

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2018-465

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

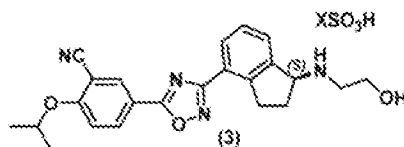
(22) Přihlášeno: **11.09.2018**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.03.2020**
(Věstník č. 12/2020)

(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10, Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Aleš Halama, Pardubice, Trnová, CZ
Ludmila Hejtmánková, Brloh, CZ
Lucie Zajíčková, Brno, Holásky, CZ
Michal Šimek, Praha 4, Podolí, CZ

(74) Zástupce:
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,
170 00 Praha 7, Holešovice



(54) Název přihlášky vynálezu:
Pevné formy ozanimodu se sulfonovými kyselinami, způsob jejich přípravy a jejich použití

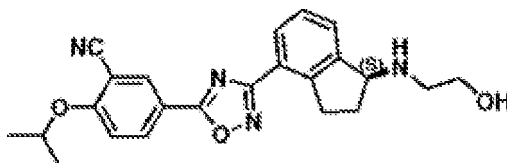
(57) Anotace:
Řešením jsou nové pevné formy ozanimodu se sulfonovými kyselinami XSO₃H obecného vzorce 3, kde X je vybráno z C1-C12 alkylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C6-C10 aryl, oxo, hydroxy, thio, halogen, a z C6-C18 arylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C1-C6 alkyl, hydroxy, thio, halogen. Řešení dále poskytuje způsob přípravy těchto pevných forem, jejich léčebné použití a farmaceutické přípravky tyto formy poskytující.

Pevné formy ozanimodu se sulfonovými kyselinami, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

5

Substance ozanimod, chemicky 5-(3-((1*S*)-1-[(2-Hydroxyethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-isopropoxybenzonitril vzorec (1), patří do skupiny imunoterapeutických látek a je testována pro léčbu roztroušené sklerózy a ulcerativní kolitidy.



10

vzorec (1)

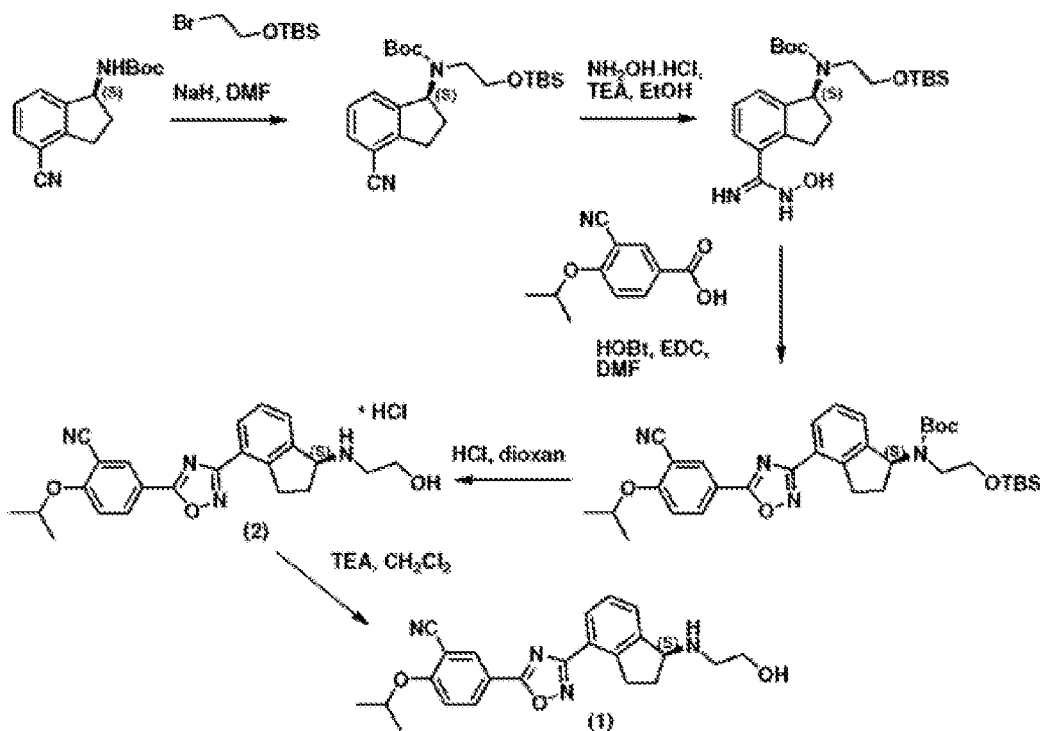
Předložený vynález se týká nových pevných forem sloučeniny označované jako ozanimod (1), zejména jeho krystalických solí s alkyl a arylsulfonovými kyselinami, včetně způsobu jejich chemické přípravy a izolace.

15

Dosavadní stav techniky

Molekula ozanimodu byla poprvé popsána v mezinárodní patentové přihlášce WO2009151529. Chemická syntéza ozanimodu (1) probíhající podle schématu 1 byla poprvé popsána v patentové přihlášce WO2011060392 a následně v patentových přihláškách WO2015066515 a WO2016164180. Popsaná syntéza vede z komerčně dostupných surovin ve čtyřech stupních k hydrochloridu ozanimodu (2), který se působením báze převádí v posledním stupni na volnou bázi ozanimodu (1), viz Schéma 1. Z pevných forem odvozených od ozanimodu je v těchto pramenech popsána pouze volná báze ozanimodu (1) a hydrochlorid ozanimodu (2), ovšem bez bližšího popisu vlastností a fyzikálních charakteristik obou pevných forem.

25



30

schéma 1

Novější patentové přihlášky věnované pevným formám ozanimodu WO2017215617, WO 2018033149, WO2018050091 a WO2018049632 již uvádějí fyzikální charakteristiky důležité pro popis pevných forem chemických substancí jako teplota tání, reflexe v práškové rentgenové difrakci (XRPD) a průběhy křivek v diferenční skenovací kalorimetrii (DSC). Uvedená data se týkají různých pevných forem volné báze ozanimodu, ve dvou případech i pevné fáze hydrochloridu ozanimodu (WO2017215617 a WO2018050091). Pevné formy volné báze však vykazují polymorfii a také reverzibilně přecházejí mezi sebou. Vznikají polymorfni směsi, které je obtížné přesně definovat. Tyto vzájemné přechody, ať už polymorfni nebo hydrát-bezvodý krystal, dosud známých pevných forem ozanimodu způsobují značné potíže při vývoji stabilní lékové formy, a mohou také měnit biologickou dostupnost účinné látky.

Žádné jiné pevné formy odvozené od ozanimodu, např. soli ozanimodu s jinými kyselinami nebo kokrystaly s jinými substancemi, nebyly dosud popsány. Je tedy zřejmé, že existuje potřeba nalézt nové pevné formy ozanimodu, které by neměly výše uvedené nežádoucí vlastnosti a vykazovaly výhodné fyzikálně-chemické vlastnosti, jako je vysoká stabilita, rozpustnost, biodostupnost, a vysoká čistota.

20 Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká krystalických forem solí ozanimodu se sulfonovými kyselinami, přesněji s alkyl a arylsulfonovými kyselinami, které se podařilo připravit. Příprava krystalických forem solí ozanimodu s organickými kyselinami není triviální, jak ostatně ukazuje fakt, že například soli ozanimodu s kyselinou octovou nebo kyselinou benzoovou se připravit nepodařilo.

Vynález se dále týká průmyslově využitelného způsobu přípravy krystalických solí ozanimodu se sulfonovými kyselinami.

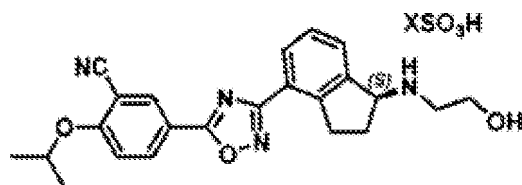
30 V rámci předkládaného vynálezu byly připraveny pevné, s výhodou krystalické, formy solí ozanimodu se sulfonovými kyselinami, které lze snadno izolovat a chemicky čistit. Tyto soli dokonce zvyšují čistotu farmaceuticky účinné látky, neboť bylo zjištěno, že výsledná sůl má bez dalšího přečišťování vyšší čistotu než vstupní báze, a to i v případě, že vstupní báze má již poměrně vysokou HPLC čistotu. Pevné formy odvozené od ozanimodu, zejména pak ty krystalické s vysokou čistotou, mají mimořádný technický i ekonomický význam, neboť umožňují získat substanci použitelnou pro farmaceutické účely.

