



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121476** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 12235	(72) Винахідник(и): Хілфікер Ролф (СН), Гроссе-Сендер Катя (СН)
(22) Дата подання заявки: 01.05.2015	(73) Власник(и): АТОПІКС ТЕРАПЕУТИКС ЛІМІТЕД, 265 Strand, London WC2R 1BH, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.06.2020	(74) Представник: Блощинська Олена Олександрівна, реєстр. №153
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 1407820.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2009/186923 A1, 23.07.2009 CAIRA, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, (1998), vol. 198, ISSN 0340-1022, pages 163 - 208
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 02.05.2014	
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: GB	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2017, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2020, Бюл.№ 11	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/GB2015/051296, 01.05.2015	

(54) ПОЛІМОРФНА ФОРМА [5-ФТОР-3-({2-[(4-ФТОРБЕНЗОЛ)СУЛЬФОНІЛ]ПІРИДИН-3-ІЛ}МЕТИЛ)-2-МЕТИЛІНДОЛ-1-ІЛ]-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:

Винахід стосується поліморфної форми [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти, яка має вищий ступінь розчинності порівняно з іншими формами, а отже придатна для отримання стійких фармацевтичних лікарських форм.

UA 121476 C2

Цей винахід стосується нової поліморфної форми сполуки, що використовується як лікарський засіб, способів отримання такої поліморфної форми, композицій, що її містять, та її застосування для лікування і профілактики алергійних захворювань, таких як астма, алергійний риніт та атопічний дерматит, а також інші запальні захворювання, що опосередковуються простагландином D₂ (PGD₂) або іншими агоністами, що діють на рецептор CRTH2 в клітинах, включно з еозинофілами, базофілами та Th2 лімфоцитами.

PGD₂ належить до групи ейкозаноїдів, класу хімічних медіаторів, що синтезуються клітинами у відповідь на місцеве ураження тканини, нормальні або гормональні стимули або через шляхи клітинної активації. Ейкозаноїди зв'язуються із специфічними рецепторами на поверхні клітин цілого ряду тканин тіла і виступають медіаторами різних ефектів у цих тканинах. Відомо, що PGD₂ виробляється мастоцитами, макрофагами і Th2 лімфоцитами, також було виявлено, що він міститься у високих концентраціях у дихальних шляхах пацієнтів з астмою, яких стимулювали антигеном (Murray et al., (1986), N. Engl. J. Med. 315: 800-804). Інстиляція PGD₂ у дихальні шляхи може викликати ряд ознак астматичної реакції, включно з бронхоспазмом (Hardy et al., (1984) N. Engl. J. Med. 311: 209-213; Sampson et al., (1997) Thorax 52: 513-518) та акумуляцією еозинофілів (Emery et al., (1989) J. Appl. Physiol. 67: 959-962).

Потенціал індукції запальних реакцій внаслідок екзогенного застосування PGD₂ був підтверджений на трансгенних мишах, які надексперсували людську PGD₂ синтазу, що вказувало у них на надмірне еозинофільне запалення легень та вироблення Th2 цитокіну у відповідь на антиген (Fujitani et al., (2002) J. Immunol. 168: 443-449).

Перший віднайдений рецептор, специфічний до PGD₂, був DP рецептор, з яким пов'язане підвищення внутрішньоклітинних рівнів cAMP. Проте, вважається, що більша частина прозапальної активності PGD₂ опосередкована його взаємодією із G протеїн-зв'язаним рецептором, відомим як рецептор CRTH2 (молекула, гомологічна рецептору хемоатракта, що експресується на Т-хелперах типу 2), що експресується Th2 лімфоцитами, еозинофілами та базофілами (Hirai et al., (2001) J. Exp. Med. 193: 255-261, а також EP0851030 і EP-A-1211513 та Bauer et al., EP-A-1170594). Очевидним видається те, що вплив, який чинить PGD₂ на активацію Th2 лімфоцитів та еозинофілів, опосередкований рецептором CRTH2, оскільки селективні агоністи CRTH2, а саме 13,14 дигідро-15-кето-PGD₂ (DK-PGD₂) та 15R-метил-PGD₂, можуть викликати таку відповідь, а ефекти PGD₂ блокуються антитілом проти CRTH2 (Hirai et al., 2001; Monneret et al., (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther. 304: 349-355). На противагу цьому, селективний DP агоніст BW245C не промотує міграцію Th2 лімфоцитів або еозинофілів (Hirai et al., 2001; Gervais et al., (2001) J. Allergy Clin. Immunol. 108: 982-988). Виходячи з цього доказу, антагонізація PGD₂ з CRTH2 рецептором є перспективним підходом до лікування запальної складової Th2-залежних алергійних захворювань, таких як астма, алергійний риніт та атопічний дерматит.

Відповідно до EP-A-1170594 спосіб, якого він стосується, може застосовуватись для ідентифікації сполук, які можуть використовуватись для лікування алергійної астми, атопічного дерматиту, алергійного риніту, аутоімунного порушення, реперфузійного пошкодження та ряду запальних станів, кожне з яких опосередковане дією PGD₂ або інших агоністів рецептора CRTH2.

З часу публікації EP-A-1170594 мав місце цілий ряд публікацій, які стосуються сполук, які мають активність антагоніста рецептора CRTH2.

У наших більш ранніх заявках WO-A-2005/044260, WO2006/095183 і WO2008/012511 нами описані сполуки, які є PGD₂ антагоністами до CRTH2 рецептора. Цими сполуками є похідні індол-1-оцтової кислоти, заміщені CH₂-арильною групою у положенні 3, яка може бути заміщена одним або більше замісниками. Сполуки, описані у цьому документі, є сильними *in vitro* PGD₂ антагоністами до рецептора CRTH2.

Наша більш рання заявка WO2009/090414 стосується піридилових аналогів сполук, описаних в WO2008/012511. Несподівано було виявлено, що певні регіоізмери піридилу та їх замісники підвищують оптимальний баланс ефективності та фармакокінетичних показників. Зокрема, було встановлено, що внаслідок введення фенілсульфонільного замісника у положенні 2 піридин-3-ілового регіоізомера одержують сполуки, що демонструють гарні показники ефективності під час функціонального аналізу *in vitro* одночасно з позитивними фармакокінетичними показниками *in vivo*.

Як передбачалося, сполуки, описані в WO2009/090414, використовуються для лікування захворювань та станів, опосередкованих дією PGD₂ на рецептор CRTH2. Одна із цих сполук, а саме [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтова кислота (Сполука 1) є особливо корисною.

Спосіб синтезу [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-

іл]-оцтової кислоти описаний в WO2009/090414, але винахідники цього винаходу встановили, що цілі групи сполук, отримуваних цим методом, є аморфними.

Кристалічні форми часто є більш стійкими, ніж аморфні форми, а тому аморфна форма може з часом спонтанно перетворитися у кристалічну форму. Це є очевидним недоліком у випадку фармацевтично активних сполук, оскільки різні форми сполуки можуть мати різні фармакокінетичні властивості. Відповідно, винахідниками була поставлена задача розробки кристалічної форми Сполуки 1.

Також винахідники прагнули отримати кристалічну форму несольватованої форми Сполуки 1. Несольватовані форми часто є більш стійкими для фармацевтичних композицій, так як багато сольватів є термодинамічно нестійкими при температурі навколишнього середовища, хоча гідратам загалом віддають перевагу над іншими сольватами.

Винахідниками цього винаходу було встановлено, що [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтова кислота є енантіотропною, а отже стабільна поліморфна форма цієї сполуки залежна від температури. Винахідники виявили три різні поліморфні форми цієї сполуки: перша, позначена як Форма 1, є термодинамічно стійкою при високих температурах, хоча встановити точну критичну температуру було складно; друга (позначена як Форма 2), яка залишається термодинамічно стійкою при температурах приблизно 60-65 °C; та третя форма (Форма 3), стійка при температурах між діапазонами стійкості Форм 2 і 1.

