминий-4-метилбензолсульфоната в растворителе, где растворитель предусматривает ацетонитрил (ACN) и воду;

перемешивание смеси, содержащей (2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]окси)метил)проп-2-ен-1-аминий-4-метилбензолсульфонат и растворитель, где растворитель содержит ACN и воду или растворитель предусматривает этилацетат; или

добавление антирастворителя к раствору (2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]окси)метил)проп-2-ен-1-аминий-4-метилбензолсульфоната в растворителе, где растворитель содержит ACN и воду, и где антирастворитель предусматривает 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF).

7. Способ по п. 6, где объемное соотношение ACN и воды составляет приблизительно 95:5.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая полиморф по любому из пп. 1-5 и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где фармацевтическая композиция по сути не содержит других полиморфных форм (2E)-3-фтор-2-([2-(4-метоксипиперидин-1-

ил)пиримидин-5-ил]окси}метил)проп-2-ен-1-амин или его соли.

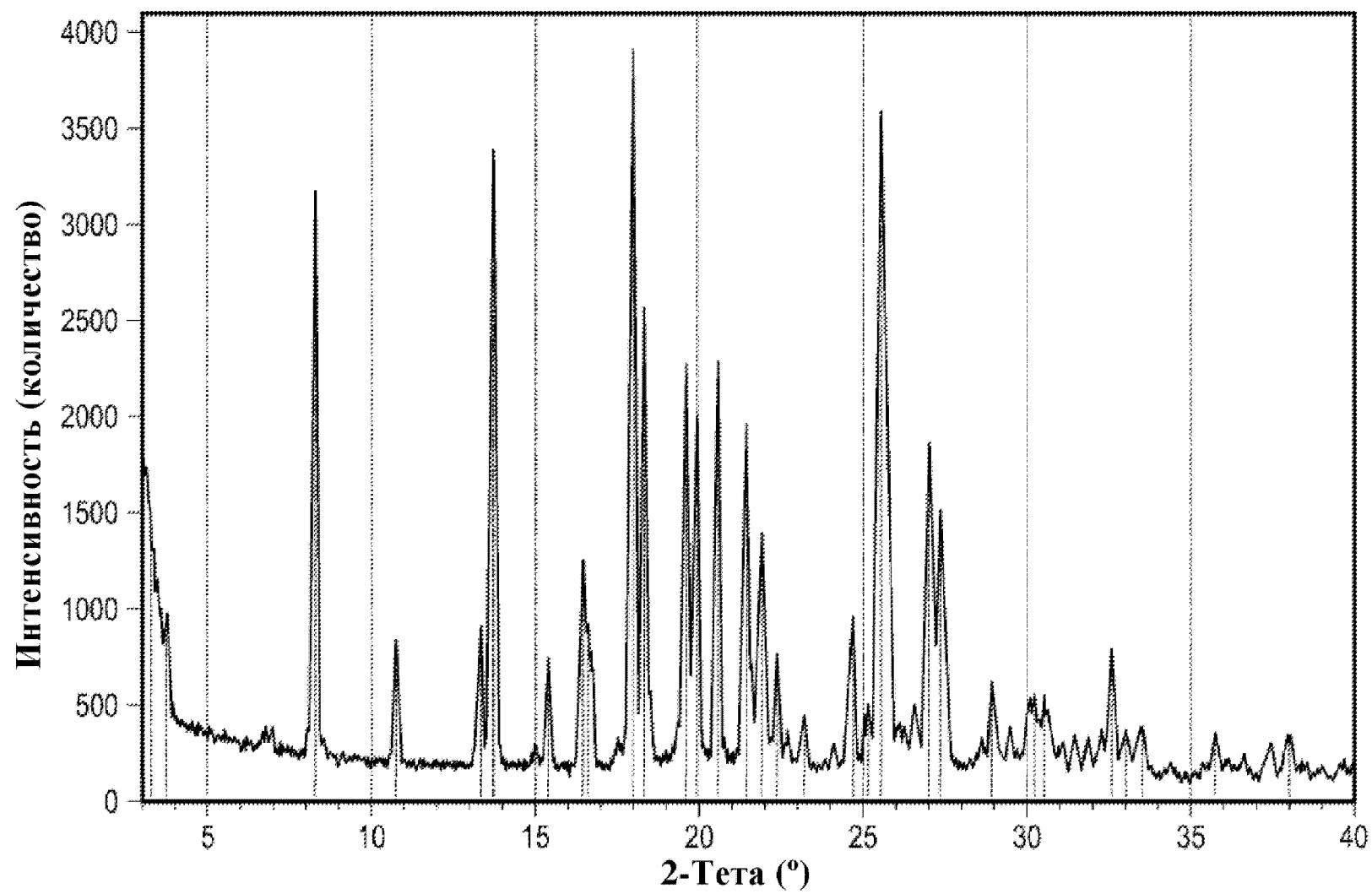
10. Способ лечения нарушения со стороны печени у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества полиморфа по любому из пп. 1-5 или фармацевтической композиции по п. 8 или п. 9.