Mnohé sloučeniny mohou existovat v různých pevných formách, které mohou být jednak krystalické, jednak amorfni. Pevné formy mohou mít různé vnitřní uspořádání s odlišnými fyzikálně chemickými vlastnostmi v závislosti na podmínkách jejich přípravy. Krystalické formy mající rozdílné krystalové jednotky se označují jako polymorfy, přičemž se obvykle vyznačují rozdílnými fyzikálně chemickými vlastnostmi, jako je chemická stabilita, hygroskopicita, teplota tání, rozpustnost, rychlost rozpouštění a také biodostupnost. Amorfni produkt bývá rychleji rozpustný, často jej však nelze získat v odpovídající kvalitě a bývá také méně stabilní. Naproti tomu krystalický produkt bývá ve srovnání s amorfni formou stabilní, snáze se izoluje v čisté formě a pomaleji se rozpouští. Pro rozlišení jednotlivých pevných fází sloučeniny je možno použít řadu analytických metod pro zkoumání pevného stavu, zejména to jsou metody spektrální, například rentgenová prášková difrakce (XRPD), nebo metody termoanalytické, například diferenční skenovací kalorimetrie (DSC).

50 Nalezení dobře krystalujících forem jakékoliv farmaceutické substance má zásadní vliv na dosažení potřebné kvality, která je podmínkou pro uvedení léčiva na trh. Obecně platí, že chemická čistota aktivní farmaceutické substance (ve zkratce API, Active Pharmaceutical Ingredient) produkované ve výrobním měřítku je jedním z kritických parametrů pro její komercializaci. Americký úřad pro kontrolu potravin a léků (ve zkratce FDA, Food and Drug

Administration), stejně tak jako evropské úřady pro kontrolu léčiv vyžadují v souladu se směnicemi ICH (International Conference on Harmonization, mezinárodní konference o harmonizaci), aby byla API zbavena nečistot do maximálně možné míry. Důvodem je dosažení maximální bezpečnosti při užívání léčiva v klinické praxi. Nečistotám jsou věnovány směrnice ICH označované kódy Q3A až Q3D, jmenovitě nečistotám ve farmaceutických substancích směrnice: Q3A (Impurities in New Drug Substances) a zbytkovým rozpouštědlům: Q3C (Guideline for Residual Solvents).

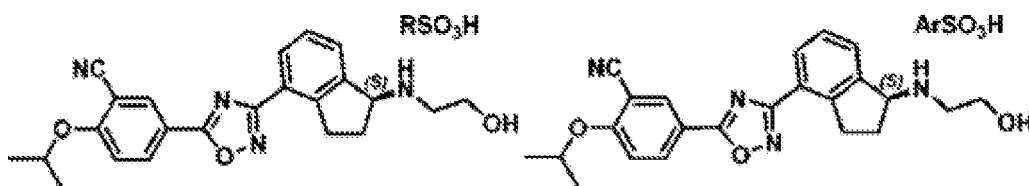
Předmětem předkládaného vynálezu jsou pevné formy ozanimodu se sulfonovými kyselinami obecného vzorce XSO_3H (vzorec (3)),



vzorec (3)

kde X je vybráno z C1-C12 alkylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C6-C10 aryl, oxo, hydroxy, thio, halogen, a z C6-C18 arylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C1-C6 alkyl, hydroxy, thio, halogen.

Substituent X tedy zahrnuje alkyly (zde též značeny symbolem R) a arylly (zde též značeny symbolem Ar). Vzorec (3) tedy zahrnuje alkylsulfonové kyseliny vzorce (4a) a arylsulfonové kyseliny vzorce (4b).



vzorec (4a)

vzorec (4b)

Alkyly jsou lineární, větvené nebo cyklické nasycené hydrokarbyly, včetně polycyklických. Obsahují 1 až 12 uhlíkových atomů, s výhodou 1 až 10 uhlíkových atomů, a mohou být popřípadě substituované.

Aryly jsou hydrokarbyly obsahující 6 až 18 uhlíkových atomů, s výhodou 6 až 14 nebo 6 až 10 uhlíkových atomů, a obsahující alespoň jeden aromatický kruh. Mohou být popřípadě substituované.

Sulfonové kyseliny jsou s výhodou vybrány ze skupiny zahrnující methansulfonovou kyselinu, (*S*)-kafirsulfonovou kyselinu, (*R*)-kafirsulfonovou kyselinu, benzensulfonovou kyselinu a *p*-toluensulfonovou kyselinu.

Pevnými formami jsou zejména míněny soli ozanimodu se sulfonovou kyselinou vzorce XSO_3H .

Při vyhledávání nových pevných forem ozanimodu bylo zjištěno, že soli ozanimodu se sulfonovými kyselinami obecného vzorce (3) překvapivě snadno vznikají a krystalizují, přičemž je lze izolovat z roztoku organického rozpouštědla v pevné a velmi chemicky čisté formě, viz schéma 2.

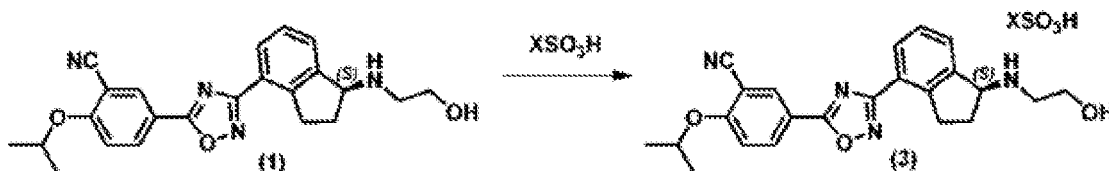


schéma 2

Naopak, za jinak shodných srovnatelných podmínek, se nepodařilo připravit analogické soli ozanimodu s alkyl nebo aryl karboxylovými kyselinami. Při pokusu o přípravu soli ozanimodu s kyselinou octovou a s kyselinou benzoovou byla izolována zpět volná, tj. neprotonovaná, forma ozanimodu (1) a nikoliv příslušná sůl, viz schéma 3.

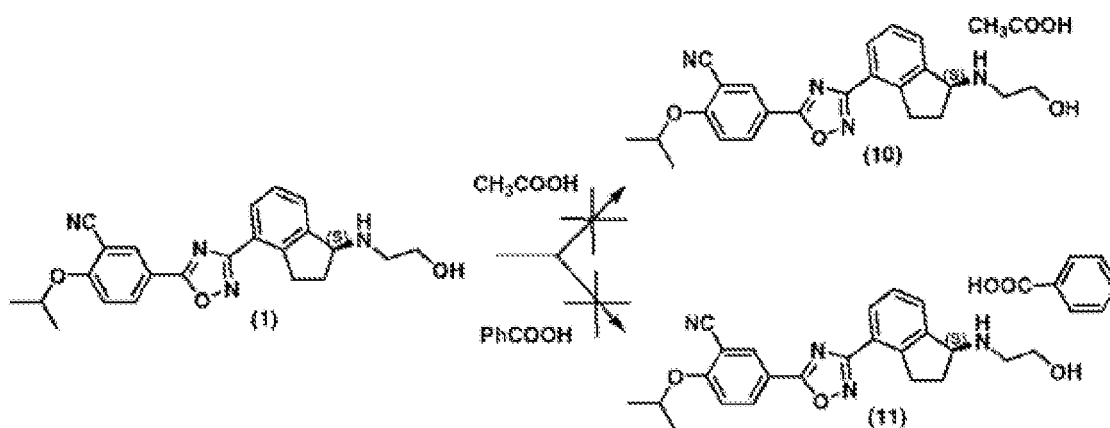


schéma 3

10

Jak je tedy ukázáno srovnáním reakce ozanimodu s alkylsulfonovými a arylsulfonovými kyselinami vs. reakce ozanimodu s alkylkarboxylovými a arylkarboxylovými kyselinami (viz též srovnávací příklady v příkladové části), není triviální připravit sůl ozanimodu s organickou kyselinou.