Третя поліморфна форма, хоч і не є найбільш термодинамічно стійкою при кімнатній температурі, вона має переваги у тому, що має вищий ступінь розчинності порівняно з Формою 1 і Формою 2, а отже є найбільш переважною формою Сполуки 1.

Таким чином, відповідно до першого аспекту винахід стосується поліморфної форми [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти (Сполука 1), яка відрізняється тим, що її спектр Фур'є-Рамана має піки при 3068±2 см⁻¹, 3054±2 см⁻¹, 2976±2 см⁻¹, 1582±2 см⁻¹, 1427±2 см⁻¹, 1298±2 см⁻¹, 1213±2 см⁻¹, 1190±2 см⁻¹, 1164±2 см⁻¹, 1060±2 см⁻¹, 956±2 см⁻¹, 927±2 см⁻¹, 834±2 см⁻¹, 700±2 см⁻¹, 502±2 см⁻¹, 421±2 см⁻¹, 401±2 см⁻¹, 388±2 см⁻¹, 363±2 см⁻¹, 353±2 см⁻¹, 301±2 см⁻¹, 208±2 см⁻¹, 116±2 см⁻¹.

Повний Раманівський спектр для поліморфної Форми 3 Сполуки 1 характеризується піками при

3086±2 см⁻¹, 3068±2 см⁻¹, 3054±2 см⁻¹, 2976±2 см⁻¹, 2940±2 см⁻¹, 2919±2 см⁻¹, 2757±2 см⁻¹, 1629±2 см⁻¹, 1582±2 см⁻¹, 1571±2 см⁻¹, 1485±2 см⁻¹, 1463±2 см⁻¹, 1451±2 см⁻¹, 1427±2 см⁻¹, 1384±2 см⁻¹, 1355±2 см⁻¹, 1311±2 см⁻¹, 1298±2 см⁻¹, 1213±2 см⁻¹, 1190±2 см⁻¹, 1164±2 см⁻¹, 1152±2 см⁻¹, 1131±2 см⁻¹, 1094±2 см⁻¹, 1060±2 см⁻¹, 1021±2 см⁻¹, 956±2 см⁻¹, 927±2 см⁻¹, 908±2 см⁻¹, 882±2 см⁻¹, 834±2 см⁻¹, 824±2 см⁻¹, 773±2 см⁻¹, 728±2 см⁻¹, 717±2 см⁻¹, 700±2 см⁻¹, 674±2 см⁻¹, 655±2 см⁻¹, 630±2 см⁻¹, 586±2 см⁻¹, 569±2 см⁻¹, 539±2 см⁻¹, 502±2 см⁻¹, 444±2 см⁻¹, 421±2 см⁻¹, 401±2 см⁻¹, 388±2 см⁻¹, 363±2 см⁻¹, 353±2 см⁻¹, 301±2 см⁻¹, 279±2 см⁻¹, 234±2 см⁻¹, 208±2 см⁻¹, 170±2 см⁻¹, 116±2 см⁻¹;

де підкреслені сигнали є сигналами, що відрізняються від сигналів в інших поліморфних формах Сполуки 1 принаймні на 2 см⁻¹.

Така поліморфна форма (відома як Форма 3) є термодинамічно стійкою при температурах вище 60-65 °C. Крім того, Форма 3 є найбільш придатною кристалічною формою Сполуки 1 як в рідині, що симулює кишкову рідину натще, так і рідину після прийому їжі, і це може виявитись переважним як для процесу одержання лікарських форм, так і для біодоступності in vivo.

Також було встановлено, що Поліморфна форма 3 Сполуки 1, необов'язково у суміші з Поліморфною формою 2, є корисним вихідним матеріалом для одержання чистої Поліморфної форми 2.

Поліморфна Форма 3 має сигнал плавлення при 200 °C відповідно до даних диференціальної скануючої калориметрії і є стабільною при приблизних температурах вище 60-65 °C. При температурах нижче цих значень Форма 2 є більш термодинамічно стійкою, тоді як Форма 1 є термодинамічно стійкою при дуже високих температурах, хоча визначити температуру переходу між Формою 2 і Формою 3 складно, оскільки вимірювання зазвичай проводять за допомогою експерименту встановлення рівноваги в суспензії з використанням суміші різних форм Сполуки 1, і, як впливає з цього експерименту, Сполука 1 розкладається до моменту досягнення температури переходу.

Переважно Поліморфна форма 3 Сполуки 1 є чистою або по суті чистою. Таким чином, вона зазвичай містить не більше, ніж 10 % інших форм Сполуки 1, переважно не більше, ніж 5 %, більш переважно не більше, ніж 2 % і найбільш переважно не більше, ніж 1 % інших форм Сполуки 1. Решта форм Сполуки 1 можуть бути аморфними формами або Формою 1 або 3.

Також переважно Поліморфна форма 3 Сполуки 1 є по суті вільною від інших домішок,

наприклад залишків розчинника. Відповідно, Поліморфна форма 3 Сполуки 1 переважно містить не більше, ніж 1 мас. % розчинника (наприклад, метилетилкетону). Більш переважно вона містить не більше, ніж 0.5 мас. % переважно не більше, ніж 0.2 % і більш переважно не більше, ніж 0.1 мас. %.

5 Спосіб одержання Сполуки 1 описаний в WO2009/090414. Проте, як вже зазначалося, в результаті реалізації описаного способу отримують аморфну форму сполуки. Внаслідок рекристалізації цього продукту отримували поліморфну форму 1.

Поліморфна форма 3 може бути одержана із продукту, описаного в WO2009/090414 з допомогою встановлення фазової рівноваги на тривалий проміжок часу, зазвичай від 15 до 30 днів при кімнатній температурі, в метилетилкетоні. In some cases, Поліморфну форму 2 отримують у суміші з Поліморфною формою 3.

Відповідно, за необхідності Поліморфна форма 3 може бути отримана із суміші Форм 2 і 3 додатковим встановленням фазової рівноваги при підвищеній температурі, як правило при температурі від 60 до 80 °C, але зазвичай при температурі від 65 до 80 °C і переважно при 70-75 °C, протягом 20-36 годин, переважно 24-26 годин.

15 Якщо потрібний продукт із ще більшим ступенем чистоти, спосіб може включати засіювання насиченого розчину Сполуки 1 в метилетилкетоні при підвищеній температурі приблизно від 65 до 80 °C, переважно 70-75 °C, кристалами Поліморфної форми 3, отриманими на вищеописаній стадії, та створення умов для кристалізації, з наступним виділенням кристалів Поліморфної форми 3.

Відповідно, згідно з наступним аспектом винахід стосується описаного вище способу одержання поліморфної форми 2 [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл] піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти, який включає:

25 а. суспендування [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл] піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти в метилетилкетоні;

б. перемішування суспензії при температурі приблизно від 15 до 25 °C протягом від 15 до 30 днів; і

с. виділення та осушення кристалічної [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл] піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти.

30 В результаті реалізації цього способу встановлено, що продукт представляє собою суміш Поліморфних форм 2 і 3.

Відповідно, спосіб може додатково включати стадії:

д. розчинення продукту із стадії (с) в метилетилкетоні при підвищеній температурі приблизно від 65 до 80 °C з отриманням насиченого розчину;

35 е. часткового випаровування розчинника;

ф. перемішування суміші протягом 20-36 годин для забезпечення кристалізації; і

г. виділення кристалічної Сполуки 1.

Спосіб може необов'язково включати стадії:

40 h. приготування насиченого розчину Сполуки 1 в метилетилкетоні при підвищеній температурі приблизно 65-80 °C;

i. введення затравочних кристалів продукту із стадії (г);

j. забезпечення умов для кристалізації i;

k. виділення кристалічного продукту.

45 Стадії (h) - (k) можуть бути необов'язково повторені із використанням продукту із стадії (k) як затравочних кристалів для наступної стадії кристалізації.

Вихідна Сполука 1, яка використовується у способі, може представляти собою аморфний матеріал, може бути у вигляді Поліморфної форми 1 або суміші Поліморфної форми 2 з одним або більше із вказаних компонентів. Такий спосіб є ефективним, коли як вихідна форма використовується аморфний матеріал, наприклад матеріал, отриманий з допомогою способу, описаного в WO2009/090414.