11. Способ по п. 10, где нарушение со стороны печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (PSC), первичного билиарного цирроза (PBC), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) или неалкогольного стеатогепатита (NASH).

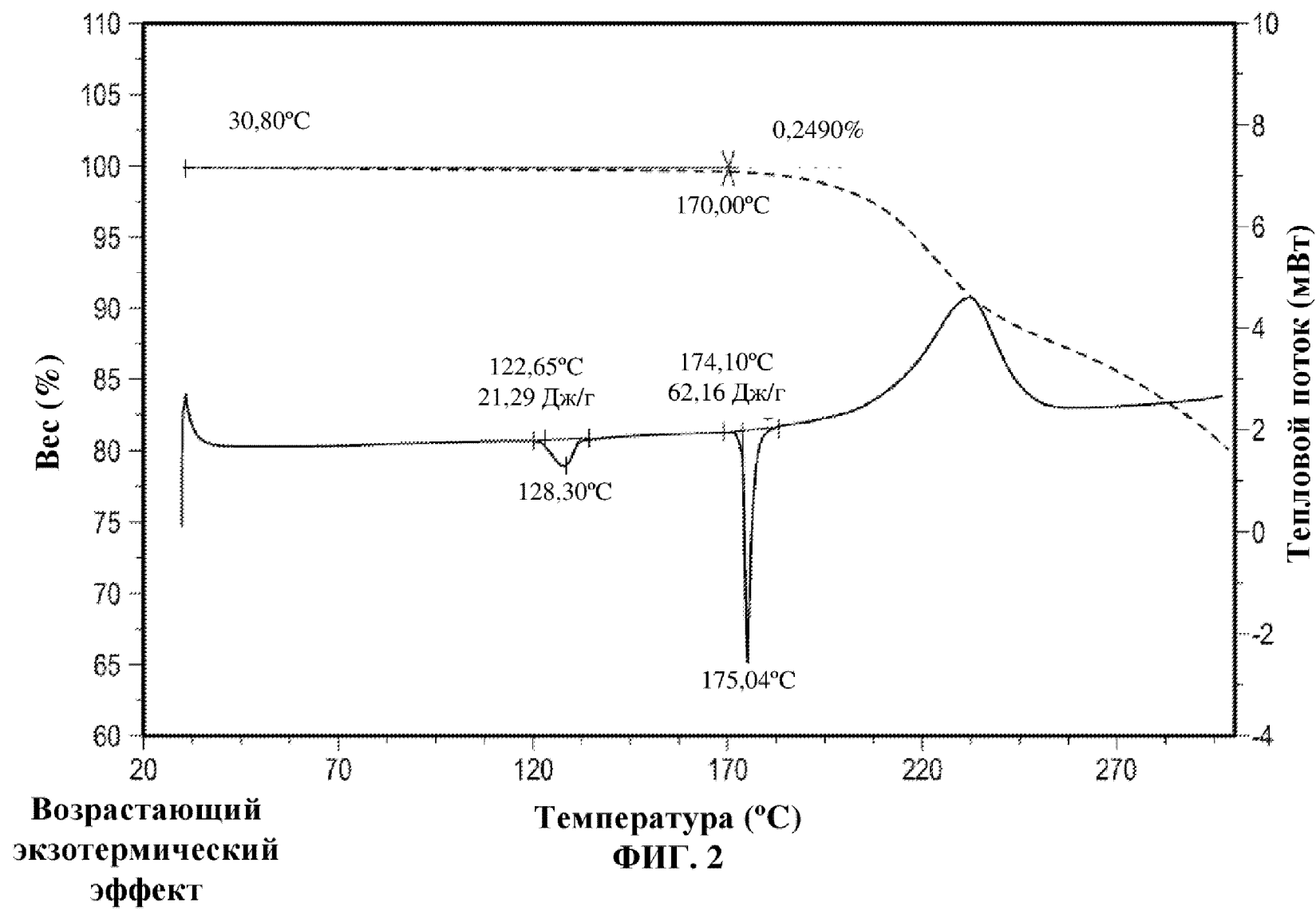
12. Применение полиморфа по любому из пп. 1-5 в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения нарушения со стороны печени.