15

Přípravu farmaceuticky přijatelné soli ozanimodu se sulfonovou kyselinou lze provádět působením alkyl nebo aryl sulfonové kyseliny na roztok volné báze ozanimodu v organickém rozpouštědle, přičemž dochází k vyloučení pevné formy farmaceuticky využitelné soli ozanimodu z roztoku, přednostně formy krystalické.

20

Jako organické rozpouštědlo se s výhodou použije alespoň jedno rozpouštědlo vybrané ze skupiny zahrnující estery organických kyselin C1-C5 s alkoholy C1-C6, alkoholy C1-C6, ketony C3-C6, ethery C4-C6, kapalné aromatické uhlovodíky, alkany C1-C7, cykloalkany C1- C7; s výhodou je organickým rozpouštědlem cyklopentylmethyl ether.

25

Krystalickou sůl ozanimodu se sulfonovou kyselinou lze připravit postupem zahrnujícím následující kroky:

- (a) rozpuštění volné báze ozanimodu v organickém rozpouštědle, přednostně v cyklopentylmethyl etheru, za zvýšené teploty, s výhodou za teploty 70 až 90 °C,
- (b) přidání 0,95 až 1,05 ekvivalentu sulfonové kyseliny obecného vzorce XSO_3H , kde X je vybráno z C1-C12 alkylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C6-C10 aryl, oxo, hydroxy, thio, halogen, a z C6-C18 arylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C1-C6 alkyl, hydroxy, thio, halogen,

35

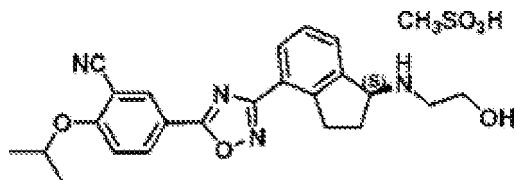
(c) míchání směsi získané v kroku (b) do získání roztoku, přednostně míchání za zvýšené teploty, s výhodou za teploty 70 až 90 °C,

5 (d) míchání roztoku získaného v kroku (c), s výhodou za postupného chlazení na teplotu 20 až 30 °C, a následná izolace vyloučené krystalické formy ozanimodu se sulfonovou kyselinou.

Termín „zvýšená teplota“ značí teplotu vyšší, než je laboratorní teplota, s výhodou teplotu 70 až 90 °C.

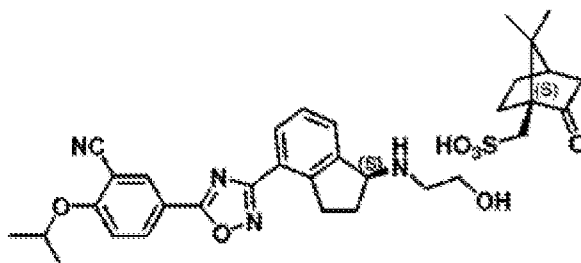
10 Ve výhodném provedení se v kroku (b) přidá sulfonová kyselina ve formě roztoku, emulze nebo suspenze sulfonové kyseliny v organickém rozpouštědle, přednostně v rozpouštědle použitým v kroku (a).

15 Produkty získané uvedeným postupem jsou krystalické a vyznačují se chemickou čistotou 99,5% a vyšší (dle HPLC). Výše uvedenými postupy bylo připraveno a izolováno pět krystalických solí ozanimodu s alkyl nebo aryl sulfonovými kyselinami, které byly také charakterizovány reflexemi v XRPD a teplotami tání.



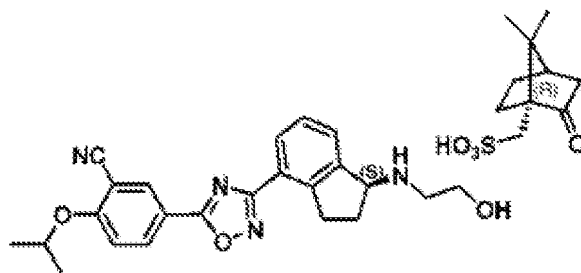
20 vzorec (5)

Krystalická sůl ozanimodu s kyselinou methansulfonovou vzorce (5) vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 9,6; 12,1; 17,8; 21,5; a 24,3 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 15,4; 22,8; 28,6 \pm 0,2° 2-theta. Teplota tání soli ozanimodu s kyselinou methansulfonovou je v rozmezí 194 \pm 3 °C.



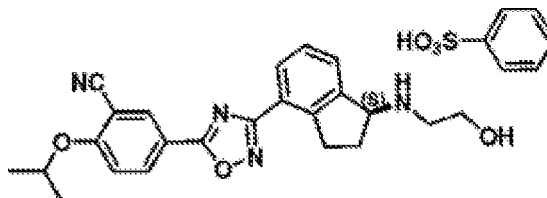
30 vzorec (6)

Krystalická sůl ozanimodu s kyselinou (S)-kafersulfonovou vzorce (6) vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 6,4; 10,7; 16,2; 20,7; a 22,9 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 12,8; 17,7; 26,0 \pm 0,2° 2-theta. Teplota tání soli ozanimodu s kyselinou (S)-kafersulfonovou je v rozmezí 192 \pm 3 °C.



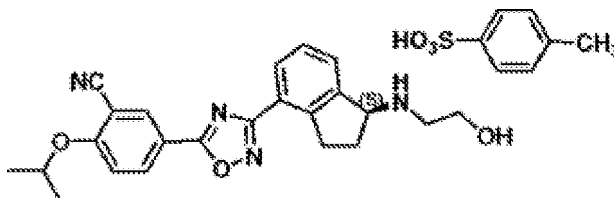
35 vzorec (7)

Krystalická sůl ozanimodu s kyselinou (*R*)-kafrsulfonovou vzorce (7) vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 11,1; 14,1; 17,7; 21,1; a $24,0 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 6,1; 12,2; $16,9 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Teplota tání soli ozanimodu s kyselinou (*R*)-kafrsulfonovou je v rozmezí $161 \pm 3^\circ\text{C}$.



vzorec (8)

Krystalická sůl ozanimodu s kyselinou benzensulfonovou vzorce (8) vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 7,7; 10,4; 17,5; 21,0; $25,4 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 8,9; 13,3; $16,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Teplota tání soli ozanimodu s kyselinou benzensulfonovou je v rozmezí $170 \pm 3^\circ\text{C}$.



vzorec (9)

Krystalická sůl ozanimodu s kyselinou *p*-toluensulfonovou vzorce (9) vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 5,8; 9,1; 13,5; 17,1; 19,7 a $25,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 11,5; 15,5; $22,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Teplota tání soli ozanimodu s kyselinou *p*-toluensulfonovou je v rozmezí $113 \pm 3^\circ\text{C}$.

Krystalické soli ozanimodu (1) s alkyl nebo aryl sulfonovými kyselinami vyznačující se výše uvedenými fyzikálně-chemickými parametry splňují kvalitativní nároky uznávané pro aktivní farmaceutické substance. Lze je tak s výhodou využít dále pro přípravu farmaceuticky použitelných produktů.

Předkládaný vynález dále poskytuje pevnou formu ozanimodu s alkylsulfonovou nebo arylsulfonovou kyselinou pro použití jako léčivo, zejména pro použití pro léčbu roztroušené sklerózy nebo ulcerativní kolitidy.

Předkládaný vynález dále poskytuje farmaceutický přípravek obsahující alespoň jednu pevnou formu ozanimodu se sulfonovou kyselinou a alespoň jednu pomocnou látku. Pomocné látky mohou být vybrány z rozpouštědel, nosičů, lubrikantů, konzervačních činidel, desintegračních činidel, pojiv, barviv, kluzných látek, aromatických činidel. Farmaceutický přípravek může být například ve formě kapsle (tvrdé či měkké), tablety, čípku, suspenze či roztoku, ale i v jiných vhodných formách. Způsoby formulace a přípravy farmaceutických přípravků jsou dobře známy odborníkovi v oboru.