Встановлення фазової рівноваги зазвичай здійснюють на період від приблизно 15 до 20 днів, наприклад на 17 днів.

55 Поліморфна форма 3, звичайно ж, є корисною як лікарський засіб, але, окрім цього було встановлено, що вона є найбільш придатним вихідним матеріалом для отримання Поліморфної форми 2, яка є найбільш термодинамічно стійкою формою при температурах приблизно до 65 °C.

60 Як описано в нашій паралельній заявці, Поліморфна форма 2 Сполуки 1 може бути отримана шляхом приготування насиченого розчину Поліморфної форми 3 Сполуки 1 в ацетонітрилі, або в суміші ацетонітрилу і води, використання в насиченому розчині в якості затравки кристалів Поліморфної форми 2 і створення умов для кристалізації.

Як описано в заявці WO2009/090414, Сполука 1 має активність антагоніста до рецептора CRTH2, а тому може застосовуватися для лікування станів, що опосередковуються PGD₂ або іншими агоністами, що зв'язуються з CRTH2 рецептором.

Таким чином, відповідно до наступного аспекту винахід стосується описаної вище Поліморфної форми 3 [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл] піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти для медичного застосування, зокрема в лікуванні або профілактиці алергійних захворювань, астматичних станів і запальних захворювань, наприклад, таких як астма, загострення бронхіальної астми, хронічне обструктивне захворювання легень, алергійний риніт, кон'юнктивіт, поліпи носової порожнини, атопічний дерматит, контактна гіперчутливість (включно з контактним дерматитом), еозинофільний кашель, еозинофільний бронхіт, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний езофагіт, харчові алергії, запальні захворювання кишківника, виразковий коліт, хвороба Крона, мастоцитоз, кропивниця, гіпереозинофільний синдром, гіпер-IgE синдром, фіброзні захворювання, Синдром Чарга-Стросса і розсіяний склероз.

Ця сполука також є корисною для лікування інфекцій.

Термін "астма" охоплює всі типи астми, наприклад алергічну астму, неалергічну астму, еозинофільну астму, стероїдрезистентну бронхіальну астму, Th2-залежну астму, Th2-незалежну астму та аспірин-індуковану бронхіальну астму. Відповідно до одного варіанту втілення винаходу астма передбачає алергічну астму, а в іншому варіанті під астмою мають на увазі еозинофільну астму.

"Загострення бронхіальної астми" включає загострення, викликані вірусними інфекціями, зокрема інфекціями, викликаними респіраторним-синцитіальним вірусом (PCV) або риновірусом.

Алергійний риніт включає як хронічний алергійний риніт, так і сезонний алергійний риніт.

"Conjunctivitis" includes, in particular, allergic conjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis and atopic keratoconjunctivitis.

"Кон'юнктивіт" включає, зокрема, алергійний кон'юнктивіт, весняний кератокон'юнктивіт та атопічний кератокон'юнктивіт.

Поняття "інфекція" включає бактеріальну, вірусну або грибкову інфекцію. Інфекція може бути присутня у пацієнтів, схильних до атопії, або таких, що є в групі ризику щодо розвитку атопії, і може включати, наприклад інфекцію, викликану риновірусом, вірусом грипу або PCV, зокрема у пацієнтів з астмою. Натомість, інфекцією може бути бактеріальна інфекція, наприклад інфекція викликана *Staphylococcus aureus*, зокрема у пацієнтів з атопічним дерматитом.

Термін "фіброзні захворювання", зокрема, включає фіброзні захворювання, спричинені/ускладнені внаслідок імунної відповіді хелперів Th2, наприклад ідіопатичний легневий фіброз, склеродермія та гіпертрофічні рубці.

Поліморфна форма 3 Сполуки 1 також може використовуватися для лікування інших захворювань, опосередкованих PGD₂. Захворювання, які можуть опосередковуватися PGD₂, включають аутоімунні захворювання, такі як системна червона вовчанка, псоріаз, акне, відторгнення алотрансплантату, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит та остеоартрит.

Винахід також стосується способу лікування або профілактики захворювань або станів, вибраних із зазначених вище станів, який включає призначення пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості описаної Поліморфної форми 3 Сполуки 1.

Пацієнтом є ссавець, наприклад людина.

Також винахід стосується застосування описаної вище Поліморфної форми 3 Сполуки 1 для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання або стану, вибраного із зазначеного вище переліку.

Поліморфна форма 3 [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл] піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти повинна бути включена до відповідної лікарської форми залежно від захворювання або стану, для лікування якого її застосовують.

Таким чином, відповідно до ще одного аспекту цього винаходу він стосується фармацевтичної або ветеринарної композиції, яка містить описану Поліморфну форму 3 [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл] піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти у поєднанні з фармацевтично або ветеринарно прийнятним наповнювачем. Також у ній можуть бути присутні інші активні компоненти, залежно від того, що є прийнятним або рекомендованим для лікування або профілактики відповідного стану.

Наповнювач або кожен із наповнювачів, якщо в композиції присутні більше, ніж один наповнювач, має бути прийнятним з точки зору сумісності з іншими інгредієнтами лікарської форми та нешкідливим для реципієнта.

Лікарські форми включають форми, придатні до перорального (включно з пероральними

в'язкими формами), ректального, назального, бронхіального (інгаляції), місцевого (включно з очними краплями, буккальними та сублінгвальними формами), вагінального або парентерального (включно з формами для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного та інтрадермального призначення) призначення і можуть бути отримані з допомогою способів, добре відомих у галузі фармацевтики.

Спосіб призначення залежить від стану, що підлягає лікуванню, але переважними є лікарські форми для перорального, назального, бронхіального або місцевого призначення.

Така композиція може бути отримана шляхом поєднання Поліморфної форми 3 [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл] піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти з наповнювачем. Загалом лікарські форми отримують завдяки однорідному та безпосередньому поєднанню активного агента з рідкими носіями або подрібненими твердими носіями, або одночасно з твердими і рідкими носіями з наступним формуванням продукту. Винахід також стосується способу одержання фармацевтичної композиції, який включає поєднання Поліморфної форми 3 [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл] піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти з фармацевтично або ветеринарно прийнятним наповнювачем.

Лікарські форми для перорального призначення згідно з винаходом можуть бути представлені у вигляді дискретних форм, таких як капсули, саше, таблетки, пастилки або таблетки для розсмоктування, кожна з яких містить визначену кількість Поліморфної форми 3 Сполуки 1; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії активного агента у водному або неводному розчині; або у вигляді емульсії типу масло в воді або типу вода в масляному розчині; або у вигляді сиропу або еліксиру; або у вигляді болюсу і т.д.

У випадку композицій для перорального призначення (наприклад, таблетки, капсули, лікарські форми, які містять мукоадгезивний засіб і т.д.), під терміном „прийнятний носій” мають на увазі носії, такі як традиційні наповнювачі, наприклад зв'язуючі агенти, а саме сироп, аравійська камінь, желатин, сорбітол, трагакант, полівінілпіролідон (повідон), метилцелюлоза, етилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, цукроза і крохмаль; наповнювачі і носії, наприклад кукурудзяний крохмаль, желатин, лактоза, цукроза, мікрокристалічна целюлоза, каолін, маннітол, дикальцій фосфат, хлорид натрію та альгінова кислота; зволожуючі агенти /поверхнево-активні речовини, такі як полоксамери, полісорбати, докунат натрію та лаурилсульфат натрію; дезінтегруючі агенти, такі як крохмаль або натрію крохмальгліколят; та змащувачі, такі як стеарат магнію, стеарат натрію та інші стеарати металів, гліцерину стеарат, стеаринова кислота, силіконова рідина, талькові парафіни, масла та колоїдний двоокис кремнію. Також можуть використовуватися підсолоджуючі агенти та смакові добавки, такі як м'ята перцева, вінтергренова олія, ароматизатор вишні та подібні. Може бути бажаним додавання барвника для полегшення ідентифікації дозованої форми. На таблетки може наноситися покриття з допомогою способів, відомих з рівня техніки.