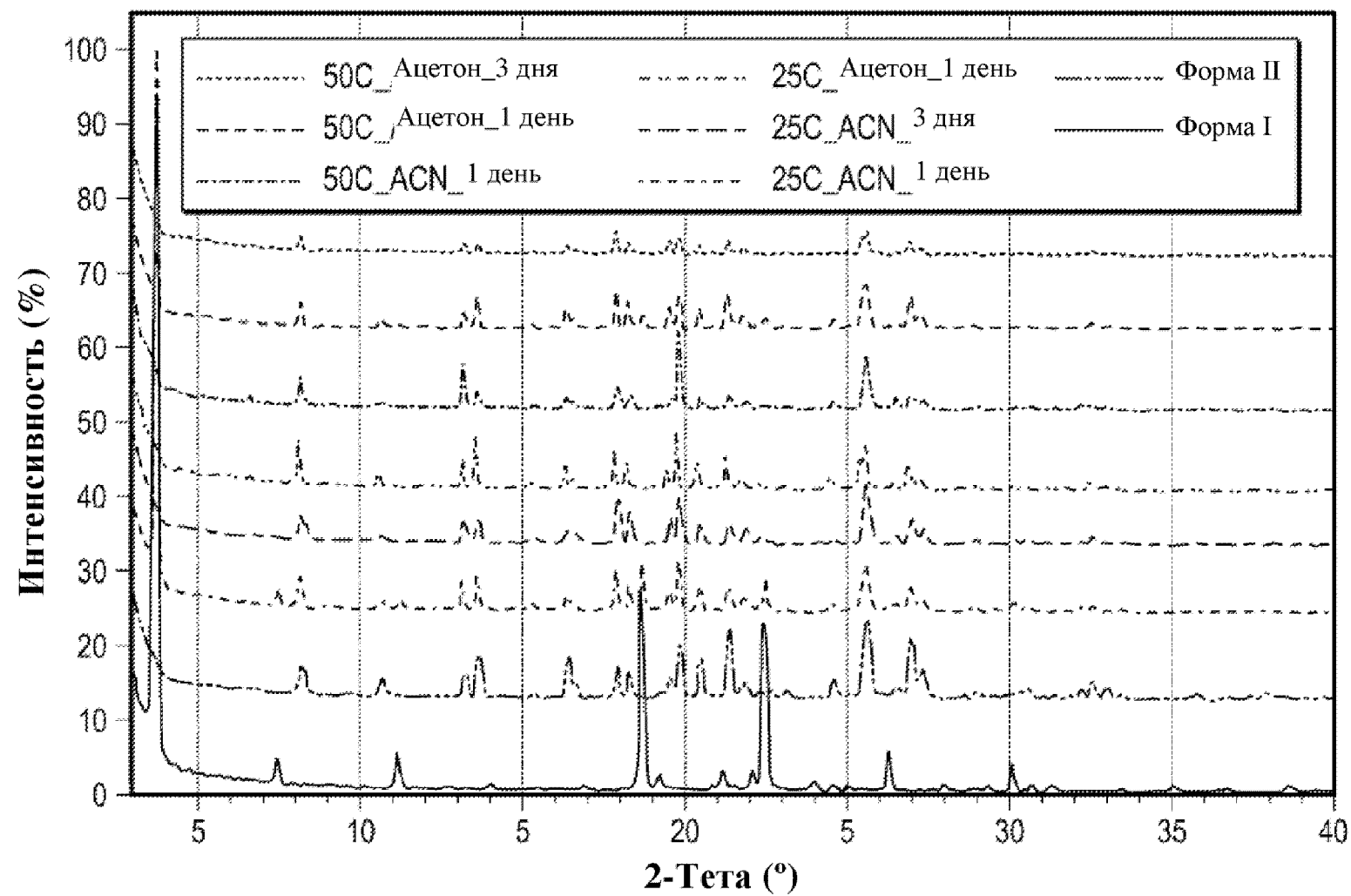
13. Применение по п. 12, где нарушение со стороны печени представляет собой воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, PSC, PBC, NAFLD или NASH.

По доверенности



ФИГ. 1





ФИГ. 3