Objasnění výkresů

5 **Obr. 1:** XRPD záznam krystalické soli ozanimodu s kyselinou methansulfonovou vzorce (5), připravené dle příkladu 1. Záznam znázorňuje závislost intenzity rozptýleného záření na difrakčním úhlu 2-theta.

10 **Obr. 2:** XRPD záznam krystalické soli ozanimodu s kyselinou (*S*)-kafrsulfonovou vzorce (6), připravené dle příkladu 1. Záznam znázorňuje závislost intenzity rozptýleného záření na difrakčním úhlu 2-theta.

15 **Obr. 3:** XRPD záznam krystalické soli ozanimodu s kyselinou (*R*)-kafrsulfonovou vzorce (7), připravené dle příkladu 1. Záznam znázorňuje závislost intenzity rozptýleného záření na difrakčním úhlu 2-theta.

Obr. 4: XRPD záznam krystalické soli ozanimodu s kyselinou benzensulfonovou vzorce (8), připravené dle příkladu 1. Záznam znázorňuje závislost intenzity rozptýleného záření na difrakčním úhlu 2-theta.

20 **Obr. 5:** XRPD záznam krystalické soli ozanimodu s kyselinou *p*-toluensulfonovou vzorce (9), připravené dle příkladu 1. Záznam znázorňuje závislost intenzity rozptýleného záření na difrakčním úhlu 2-theta.

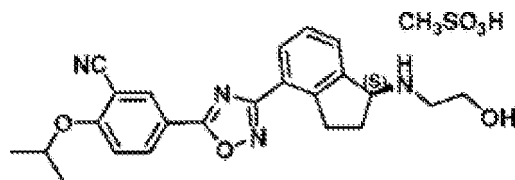
25 Příklady uskutečnění vynálezu

Předmět vynálezu blíže osvětlí následující příklady, které ovšem neomezují rozsah vynálezu definovaný v nárocích.

30 **PŘÍKLAD 1:** Obecný postup přípravy solí ozanimodu s alkyl a arylsulfonovými kyselinami

Volná báze ozanimodu získána postupem podle příkladu 4 (1, 121 mg, HPLC čistota 99,5%) se při teplotě kolem 80 °C rozpustí v cyklopentylmethyl etheru (5.0 ml). Následně je přidáno 0,95 až 1,05 ekvivalentu alkylsulfonové nebo arylsulfonové kyseliny. Přidávek kyseliny je realizován ve formě roztoku, emulze nebo suspenze alkyl nebo arylsulfonové kyseliny v cyklopentylmethyl etheru (2 ml). Získaná směs je míchána při teplotě kolem 80 °C do zisku roztoku. Následně je roztok míchán za pozvolného chlazení na teplotu 20 až 30 °C. Vyloučený krystalický produkt se izoluje filtrací, filtrační koláč se promyje cyklopentylmethyl etherem a suší. Popsaným postupem bylo připraveno 5 následujících solí ozanimodu s alkyl nebo arylsulfonovými kyselinami:

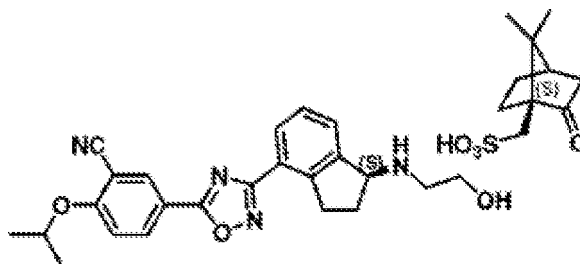
40



vzorec (5)

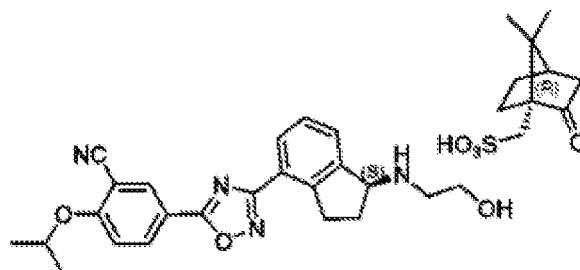
45 a) sůl ozanimodu s kyselinou methansulfonovou vzorce (5), výtěžek 90.0 %, HPLC 99,7 %, b.t. 194 ± 3 °C, ¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, *J*= 6.1, 6H); 2.30 (m, 1H); 2.33 (s, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.95-3.15 (m, 2H); 3.25 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.70 (t, *J*=5.0, 2H); 4.93 (m, 1H); 4.98 (m, 1H); 7.51-7.60 (m, 2H); 7.89 (d, *J*=7.6, 1H); 8.15 (d, *J*=7.6, 1H); 8.39 (dd, *J*=9.2, 1.8, 1H); 8.50 (d, *J*=1.8, 1H), 8.96 (bs, 2H). ¹³C NMR (DMSO-D₆): 21.5; 27.9; 31.7; 39.8; 46.4; 56.7; 61.2; 72.6; 102.5; 114.9; 115.3; 115.9; 123.0; 127.6; 128.9; 129.5; 133.8; 134.6; 139.1; 144.7; 162.6; 167.9; 173.3.

50



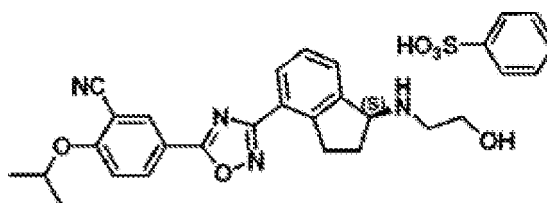
vzorec (6)

b) sůl ozanimodu s kyselinou (*S*)-kafirsulfonovou vzorce (6), výtěžek 87.4 %, HPLC 99,5 %, b.t. 192 ± 3 °C, ¹H NMR (DMSO-D₆): 0.74 (s, 3H); 1.05 (s, 3H); 1.27 (m, 2H); 1.39 (d, *J*= 6.1, 6H); 1.80 (d, *J*=18.3, 1H); 1.86 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.37 (d, *J*=14.5, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.69 (m, 1H); 2.89 (d, *J*=14.5, 1H); 2.95-3.15 (m, 2H); 3.25 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.70 (m, 2H); 4.94 (m, 1H); 4.99 (m, 1H); 5.28 (bt, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.89 (d, *J*=7.6, 1H); 8.18 (d, *J*=7.6, 1H); 8.42 (dd, *J*=9.2, 2.1, 1H); 8.53 (d, *J*=2.1, 1H), 8.93 (bs, 2H). ¹³C NMR (DMSO-D₆): 19.6; 20.2; 21.5; 24.1; 26.4; 27.9; 31.6; 42.1; 44.2; 46.4; 46.6; 47.0; 56.6; 58.2; 61.2; 72.6; 102.5; 114.9; 115.3; 115.9; 123.0; 127.6; 128.9; 129.4; 133.8; 134.6; 139.2; 144.7; 162.6; 167.9; 173.3; 216.3.



vzorec (7)

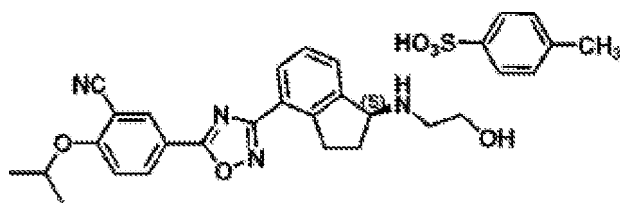
c) sůl ozanimodu s kyselinou (*R*)-kafirsulfonovou vzorce (7), výtěžek 47.6 %, HPLC 99,6 %, b.t. 161 ± 3 °C, ¹H NMR (DMSO-D₆): 0.74 (s, 3H); 1.05 (s, 3H); 1.27 (m, 2H); 1.39 (d, *J*= 6.1, 6H); 1.80 (d, *J*=18.3, 1H); 1.86 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.38 (d, *J*=14.5, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.88 (d, *J*=14.5, 1H); 2.95-3.15 (m, 2H); 3.25 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.70 (m, 2H); 4.94 (m, 1H); 4.99 (m, 1H); 5.28 (bt, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.89 (d, *J*=7.6, 1H); 8.18 (d, *J*=7.6, 1H); 8.42 (dd, *J*=9.2, 2.1, 1H); 8.53 (d, *J*=2.1, 1H), 8.94 (bs, 2H). ¹³C NMR (DMSO-D₆): 19.6; 20.2; 21.5; 24.1; 26.4; 27.9; 31.6; 42.1; 44.2; 46.4; 46.6; 47.0; 56.6; 58.2; 61.2; 72.6; 102.5; 114.9; 115.3; 115.9; 123.0; 127.6; 128.9; 129.4; 133.8; 134.6; 139.2; 144.7; 162.6; 167.9; 173.3; 216.3.