Таблетка може бути одержана з допомогою пресування або формування, необов'язково з одним або більше допоміжними агентами. Пресовані таблетки можуть бути одержані пресуванням у відповідному апараті Поліморфної форми 3 Сполуки 1 у вільно текучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково із зв'язуючим агентом, змащувачем, інертним розбавником, консервантом, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть бути отримані формуванням у відповідному апараті суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розбавником. На такі таблетки необов'язково може наноситися покриття або насічки, або ж вони можуть бути отримані у вигляді лікарських форм пролонгованого або контрольованого вивільнення активного агента.

Деякі лікарські форми можуть містити мукоадгезивний засіб, наприклад мукополісахарид, такий як гіалуронат натрію. На основі таких композицій можуть створюватися такі лікарські форми, як, наприклад, рідини, рідкі сиропи, м'які гелі, рідкі гелі, текучі гелі або водні суспензії і можуть, окрім активного агента та мукоадгезивного засобу, також містити один або більше додаткові наповнювачі, вказані вище. Рідкі лікарські форми зазвичай також містять рідкий носій, яким може бути розчинник або суспендуєчий агент, наприклад вода або сольовий розчин, а також може містити речовину, яка підвищує їх в'язкість, наприклад натрій карбоксиметилцелюлозу, сорбітол або декстран.

Інші лікарські форми, придатні для перорального призначення, включають таблетки для розсмоктування, які містять активний агент в основі із додатком смакових агентів, як правило цукрози і аравійської камеді або трагаканту; пастилки, що містять Поліморфну форму 3 Сполуки 1 в інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або цукроза і аравійська камінь; а також засоби для полоскання ротової порожнини, які містять активний агент у придатному рідкому носії.

Для місцевого нанесення на шкіру композиція може бути включена до лікарської форми у

вигляді крему, мазі, гелю, розчину або суспензії і т.д. Креми або мазі, які можуть вибиратись для Поліморфної форми 3 Сполуки 1, є традиційними лікарськими формами, добре відомими в галузі техніки, наприклад описані в літературі з фармацевтичних стандартів, таких як Британська фармакопея.

Вищеописана композиція може застосовуватись для лікування захворювань дихальних шляхів з допомогою засобів для назального, бронхіального або буккального призначення, наприклад, аерозолів або спреїв, які можуть розпилювати фармакологічно активний інгредієнт у формі порошку або у формі крапель розчину або суспензії. Фармацевтичні композиції з можливістю розпилювання порошку включають порошкові інгалятори або дозуючі аерозольні інгалятори. Порошкові інгалятори зазвичай, окрім Поліморфної форми 3 Сполуки 1, містять придатний носій, такий як лактоза і, за необхідності, допоміжні речовини, такі як поверхнево-активні речовини і/або розбавники, і/або агенти для підвищення текучості, і/або змачувачі. Дозуючі аерозольні інгалятори для розпилювання порошку зазвичай, окрім Поліморфної форми 3 Сполуки 1, містять рідкий пропелент з точкою кипіння нижче кімнатної температури і, за необхідності, допоміжні речовини, такі як рідкі або тверді неіонні або аніонні поверхнево-активні речовини і/або розбавники. Фармацевтичні композиції для лікування захворювань дихальних шляхів, в яких фармацевтично активний агент присутній у формі розчину (наприклад, розчин для небулайзерів або дозуючих аерозольних інгаляторів), окрім цього, містить придатний пропелент та, крім того, за необхідності містить додатковий розчинник і/або стабілізатор. Замість пропелента також може використовуватись стиснене повітря, яке з цією метою може бути отримане з допомогою відповідного компресора.

Парентеральні лікарські форми зазвичай є стерильними.

Як правило, доза Сполуки 1 становить приблизно від 0.01 до 100 мг/кг з метою забезпечення концентрації лікарської речовини у плазмі, яка є ефективною для інгібування PGD₂ в CRTH2 рецепторі. Точна кількість Сполуки 1, яка є терапевтично ефективною, та найкращий спосіб призначення такої сполуки може бути легко встановлений середнім фахівцем у галузі шляхом порівняння рівнів агента в крові із значенням концентрації, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту.

Найбільш придатною лікарською формою для такої фармацевтичної композиції є форма для разового денного призначення, хоча в деяких випадках можуть застосовуватись кратні дози, наприклад для призначення два, три або чотири рази на день. З іншого боку, іноді призначення може здійснюватись рідше, ніж раз на день, наприклад один раз на два дні. За деяких обставин може застосовуватись режим дозування, в якому композицію призначають в першому періоді, а потім під час другого періоду призначення припиняють або, як альтернатива, композицію призначають у меншому дозуванні. Такий режим дозування описаний в WO 2009/063202.

Описана вище Поліморфна форма 3 Сполуки 1 може застосовуватись у поєднанні з одним або більше активними агентами, корисними для лікування захворювань або станів, вказаних вище, хоча такі активні агенти необов'язково є інгібіторами PGD₂ в CRTH2 рецепторі.

Таким чином, описана вище фармацевтична композиція може додатково містити один або більше таких активних інгредієнтів.

Також винахід стосується застосування описаної вище Поліморфної форми 3 Сполуки 1 в одержанні агента для лікування захворювань і станів, що опосередковуються агоністами CRTH2 рецептора, зокрема PGD₂, де агент також додатково містить інший активний агент, що воєкористовується для лікування таких самих захворювань або станів.

Такими додатковими активними агентами можуть бути інші агоністи CRTH2 рецептора або ж вони можуть мати зовсім інший механізм дії. Вони включають існуючі лікарські засоби проти алергійних та інших запальних захворювань, такі як:

Суплатаст тозилат та подібні сполуки;

агоністи β 2 адренорецептора, такі як метапротенерол, ізопротенерол, ізопреналін, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, індакатерол, тербуталін, орципреналін, бітолтерол мезилат і пірбутерол або метилксантини, такі як теофілін і амінофілін, стабілізатори мастоцитів, такі як хромглікат натрію або антагоністи мускаринового рецептора, такі як тіотропій;

антигістаміни, наприклад антагоністи гістамінового H₁ рецептора, такі як лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, астемізол, азеластин і хлорфенірамін або антагоністи H₄ рецептора;

α ₁ і α ₂ агоністи адренорецептора, такі як пропілгекседрин фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, нафазоліну гідрохлорид, оксиметазоліну гідрохлорид, тетрагідрозоліну гідрохлорид, ксилометазоліну гідрохлорид і етилнорепірефрину гідолхлорид;

модулятори функції хемокінового рецептора, наприклад CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B,

CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 і CCR11 (для C-C сімейства) або CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 і CXCR5 (для C-X-C сімейства) і CX₃CR1 для сімейства C-X₃-C;

Антагоністи лейкотрієну, такі як монтелукаст, пранлукаст і зафірлукаст

інгібітори біосинтезу лейкотрієну, такі як інгібітори 5-ліпоксигенази або інгібітори 5-ліпоксигеназа активуючого протеїну (FLAP), такі як зілейтон, АВТ-761, фенлейтон, тепоксалін, Abbott-79175, N-(5-заміщений)-тіофен-2-алкілсульфонаміди, 2,6-ди-трет-бутилфенолгідрозони, метокситетрагідропірани, такі як ZD2138, SB-210661, піридиніл-заміщений-2-ціанонафталінові сполуки, такі як L-739010, 2-ціанохінолінові сполуки, такі як L-746,530, індол і хінолінові сполуки, такі як МК-591, МК-886 і BAY x 1005;

Інгібітори фосфодіестерази, включно з інгібіторами PDE4, такі як рофлуміласт;

засоби на основі анти-IgE антитіл, такі як омалізумаб;

протиінфекційні засоби, такі як фусидова кислота (зокрема для лікування atopічного дерматиту);

протигрибкові засоби, такі як клотримазол (зокрема для лікування atopічного дерматиту);

імуносупресанти, такі як такролімус і, зокрема, пімекролімус, у випадку запального захворювання шкіри або, як альтернатива, FK-506, рапаміцин, циклоспорин, азатіоприн або метотрексат;

Імунотерапевтичні агенти, включно з алергійними імунотерапевтичними агентами, такими як Гразакс;

кортикостероїди, такі як преднізон, преднізолон, флунізолід, тріамцинолону ацетонід, беклометазону дипропіонат, будезонід, лікарські засоби на основі флутиказону пропіонату, мометазону фуруату і флутиказону фуруату, які виступають промоутерами відповіді Th1 цитокіну, такі як інтерферони, Фактор некрозу пухлини (TNF) або гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор.