vzorec (8)

d) sůl ozanimodu s kyselinou benzensulfonovou vzorce (8), výtěžek 30.9 %, HPLC 99,6 %, b.t. 170 ± 3 °C, ¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, *J*= 6.1, 6H); 2.30 (m, 1H); 2.54 (m, 1H); 2.95-3.15 (m, 2H); 3.27 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.70 (t, *J*=5.0, 2H); 4.92 (bs, 1H); 4.98 (m, 1H); 5.28 (bt, 1H); 7.31 (m, 3H); 7.59 (m, 4H); 7.87 (d, *J*=7.6, 1H); 8.16 (d, *J*=7.6, 1H); 8.40 (dd, *J*=9.0, 2.1, 1H); 8.51 (d, *J*=2.1, 1H), 8.93 (bs, 2H). ¹³C NMR (DMSO-D₆): 21.5; 27.9; 31.7; 46.4; 56.6; 61.2; 72.6; 102.5; 114.9; 115.3; 115.9; 123.0; 125.5; 127.7; 128.4; 128.9; 129.5; 133.9; 134.6; 139.1;

144.7; 148.3; 162.6; 167.9; 173.3.



vzorec (9)

5

e) sůl ozanimodu s kyselinou *p*-toluensulfonovou vzorce (9), výtěžek 93.6 %, HPLC 99,5 %, b.t. 113 ± 3 °C, ¹H NMR (DMSO-D6): 1.38 (d, *J*= 6.1, 6H); 2.28 (s, 3H); 2.30 (m, 1H); 2.54 (m, 1H); 2.95-3.15 (m, 2H); 3.27 (m, 1H); 3.67-3.72 (m, 2H); 4.92 (m, 1H); 4.97 (m, 1H); 5.27 (bt, 1H); 7.11 (d, *J*=7.9, 2H); 7.47 (d, *J*=7.9, 2H); 7.58 (m, 2H); 7.87 (d, *J*=7.6, 1H); 8.16 (d, *J*=7.6, 1H); 8.40 (dd, *J*=9.2, 2.1, 1H); 8.50 (d, *J*=2.1, 1H), 8.93 (bs, 2H). ¹³C NMR (DMSO- D6): 20.8; 21.5; 27.9; 31.6; 46.4; 56.6; 61.2; 72.6; 102.5; 114.9; 115.2; 115.8; 123.0; 125.5; 127.6; 128.1; 128.9; 129.4; 133.8; 134.6; 137.7; 139.1; 144.7; 145.5; 162.6; 167.9; 173.3.

10

PŘÍKLAD 2 (srovnávací příklad)

15

Volná báze ozanimodu získána postupem podle příkladu 4 (1, 121 mg) se při teplotě kolem 80 °C rozpustí v cyklopentylmethyl etheru (5.0 ml). Následně je přidáno 0,95 až 1,05 ekvivalentu kyseliny octové ve směsi s cyklopentylmethyl etherem (1.0 ml). Získaná směs je míchána při teplotě kolem 80 °C do zisku roztoku. Následně je roztok míchán za pozvolného chlazení na teplotu 20 až 30 °C. Vyloučený krystalický produkt se izoluje filtrací, filtrační koláč se promyje cyklopentylmethyl etherem a suší. Popsaným postupem byla izolována zpět volná báze ozanimodu (1) s příměsí kyseliny octové. ¹H NMR (DMSO-D6): 1.38 (d, *J*= 6.1, 6H); 1.83 (m, 1H); 1.89 (s, AcOH); 2.02 (bs, 1H); 2.36 (m, 1H); 2.51 (m, 1H); 2.69 (m, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 3.50 (m, 2H); 4.23 (t, *J*=7.0, 1H); 4.95 (m, 1H); 7.39 (t, *J*=7.6, 1H); 7.51 (d, *J*=9.0, 1H); 7.54 (d, *J*=8.4, 1H); 7.95 (d, *J*=7.6, 1H); 8.35 (dd, *J*=9.0, 2.1, 1H), 8.44 (d, *J*=2.1, 1H). ¹³C NMR (DMSO-D6): 21.4 (AcOH); 21.5; 31.5; 32.5; 49.0; 60.8; 62.4; 72.6; 102.5; 114.8; 115.3; 116.0; 122.3; 126.8; 127.3; 133.7; 134.5; 143.1; 147.2; 162.4; 168.3; 172.3 (AcOH); 173.0.

20

25

PŘÍKLAD 3 (srovnávací příklad)

30

Volná báze ozanimodu získána postupem podle příkladu 4 (1, 121 mg) se při teplotě kolem 80 °C rozpustí v cyklopentylmethyl etheru (5.0 ml). Následně je přidáno 0,95 až 1,05 ekvivalentu kyseliny benzoové ve směsi s cyklopentylmethyl etherem (1.0 ml). Získaná směs je míchána při teplotě kolem 80 °C do zisku roztoku. Následně je roztok míchán za pozvolného chlazení na teplotu 20 až 30 °C. Vyloučený krystalický produkt se izoluje filtrací, filtrační koláč se promyje cyklopentylmethyl etherem a suší. Popsaným postupem byla izolována zpět volná báze ozanimodu (1) s příměsí kyseliny benzoové. ¹H NMR (DMSO-D6): 1.38 (d, *J*= 6.1, 6H); 1.83 (m, 1H); 2.03 (bs, 1H); 2.42 (m, 1H); 2.84 (m, 2H); 3.09 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 4.51 (t, *J*=7.0, 1H); 4.96 (m, 1H); 7.43 (m, 1H+PhCOOH); 7.52 (m, 1H+PhCOOH); 7.73 (d, *J*=8.4, 1H); 7.92 (d, PhCOOH); 8.02 (d, 2H); 8.37 (dd, *J*=9.0, 2.1, 1H), 8.46 (d, *J*=2.1, 1H).

35

40

PŘÍKLAD 4: Příprava ozanimodu báze

2.00 g ozanimodu hydrochloridu (přípraven postupem dle WO2015066515A1, sloučenina 85) byly suspendovány v 80 ml dichlormethanu. Následoval přídavek triethylaminu (1.8 ml) a míchání směsi po dobu 1.5 hodiny. Pak provedena filtrace, odpaření rozpouštědla a krystalizace zbytku z 20 ml acetonitrilu. Po filtraci a sušení bylo získáno 1.18 g téměř bílého prášku (výtěžek 65 %, HPLC 99,5 %). ¹H NMR (DMSO-D6): 1.38 (d, *J*= 6.1, 6H); 1.83 (m, 1H); 2.36 (m, 1H); 2.68 (m, 2H); 3.08 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 3.50 (m, 2H); 4.22 (t, *J*=7.0, 1H); 4.51 (t, 1H); 4.97 (m, 1H); 7.39 (t, *J*=7.6, 1H); 7.51-7.56 (m, 2H); 7.96 (d, *J*=7.6, 1H); 8.38 (dd, *J*=9.0, 2.1, 1H),

50

8.48 (d, $J=2.1$, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- D_6): 21.5; 31.5; 32.7; 49.2; 60.9; 62.4; 72.6; 102.5; 114.9; 115.3; 116.0; 122.4; 126.8; 127.3; 133.8; 134.4; 143.1; 147.6; 162.5; 168.4; 173.1.

ANALYTICKÉ METODY A DATA:

5

A. RTG prášková difrakce (XRPD)

Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: $2 - 40^\circ 2\theta$, velikost kroku: $0,0167^\circ 2\theta$, měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl nanesen na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky $0,02 \text{ rad}$ a protirozptylová clonka $1/4^\circ$. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbinou, Sollerovy clonky $0,02 \text{ rad}$ a protirozptylová clonka $5,0 \text{ mm}$.

15

Hodnoty zjištěných charakteristických úhlů difrakce 2θ , mezirovinných vzdáleností d a relativních intenzit signálů jsou uvedeny v tabulkách 1-6.

20 Tabulka 1. Hodnoty charakteristických úhlů difrakce 2θ , mezirovinných vzdáleností d a relativních intenzit signálů v XRPD záznamech krystalické soli ozanimodu s kyselinou methansulfonovou vzorce (5). Tabulka 1 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 10 %.

Pos. [$^\circ 2\theta$.]	d [\AA]	Rel. Int. [%]
8,5	10,4	13,2
9,6	9,2	100,0
12,1	7,3	71,3
15,4	5,8	26,5
17,0	5,2	11,7
17,2	5,1	22,7
17,8	5,0	25,9
19,3	4,6	11,4
21,5	4,1	27,7
22,8	3,9	29,9
23,2	3,8	26,4
23,5	3,8	10,8
24,3	3,7	39,5
28,6	3,1	10,1

25 Tabulka 2. Hodnoty charakteristických úhlů difrakce 2θ , mezirovinných vzdáleností d a relativních intenzit signálů v XRPD záznamech krystalické soli ozanimodu s kyselinou (S)-kafrsulfonovou vzorce (6). Tabulka 2 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 26 %.

Pos. [$^\circ 2\theta$.]	d [\AA]	Rel. Int. [%]
6,4	13,8	72,4
10,7	8,3	100,0
12,8	6,9	56,0
13,6	6,5	56,3

16,2	5,5	84,2
16,6	5,3	29,4
17,3	5,1	30,4
17,7	5,0	54,7
20,7	4,3	38,1
21,7	4,1	28,1
22,9	3,9	66,5
26,0	3,4	32,2

5 Tabulka 3. Hodnoty charakteristických úhlů difrakce 2θ , mezirovinných vzdáleností d a relativních intenzit signálů v XRPD záznamech krystalické soli ozanimodu s kyselinou (*R*)-kafrsulfonovou vzorce (7). Tabulka 3 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 20 %.

Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	d [Å]	Rel. Int. [%]
6,1	14,5	21,3
11,1	8,0	49,3
12,2	7,3	61,4
13,2	6,7	22,1
14,1	6,3	100,0
15,7	5,6	26,3
16,9	5,2	38,4
17,7	5,0	21,1
18,3	4,9	20,7
19,1	4,6	26,8
20,3	4,4	26,3
21,1	4,2	47,0
22,2	4,0	26,4
23,2	3,8	27,0
24,0	3,7	39,7

10 Tabulka 4. Hodnoty charakteristických úhlů difrakce 2θ , mezirovinných vzdáleností d a relativních intenzit signálů v XRPD záznamech krystalické soli ozanimodu s kyselinou benzensulfonovou vzorce (8). Tabulka 4 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 10 %.

Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	d [Å]	Rel. Int. [%]
5,8	15,3	10,7
7,7	11,4	38,6
8,9	10,0	31,1
10,4	8,5	29,5
11,4	7,7	66,4
13,3	6,6	67,9
16,8	5,3	42,1
17,5	5,1	52,6

20,3	4,4	31,7
20,9	4,2	63,4
21,0	4,2	65,2
21,4	4,2	36,8
25,4	3,5	100,0
30,4	2,9	24,9

5 Tabulka 5. Hodnoty charakteristických úhlů difrakce 2θ , mezirovinných vzdáleností d a relativních intenzit signálů v XRPD záznamech krystalické soli ozanimodu s kyselinou p-toluensulfonovou vzorce (9). Tabulka 5 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 26 %.

Pos. [2θ .]	d [Å]	Rel. Int. [%]
3,6	24,3	36,4
5,8	15,3	68,8
9,1	9,8	58,7
11,5	7,7	27,2
12,4	7,2	37,0
13,5	6,6	67,7
15,5	5,7	89,8
16,4	5,4	49,5
17,1	5,2	88,8
19,7	4,5	100,0
21,7	4,1	45,8
22,8	3,9	82,2
23,1	3,8	60,6
25,2	3,5	77,7

B. ^1H a ^{13}C NMR

10 NMR spektra byla změřena na spektrometru Bruker Avance 500 s měřicí frekvencí 500,131 MHz. Spektra byla měřena pro roztoky v DMSO- D_6 , chemické posuny byly vztaženy na signál rozpouštědla DMSO- D_6 ($\delta = 2.50$ ppm pro ^1H a $\delta = 39.50$ ppm pro ^{13}C NMR spektra).

C. Bod tání

15

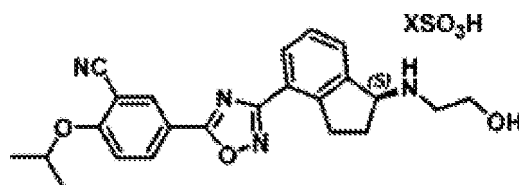
Body tání krystalických byly měřeny na Koflerově bloku s rychlostí ohřevu vzorku $4\text{--}10^\circ\text{C}$ za minutu.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pevná forma ozanimodu se sulfonovou kyselinou XSO_3H , přičemž pevná forma má obecný vzorec (3),

25



vzorec (3)

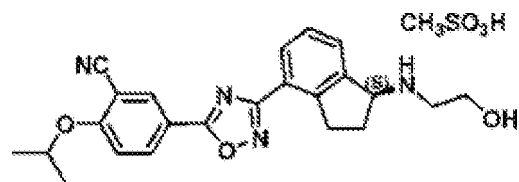
5 kde X je vybráno z C1-C12 alkylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C6-C10 aryl, oxo, hydroxy, thio, halogen, a z C6-C1B arylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C1-C6 alkyl, hydroxy, thio, halogen.

10 2. Pevná forma podle nároku 1, **vyznačená tím**, že sulfonová kyselina je vybrána ze skupiny zahrnující methansulfonovou kyselinu, (S)-kafrsulfonovou kyselinu, (R)-kafrsulfonovou kyselinu, benzensulfonovou kyselinu a p-toluensulfonovou kyselinu.

15 3. Pevná forma podle nároku 1 nebo 2, *vyznačená tím*, že pevnou formou je sůl ozanimodu se sulfonovou kyselinou vzorce XSO₃H.

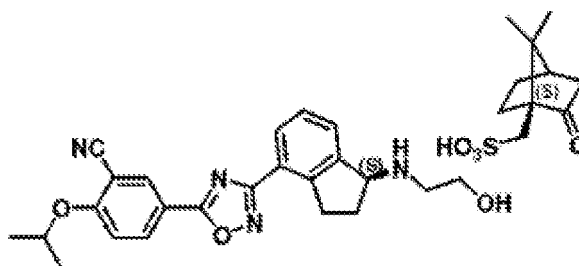
4. Pevná forma podle nároku 1, vybraná ze skupiny zahrnující

20 - krystalickou sůl ozanimodu s kyselinou methansulfonovou vzorce (5), která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α : 9,6; 12,1; 17,8; 21,5; a 24,3 i 0,2° 2 θ ;



vzorec (5)

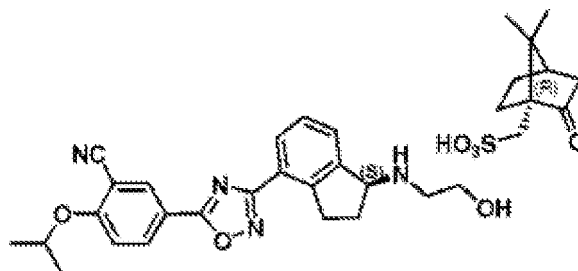
25 - krystalickou sůl ozanimodu s kyselinou (S)-kafrsulfonovou vzorce (6), která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α : 6,4; 10,7; 16,2; 20,7; a 22,9 i 0,2° 2 θ ;



vzorec (6)