Антагоністи CRTH2 також можуть поєднуватися із засобами, що застосовуються для лікування запальних станів і включають:

інші антагоністи PGD₂ до інших рецепторів, такі як DP антагоністи;

засоби, що модулюють продукцію цитокіну, такі як інгібітори TNF α конвертуючого ензиму (TACE), анти-TNF моноклональні антитіла, Молекули імуноглобуліну TNF рецептора, інгібітори інших TNF ізоформ, неселективні COX-1/COX-2 інгібітори, такі як піроксикам, диклофенак, пропіонові кислоти, такі як напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, такі як мефанамінова кислота, індометацин, суліндак і апазон, піразолони, такі як фенілбутазон, саліцилати, такі як аспірин; COX-2 інгібітори, такі як мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб та еторікоксиб, низькодозовий метотрексат, лефуномід, цикленозид, нідроксихлорохін, d-пеніциламін, ауранофін або препарати золота для парентерального або перорального призначення;

лікарські засоби, що модулюють активність Th2 цитокінів IL-4 і IL-5, такі як блокуючі моноклональні антитіла та розчинні рецептори;

PPAR- γ агоністи, такі як розиглітазон; або з

антитілами проти RSV, такими як Synagis (палівізумаб) і агентами, що можуть використовуватися для лікування риновірусної інфекції у майбутньому, наприклад інтерферон-альфа, інтерферон-бета або інші інтерферони.

Композиції описаної вище Поліморфної форми 3 Сполуки 1 з антагоністами лейкотрієну, такими як монтелукаст, пранлукаст і зафірлукаст є особливо придатними, особливо композиції з монтелукастом.

Відповідно до ще одного аспекту винахід стосується продукту, що містить описану Поліморфну форму 3 Сполуки 1 та один або більше із вказаних агентів у вигляді комбінованого препарату для одночасного, окремого або послідовного лікування захворювання або стану, що опосередковується дією PGD₂ на CRTH2 рецептор.

Відповідно до ще одного аспекту винахід стосується лікарського набору для лікування захворювання або стану, що опосередковується дією PGD₂ на CRTH2 рецептор, що складається з першого контейнера, який містить Поліморфну форму 3 Сполуки 1, описану вище, та другий контейнер, що містить один або більше активний агент, зазначений вище.

Далі винахід описується більш детально з посиланням на приклади та наведені креслення, на яких:

Фігура 1 представляє спектр порошкової рентгенівської дифракції Сполуки 1, Партія 1.

Фігура 2 представляє спектр порошкової рентгенівської дифракції Сполуки 1, Партія 3.

Фігура 3 представляє Фур'є-Раман-спектр Сполуки 1, Партія 3. Цей спектр використовувався як референтний у первинному аналізі на поліморфізм. Найбільш виражені піки спектру Рамана позначені на цій Фігурі.

Фігура 4 представляє графік термогравіметричного аналізу з ІЧ-Фур'є спектроскопією Сполуки 1, Партія 3 в діапазоні температур від 25 °C до 250 °C та швидкістю нагрівання 10 °C/хв.

Фігура 5 представляє запис диференційної скануючої калориметрії для Сполуки 1, Партія 1.

Фігура 6 представляє криву динамічної сорбції парів для Сполуки 1, Партія 1, яка показує відносну вологість над зразком та зміну маси зразка відносно часу.

Фігура 7 представляє ще одну криву сорбції парів для Сполуки 1, Партія 1, яка показує масову частку зразка щодо відносної вологості.

Фігура 8 представляє спектр порошкової рентгенівської дифракції Сполуки 1, Партія 2.

Фігура 9 представляє спектр порошкової рентгенівської дифракції продукту, отриманого рекристалізацією Сполуки 1, Партії 1 з етилацетату з наступним висушуванням отриманого кристалічного продукту (Приклад 3).

Фігура 10 представляє детальний спектр порошкової рентгенівської дифракції рекристалізованого і висушеного продукту з Прикладу 3 (Поліморфна форма 1), який демонструє відповідність між експериментальною моделлю продукту з Прикладу 3 (Форма 1; червоний, файл: H906) та даними, встановленими на основі методу Лебейля (синій). Нижче наведений графік відмінностей, представлений у червоному кольорі.

Фігура 11 представляє ^1H ЯМР спектр продукту з Експерименту Р15 Прикладу 4 (Поліморфна форма 1) в ДМСО- d_6 .

Фігура 12 представляє Фур'є-Раман-спектр продукту з Експерименту Р9 Прикладу 4 (Поліморфна форма 2).

Фігура 13 представляє спектр порошкової рентгенівської дифракції продукту з Експерименту Р9 Прикладу 4 (Поліморфна форма 2). Матеріал у кристалічній формі.

Фігура 14 представляє записаний ^1H ЯМР спектр продукту з Експерименту Р9 Прикладу 4 (Форма 2) в ДМСО- d_6 .

Фігура 15 представляє Фур'є-Раман-спектр Продукту Р6 з Прикладу 4 (Форма 3 в суміші з Формою 2).

Фігура 16 представляє деталі спектру порошкової рентгенівської дифракції Продукту Р6 з Прикладу 4 у його порівнянні із спектром для Продукту Р9 з Прикладу 4 (Форма 2)

Фігура 17 представляє деталі спектру порошкової рентгенівської дифракції Продукту Р24 з Прикладу 6 (Поліморфна форма 2), який демонструє відповідність між експериментальною моделлю продукту Р24 (червоний, файл: J893) та даними, встановленими на основі методу Лебейля (синій). Нижче наведений графік відмінностей, представлений у червоному кольорі.

Фігура 18 представляє деталі спектру порошкової рентгенівської дифракції Поліморфної форми 3 (продукт з Прикладу 6).

Фігура 19 представляє Фур'є-Раман-спектр Поліморфної форми 3 (продукт з Прикладу 6).

У Прикладах для вимірювань застосовувались такі умови.

^1H -ЯМР: ^1H -ЯМР спектри записували з допомогою спектрометра Bruker DPX300 з протонною частотою 300.13 МГц, імпульсом збудження 30° та затримкою рециркуляції 1 с. Збирали дані 16 сканувань. d_6 -ДМСО використовувався як розчинник.

ДСК: Диференційну скануючу калориметрію здійснювали з допомогою пристрою Perkin Elmer DSC-7 (закрита золота кювета для зразків в атмосфері азоту).

Динамічна сорбція парів - ДСП (SPS): Система вимірювання сорбції SPS11-100n. Зразок розміщували в приймач Al, і зразку давали прийти до стану рівноваги при заданій відносній вологості перед початком заданої програми вологості. Застосовувана програма вимірювань може бути розпізнана на відповідних Фігурах (синя лінія).

Фур'є-Раман спектроскопія: Фур'є-Раман-спектри записували з допомогою Фур'є-Раман системи Bruker RFS 100 з лазером нижнього ІЧ-діапазону Nd:YAG, що працює при 1064 нм, та германієвим детектором з охолодженням рідким азотом. Для кожного зразка отримували мінімум 64 скани з роздільною здатністю 2 см^{-1} . Використовували потужність лазера 300 мВт. Дані спектроскопії Фур'є-Рамана показані в області від 3500 до 100 см^{-1} . Показники нижче 100 см^{-1} не ають значення внаслідок відключення фільтра.

Порошкова рентгенівська дифракція: Bruker D8; мідне $\text{K}\alpha$ випромінювання, 40 кВ/40 мА; детектор LynxEye, розмір кроку 0.02° 2 Тета, тривалість кроку 37 с. Підготовка зразка: Вимірювання на зразках загалом проводили без будь-якої спеціальної обробки, окрім завдання незначного впливу тиску для вигладжування поверхні. Використовували однокристалні силіконові тримачі для зразків (глибиною 0.1 мм). Під час вимірювань зразки обертали.

Розчинники: В усіх експериментах застосовували розчинники з аналітичним ступенем чистоти Fluka, Merck або ABCR.

Термогравіметричний аналіз з ІЧ-Фур'є спектроскопією (TG-FTIR): Термогравіметричні

вимірювання здійснювали з допомогою Netzsch Thermo-Microbalance TG 209, сполученого зі спектрометром Bruker FTIR Spectrometer Vector 22 або IFS 28 (кювети зі зразком із отвором, атмосфера азоту, швидкість нагрівання 10 °C/хв, діапазон від 25 °C до 250 °C).

У прикладах використовуються зазначені нижче аббревіатури:

5

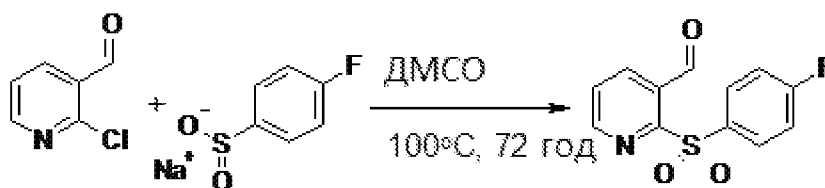
ДМСО	Диметилсульфоксид
EtOAc	Етилацетат
ДХМ	Дихлорметан
TMSOTf	Триметилсилілу трифлат
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
Т. пл.	Температура плавлення
РХМС	Рідинна хроматографія з мас-спектрометрією
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
ТГФ	Тетрагідрофуран
МБТЕ	Метил-трет-бутиловий ефір
ДМФ	N, N'-диметилформамід
НМП	N-Метил-2-піролідон
МЕК	Метилетилкетон

Приклад 1 – Одержання [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти (Сполука 1)

Сполуку 1 одержували з допомогою способу, описаного в WO2009/090414, таким чином.

10

i. 2-(4-Фторбензолсульфоніл)-піридин-3-карбоксальдгид

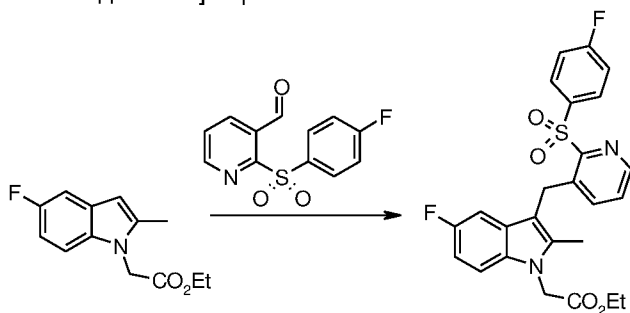


2-Хлор-3-піридинкарбоксальдгид (4.04 г, 2.86 ммоль) і натрієву сіль 4-фторбензолсульфінової кислоти (5.73 г, 3.14 ммоль) розчиняли в ДМСО (100 мл), і суміш нагрівали при 100°C протягом 72 годин в атмосфері азоту. Під час охолодження до температури навколишнього середовища суміш розводили водою (500 мл) і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні продукти промивали водою, соляним розчином, сушили (MgSO₄) і випаровували до сухого стану з отриманням 7.89 г неочищеного продукту. Неочищений продукт преадсорбували на діоксид кремнію і очищували колонковою хроматографією з аспірацією через сухий фільтр, елюючи гептаном з використанням градієнта EtOAc, з отриманням 4.14 г (41 %) цільового продукту у вигляді твердої жовтої речовини (пластівці) (Т.Пл. = 131-131.3 °C; ІЧ = 1691 см⁻¹; ВЕРХ = 7.21 мін >99 %).

¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): 7.23-7.29 (2H, м) 7.60 (1H, дд) 8.05-8.10 (2H, м) 8.37 (2H, дд) 8.67 (1H, дд) 11.1 (1H, с).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 116.6 (д) 116.8 (д) 127.3 (д) 130.7 (с) 132.6 (д) 134.0 (с) 137.9 (д) 152.5 (с) 159.7 (с) 165.1 (с) 167.7 (с) 188.5 (д).

ii. Складний етиловий ефір [5-Фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти



30

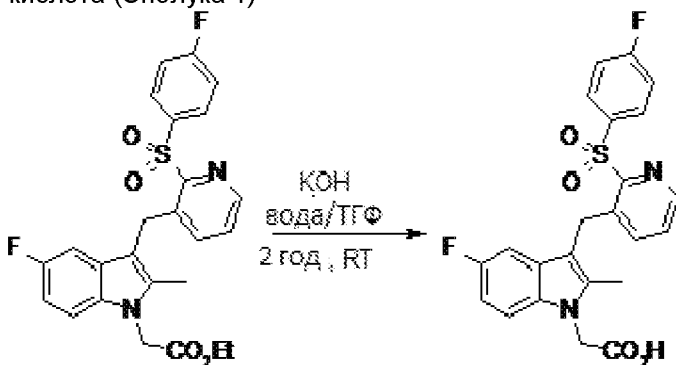
Розчин складного етилового ефіру (5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтової кислоти (1.0 г, 4.4

ммоль) і 2-(4-фторбензолсульфоніл)-піридин-3-карбоксальдегід (1.13 г, 4.3 ммоль) в сухому ДХМ (50 мл) додавали протягом 5-10 хвилин до перемішуваного розчину TMSOTf в сухому ДХМ (15 мл) при 0°C. Суміш витримували протягом 15 хв. перед додаванням чистого триетилсилану (2.05 мл, 12.8 ммоль) однією порцією. Суміш перемішували протягом додаткових 15 годин і давали нагрітися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш гасили з допомогою крапельного додавання розчину NaHCO₃ (10 мл), і двофазову суміш екстрагували ДХМ (2×50 мл). Об'єднані органічні продукти промивали сольовим розчином (50 мл), після чого сушили (MgSO₄) і випаровували до сухого стану. Реакцію повторювали на тому самому рівні, і два неочищені продукти очищували окремо. Неочищені реакційні матеріали очищували колонковою хроматографією з використанням гептану і градієнта етилацетату з отриманням 0.90 г (43 %) і 1.50 г (72 %) цільової сполуки у вигляді блідо-лилової твердої речовини і коричневої твердої речовини з відповідним відмінним ступенем чистоти (96.0 % і 94.5 % з допомогою ВЕРХ) (Т.пл. = 150.5-151.5 °C, ІЧ = 1751 см⁻¹; ВЕРХ = 12.24 мін).

¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): 1.26 (3H, т) 2.29 (3H, с) 4.22 (2H, с) 4.62 (2H, с) 4.80 (2H, с) 6.79 (1H, дд) 6.86 (1H, ддд) 7.10 (1H, дд) 7.19 (1H, дд) 7.23-7.28 (2H, м) 7.36 (1H, дд) 8.05-8.11 (2H, м) 8.29 (1H, дд).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 10.4 (кв.) 14.2 (кв.) 25.3 (т) 45.2 (т) 61.9 (т) 103.4 (д) 103.6 (д) 108.0 (с) 108.1 (с) 109.1 (д) 109.2 (д) 109.5 (д) 109.8 (д) 116.2 (д) 116.4 (д) 127.0 (д) 128.5 (с) 128.6 (с) 132.2 (д) 132.3 (д) 133.3 (с) 135.1 (с) 136.4 (с) 136.6 (с) 139.4 (д) 146.2 (д) 156.2 (с) 157.0 (с) 159.4 (с) 164.7 (с) 167.3 (с) 168.6 (с).

iii. [5-Фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтова кислота (Сполука 1)



Метод А

КОН (0.34 г, 5.94 ммоль) розчиняли у воді (7 мл) і додавали до енергійно перемішуваного розчину складного етилового ефіру [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти (0.96 г, 1.98 ммоль) в ТГФ (21 мл) в атмосфері азоту при температурі навколишнього середовища. Реакцію моніторили з допомогою ТШХ і РХМС. Через 2 години розчинник видаляли in vacuo до встановлення рівня pH 1.5 з допомогою розчину 0.1M HCl. Осад енергійно перемішували протягом 15 хв. перед аспірацією через фільтр. Зібрану тверду речовину промивали водою, а потім МБТЕ, просували повітрям, а потім сушили in vacuo при 50°C з отриманням 870 мг (97 %) продукту у вигляді рожевої твердої речовини (Т.пл. = 125-126 °C; ІЧ = 1729 см⁻¹; ВЕРХ = 10.80 хв. 99.3 %).