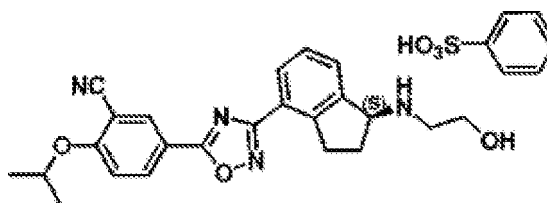
30 - krystalickou sůl ozanimodu s kyselinou (R)-kafrsulfonovou vzorce (7), která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α : 11,1; 14,1; 17,7; 21,1; a 24,0 \pm 0,2° 2 θ ;

35



vzorec (7)

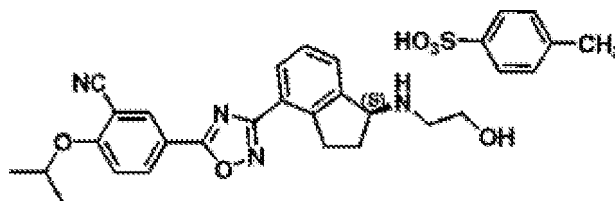
- 5 - krystalickou sůl ozanimodu (1) s kyselinou benzensulfonovou vzorce (8), která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$: 7,7; 10,4; 17,5; 21,0; 25,4 a $30,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$;



vzorec (8)

10

- krystalickou sůl ozanimodu s kyselinou kyselinou *p*-toluensulfonovou vzorce (9) podle nároku 1, která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$: 5,8; 9,1; 13,5; 17,1; 19,7 a $25,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$.



vzorec (9)

15

5. Způsob přípravy pevné formy ozanimodu se sulfonovou kyselinou podle nároku 1, **vyznačený tím**, že se v organickém rozpouštědle uvede do kontaktu volná báze ozanimodu se sulfonovou kyselinou obecného vzorce XSO_3H , kde X je vybráno z C1-C12 alkylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C6-C10 aryl, oxo, hydroxy, thio, halogen, a z C6-C18 arylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C1-C6 alkyl, hydroxy, thio, halogen, přičemž se vyloučí pevná forma ozanimodu se sulfonovou kyselinou z roztoku.

25

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačený tím**, že se příprava pevné formy ozanimodu se sulfonovou kyselinou provádí v organickém rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující estery organických kyselin C1-C5 s alkoholy C1-C6, alkoholy C1-C6, ketony C3-C6, ethery C4-C6, kapalné aromatické uhlovodíky, alkyany C1-C7, cykloalkany C1-C7; s výhodou je organickým rozpouštědlem cyklopentylmethyl ether.

30

7. Způsob podle nároku 5 nebo 6, **vyznačený tím**, že zahrnuje následující kroky:

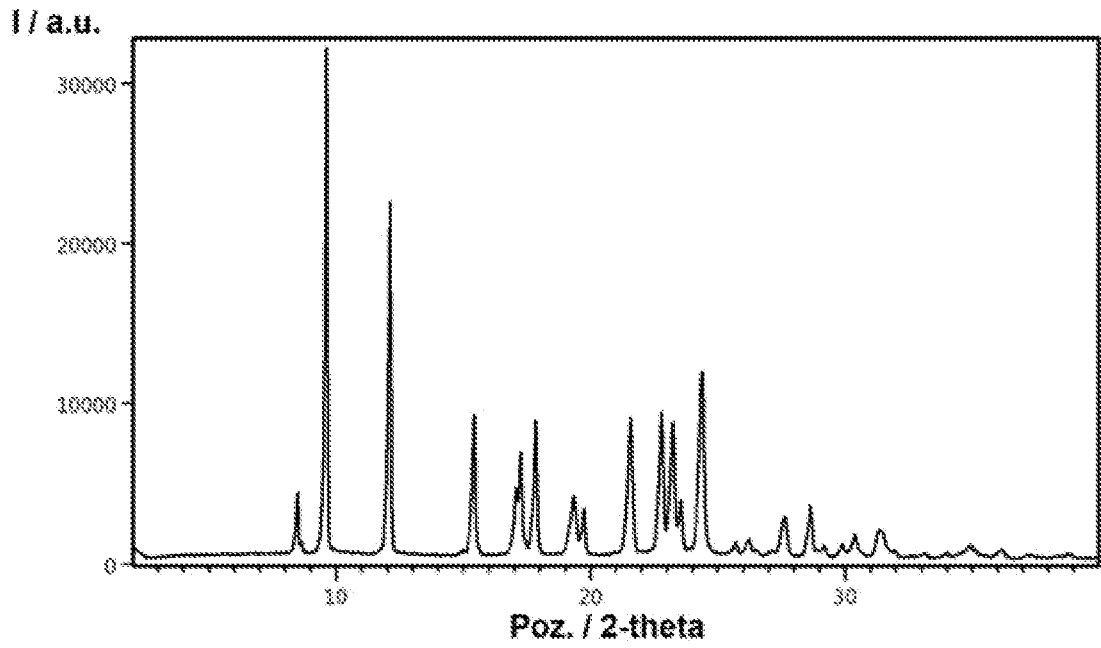
- (a) rozpuštění volné báze ozanimodu v organickém rozpouštědle, přednostně v cyklopentylmethyl etheru, za zvýšené teploty, s výhodou za teploty 70 až 90 °C,
- (b) přidání 0,95 až 1,05 ekvivalentu sulfonové kyseliny obecného vzorce XSO_3H , kde X je vybráno z C1-C12 alkylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty

35

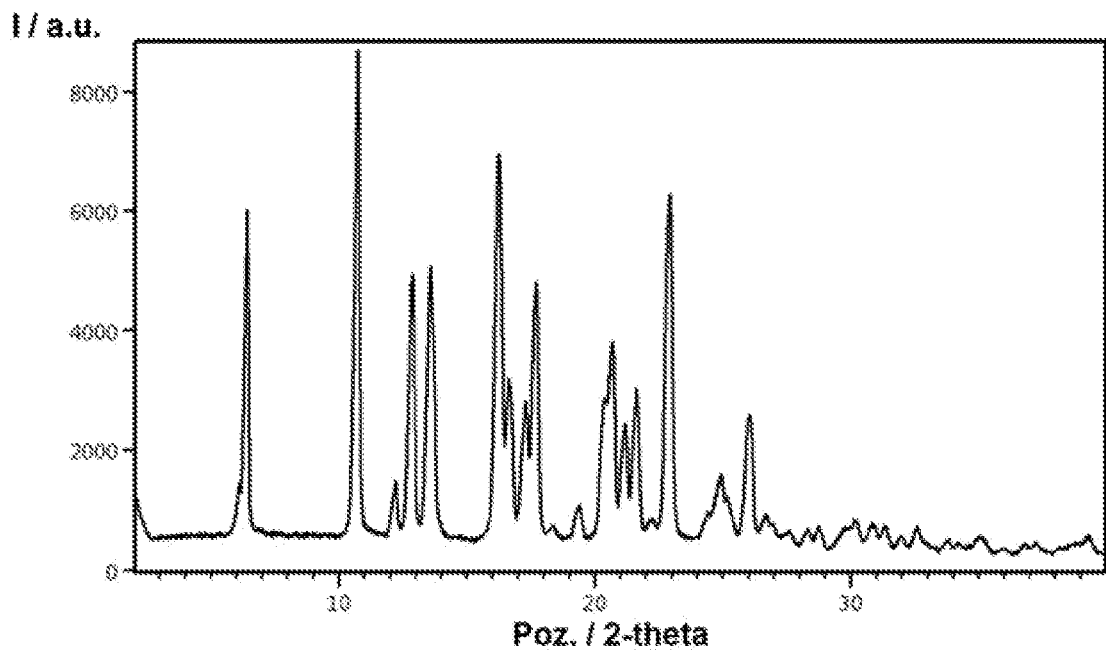
nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C6-C10 aryl, oxo, hydroxy, thio, halogen, a z C6-C18 arylů, popřípadě substituovaných jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C1-C6 alkyl, hydroxy, thio, halogen,