¹H ЯМР (400 МГц; ДМСО): 2.29 (3H, с) 4.56 (2H, с) 4.97 (2H, с) 6.85-6.91 (2H, м) 7.37-7.7.45 (2H, м) 7.47 (1H, дд) 7.51-7.57 (2H, м) 8.06-8.15 (2H, м) 8.36 (1H, дд).

¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО): 10.5 (кв.) 25.0 (т) 45.5 (т) 102.7 (д) 102.9 (д) 107.7 (с) 107.8 (с) 108.8 (д) 109.1 (д) 110.9 (д) 111.0 (д) 117.1 (д) 117.3 (д) 128.1 (д) 128.2 (д) 128.3 (д) 132.7 (д) 132.8 (д) 133.8 (д) 135.5 (с) 136.8 (с) 138.1 (с) 140.4 (д) 147.0 (д) 155.9 (с) 156.6 (с) 158.9 (с) 164.6 (с) 167.1 (с) 171.1 (с).

Партії 1 і 3 Сполуки 1, що використовується в описаному нижче експерименті, отримували з допомогою вищеописаного способу, тотожного методу, описаному в WO2009/090414. Для Партії 2 Сполуки 1 застосовували нижчеописаний метод.

Метод В

КОН (0.514 г, 9.16 ммоль) розчиняли у воді (11 мл) і додавали до енергійно перемішуваного розчину складного етилового ефіру [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти (1.48 г, 3.05 ммоль) в ТГФ (32 мл) в атмосфері азоту при температурі навколишнього середовища. Реакцію моніторили з допомогою ТШХ і РХМС. Через 2 години у реакційній посудині містився основний водний розчин калієвої солі Сполуки 1. Замість видалення розчинника як описано в WO2009/090414, водний розчин

промивали етилацетатом з отриманням суспензії. Твердий осад видаляли фільтруванням, і рН водної фази встановлювали на рівні 1.5 з використанням розчину 0.1M HCl і енергійно перемішували протягом 15 хвилин перед аспірацією через фільтр. Зібрану тверду речовину промивали водою, а потім МБТЕ, просушували повітрям, а потім сушили in vacuo при 50°C з отриманням 900 мг (64 %) продукту у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 2 – Визначення характеристик продукту Прикладу 1

Три партії продукту, отриманого з допомогою способу Прикладу 1, описували з допомогою Фур'є-Раман спектrometerії, Рентгенівської порошкової дифрактометрії (PXRD), Термогравіметричного аналізу з ІЧ-Фур'є спектроскопією (TG-FTIR), диференційної скануючої калориметрії (ДСК) і ДСП

Фігура 1 представляє спектр порошкової рентгенівської дифракції Партії 1. Вимірювання зразка проводили у тому вигляді, як він був одержаний. Матеріал є аморфним. Сигнали при 28.4° 2 Тета і 40.5° 2 Тета найбільш вірогідно можуть співвідноситися з KCl.

Фігура 2 представляє спектр порошкової рентгенівської дифракції Партії 3 у тому вигляді, в якому вона була одержана. Зразок є аморфним. Сигнал при 28.3° 2 Тета найбільш вірогідно співвідноситься з KCl.

Фігура 3 представляє Фур'є-Раман-спектр Партії 3. Спектр використовували як референтний для первинного аналізу поліморфізму. Найбільш виражені піки Рамана показані на Фігурі.

Партію 3 аналізували з допомогою TG-FTIR в діапазоні температур від 25 °C до 250 °C і при швидкості нагрівання 10 °C/хв. TG-FTIR свідчить про втрату 1.2 мас.-% маси (залишкова H₂O) від кімнатної температури до 160 °C. Рохзпад має місцен при температурі ~160 °C. Таким чином, імовірно матеріал є несольватованою формою. Це показано на Фігурі 4.

Партію 1 також аналізували з допомогою диференційної скануючої калориметрії. Фігура 5 показує криву ДСК. При першому скануванні (червона крива) температура склування становить приблизно при 79 °C (ΔСр: 0.4 J/g*°C), а сигнал рекристалізації спостерігається приблизно при 155 °C. Після охолодження зразок все ще залишається частково аморфним. На другому етапі нагрівання (синя крива) температура склування становить приблизно 73 °C з ΔСр на рівні 0.2 J/g*°C, а сигнал плавлення спостерігається приблизно при 200 °C, після чого спостерігається початок розпаду. Зсув температури склування в бік нижчих температур ймовірно є наслідком часткового розкладу під час першої стадії нагрівання.

Для визначення поведінки Партії 1 у присутності змінного тиску пари зразок аналізували з допомогою ДСП. Отриману в результаті криву ДСП з відносною вологістю над зразком і масовим відсотком зразка відносно часу показана на Фігурі 6. Фігура 7 представляє графік відношення масового відсотка зразка до показників відносної вологості. Зразок кондиціювали при 50 % відносної вологості перед початком заданої програми вологості із швидкістю сканування 5 % зміни відносної вологості на годину. При показниках відносної вологості нижче 50 % спостерігалась постійна втрата маси. На другому етапі зразок (від 0 % відносної вологості до 95 % відносної вологості) демонструє постійне поглинання води. При показниках відносної вологості вище 84 % спостерігається підвищене поглинання води. При відносній вологості 95 % не досягається рівновага. Це типово для аморфних матеріалів. Наприкінці вимірювання (кінцевий рівень вологості - 50 % відносної вологості) зразок має на 0.6 % вищу масу, ніж вихідний матеріал. Зразок аналізували з допомогою Фур'є-Раман спектrometerії (вимірювання до і після ДСП). Зразок отриманий внаслідок ДСП не має ознак переходу фаз.

Подібні результати були отримані для Партії 3.

На відміну від Партій 1 і 3, спектр порошкової рентгенівської дифракції Партії 2 (Фігура 8) вказував на кристалічну природу матеріалу. Такий матеріал одержували з допомогою альтернативного методу, Методу В, описаного вище.

Приклад 3 – Рекристалізація Партії 1 Сполуки 1

Перед сольовим скринінгом видаляли домішку KCl шляхом кристалізації 5 г Партії 1 Сполуки 1 в етилацетаті. Характеристики продукту визначали з допомогою Фур'є-Раман спектrometerії і TG-FTIR. Показники TG-FTIR вказували на втрату маси етилацетату на рівні 8.2 % при 140 °C, що вище точки кипіння. Це свідчить про те, що розчинник є сильно зв'язаним, типовим для формування сольвату. Зразок сушили у вакуумі при кімнатній температурі, і характеристики продукту визначали з допомогою Фур'є-Раман спектrometerії, TG-FTIR і PXRD. Після висушування матеріал змінився на несольватовану форму, оскільки етилацетат з допомогою TG-FTIR більше не виявлявся. Фігура 9 представляє спектр порошкової рентгенівської дифракції рекристалізованого продукту. Отриманий матеріал має кристалічну природу.

Спектр порошкової рентгенівської дифракції підтвердив, що такий рекристалізований та висушений продукт є тією ж самою кристалічною формою, що і Партія 2 Сполуки 1, і така кристалічна форма позначається як Форма 1.