- 5 (c) míchání směsi získané v kroku (b) do získání roztoku, přednostně míchání za zvýšené teploty, s výhodou za teploty 70 až 90 °C,
- (d) míchání roztoku získaného v kroku (c), s výhodou za postupného chlazení na teplotu 20 až 30 °C, a následná izolace vyloučené krystalické formy ozanimodu se sulfonovou kyselinou .
- 10 8. Způsob podle nároku 7, **vyznačený tím**, že se v kroku (b) přidá sulfonová kyselina ve formě roztoku, emulze nebo suspenze sulfonové kyseliny v organickém rozpouštědle, s výhodou v rozpouštědle použitém v kroku (a).
- 15 9. Pevná forma ozanimodu se sulfonovou kyselinou podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, pro použití jako léčivo.
- 10 10. Pevná forma ozanimodu se sulfonovou kyselinou podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, pro použití pro léčbu roztroušené sklerózy nebo ulcerativní kolitidy.
- 20 11. Farmaceutický přípravek, **vyznačený tím**, že obsahuje alespoň jednu pevnou formu ozanimodu se sulfonovou kyselinou vzorce (3) podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 a alespoň jednu pomocnou látku vybranou z rozpouštědel, nosičů, lubrikantů, konzervačních činidel, desintegračních činidel, pojiv, barviv, kluzných látek, aromatických činidel; s výhodou je
- 25 farmaceutický přípravek ve formě kapsle, tablety, čípku, suspenze či roztoku, ale i v jiných vhodných formách.

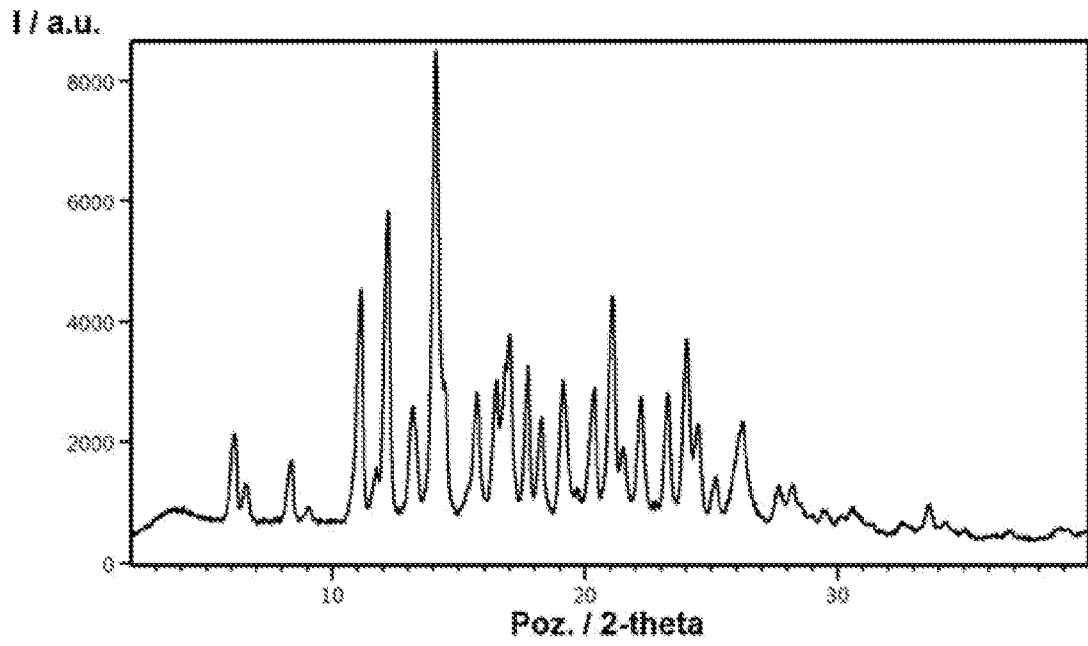
3 výkresy



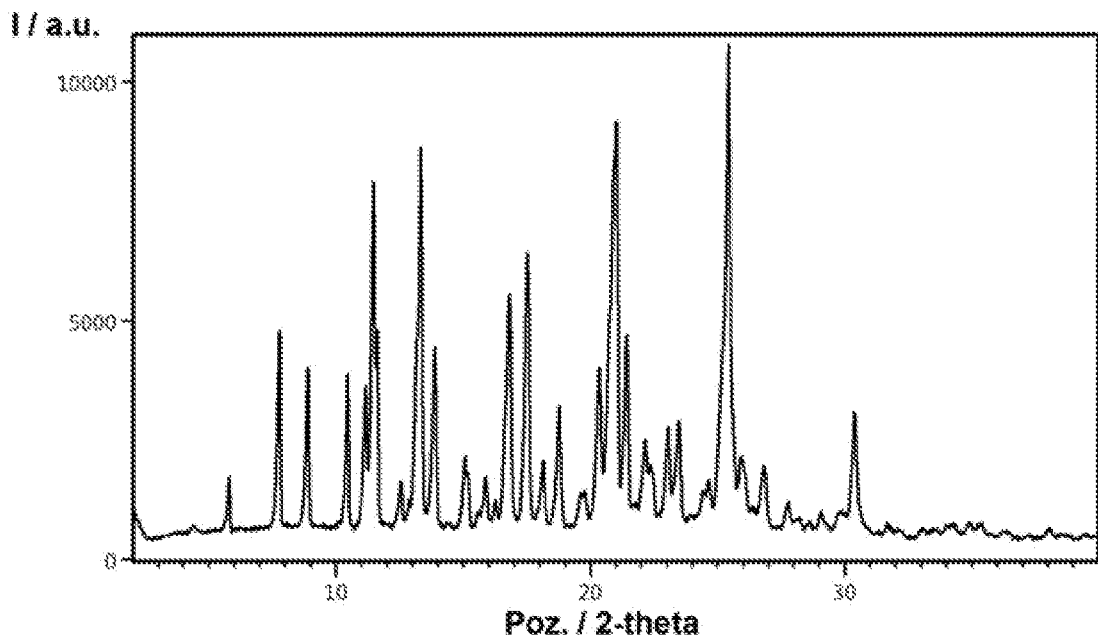
Obr. 1



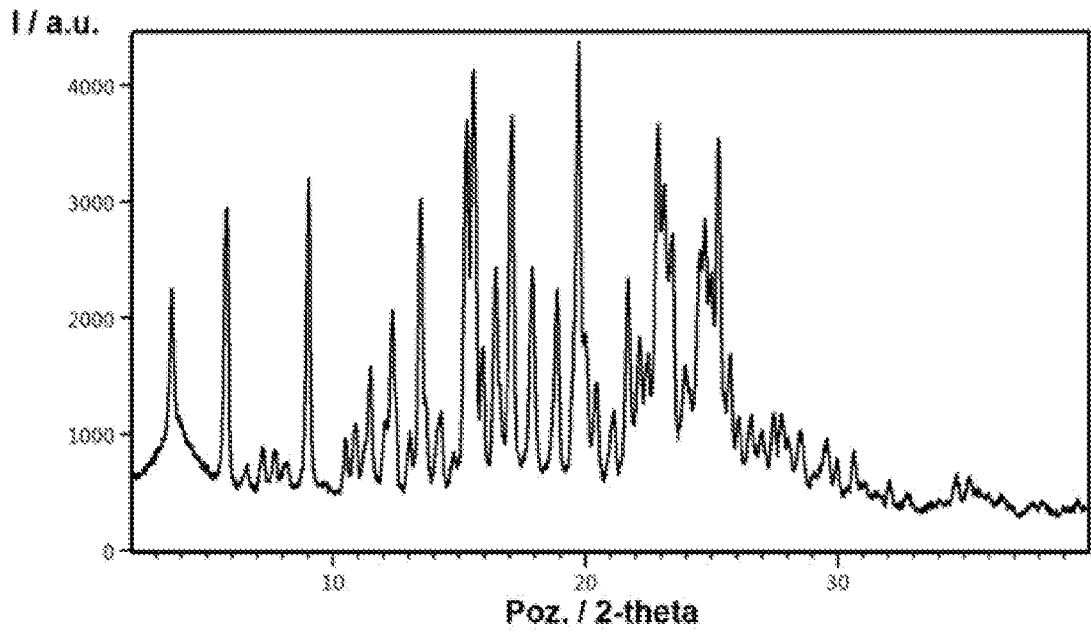
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5