Приклад 4 – Експерименти з встановлення рівноваги суспензії і кристалізації охолодженням. Приблизно 100 мг продукту з Партії 3 суспендували в розчинниках і сумішах розчинників і перемішували протягом 17 днів при 22 °С. Тверді речовини фільтрували і аналізували з допомогою Фур'є-Раман спектроскопії (2 вимірювання: 1. Вологий матеріал, 2. сухий матеріал).

Відповідно до промислового процесу здійснювали додатковий експеримент з встановлення рівноваги суспензії (Експ. Р23. до 250 мг продукту Партії 3 додавали 62.5 мкл води і 440 мкл мурашиної кислоти (98 %). Спостерігалось утворення жовтувато-коричневої суспензії. Додавали 95 мкл толуолу. Після нетривалого руйнування ультразвуком спостерігалось випадіння осаду. Перемішування не було можливим. Додатково додавали 1 мл H₂O і 80 мкл толуолу. Температуру утримували між 25 °С протягом однієї години і 50 °С протягом двох годин (із використанням двохгодинного часу виходу в робочий режим) загалом протягом трьох днів.

Для експериментів з кристалізації охолодженням приблизно 100 мг продукту Партії 3 розчиняли при вищих температурах у відповідних кількостях розчинника з метою отримання насиченого розчину. Для отримання розчину без затравочних кристалів температуру додатково підвищували на 5 °С. Такі розчини після цього охолоджували до 5 °С. Тверді продукти відфільтровували і аналізували з допомогою Фур'є-Раман спектроскопії (2 вимірювання: 1. вологий матеріал, 2. сухий матеріал). Якщо не отримувався твердий продукт, розчини перемішували або зберігали при 5 °С, і якщо досі не спостерігалось утворення осаду, такі розчини випаровували в атмосфері азоту при кімнатній температурі.

Характеристики нових форм додатково встановлювались з допомогою PXRD і TG-FTIR.

У Таблиці 1 підсумовані результати експериментів з встановлення рівноваги в суспензії і кристалізації охолодженням.

Таблиця 1

Результати експериментів з встановлення рівноваги в суспензії і кристалізації охолодженням.

Експ #	Тип 1)	Розчинник	T [°C]	Раман 2)	PXRD 2)	Коментарі
P2	SL	Бензиловий спирт	22	Новий	Новий	ймовірно сольват бензинового спирту;
P3	SL	ДМФ/МБТЕ 1:5	22	Новий	Новий	ймовірно ДМФ сольват; TG-FTIR свідчить про втрату ДМФ під час розпаду.
P4	SL	ДМСО	22	Новий	Новий	ДМСО сольват; TG-FTIR свідчить про втрату ДМСО під час розпаду
P5	SL	ДМСО/толуол 1:19	22	P4	---	Так само як в Експ. P4
P6	SL	Метилетилкетон	22	Новий	Новий	несольватована форма Форма 2 + Форма 3
P7	SL	ТГФ	22	Новий	3)	TG-FTIR свідчить про втрату 12.4 % ТГФ при ≥100 °С; (теоретичний вміст моносольвату: 13.6 %); після осушення дані Фур'є-Раман спектру співпадають з даними для Партії 2 і рекристалізованого продукту з Прикладу 3, тобто Формою 1
P8	SL	НМП/циклогексан 1:1	22	Новий	Новий	Сольват
P9	SL	вода/ацетонітрил 1:1 (aw:~0.92)	22	Новий	Новий	Несольватована форма: Форма 2
P10	SL	вода/ТГФ 1:1 (aw:~1)	22	Новий	Новий	TG-FTIR свідчить про втрату 42.5 % води; найбільш ймовірно гідрату + поверхнево-зв'язаної води

Таблиця 1 (продовження)

Експ #	Тип 1)	Розчинник	T [°C]	Раман 2)	PXRD 2)	Коментарі
P11	SL	метанол	22	Новий	Новий	TG-FTIR свідчить про втрату 6.4 % MeOH ≥ 110 °C; (теоретичний вміст для моносольвату: 6.6 %)
P12	SL	Ацетонітрил	22	P9	---	Відповідає Експ. P9, тобто Формі 2
P13	SL	Ацетон	22	Новий	3)	TG-FTIR свідчить про втрату 7.7 % ацетону ≥ 110 °C; (теоретичний вміст для гемісольвату: 6.0 %); після осушення дані Фур'є-Раман спектру співпадають з даними для Партії 2 і рекристалізованого продукту з Прикладу 3, тобто Формою 1
P14	SL	Мурашина кислота	22	Новий	3)	TG-FTIR свідчить про втрату 8.2 % мурашиної кислоти; найбільш ймовірно сольват + поверхнево-зв'язаний розчинник; після осушення дані Фур'є-Раман спектру співпадають з даними для Партії 2 і рекристалізованого продукту з Прикладу 3, тобто Формою 1
P15	SL	Дихлорметан	22	Форма 1	----	дані Фур'є-Раман спектру співпадають з даними для Партії 2 і рекристалізованого продукту з Прикладу 3, тобто Формою 1
P16	SL	2-пропанол	22	Новий	Новий	TG-FTIR свідчить про втрату 11.9 % 2-PrOH ≥ 100 °C; (теоретичний вміст моносольвату: 11.6 %)
P17	COL/в ип.	вода/ацетон 1:1 (aw:~0.9)	55-5	Новий	Новий	TG-FTIR свідчить про втрату 22.0 % води; найбільш ймовірно гідрат +поверхнево-зв'язана вода
P18	COL/в ип.	МБТЕ/Діоксан 1:3	55-5	---	---	гель
P20	COL	Етанол	75-5	Новий	3)	TG-FTIR свідчить про втрату 27.7 % етанолу; найбільш ймовірно сольват + поверхнево-зв'язаний розчинник; після осушення дані Фур'є-Раман спектру співпадають з даними для Партії 2 і рекристалізованого продукту з Прикладу 3, тобто Формою 1

Таблиця 1 (продовження)

Експ #	Тип 1)	Розчинник	T [°C]	Раман 2)	PXRD 2)	Коментарі
P21	COL	ДМСО/толуол 1:9	80-5	P4		Подібний до Експерименту P4, незначні відмінності в даних PXRD
P22	COL/в ип.	Мурашина кислота	80-5	Новий	---	розпад
P23	SL	вода/мурашина кислота/толуол	25-50	Новий	Новий	TG-FTIR свідчить про втрату 9.4 % толуолу зі слідами води $\geq 150^{\circ}\text{C}$; (теоретичний вміст для гемісольвату: 9.2 %)

1) Тип: SL = експеримент встановлення рівноваги в суспензії; COL: експеримент з кристалізації охолодженням.

2) новий: спостерігається спектр/модель, відмінний від вихідного матеріалу, який відповідає Формі 1 (Партія 2 і рекристалізований продукт з Прикладу 3).

3) Дані PXRD подібні до Сполуки 1, Партія 2. Матеріал, відновлений після PXRD, аналізували з допомогою Фур'є-Раман спектrometerії. Отримані спектри співпадають зі спектром Сполуки 1, Партія 2 і рекристалізованого продукту з Прикладу 3.

Підсумок:

В результаті Експериментів P2, P3, P4, P5, P8, P10, P11, P16, P17, P21 і P23 були отримані сольвати (включно з гідратами) або гемісольвати;

В результаті Експерименту P18 отриманий продукт у вигляді гелю;

В результаті Експерименту P22 отриманий продукт, що розкладався;

В результаті Експериментів P7, P13, P14, P15 і P20 отримана кристалічна Форма 1 (тоюто та сама поліморфна форма, що і Партія 2 Сполуки 1 і продукт з Прикладу 3);

В результаті Експериментів P9 і P12 отримана нова кристалічна форма, позначена як Форма 2; і

В результаті Експерименту P6 отримана Поліморфна форма 2 з домішками третьої поліморфної форми, позначеної як Форма 3.

Приклад 5 – Визначення додаткових характеристик Поліморфних форм

і. Поліморфна форма 1

Як детально описано вище, в результаті експерименту рекристалізації продукту з Прикладу 3 був отриманий продукт, яким ймовірно був сольват етилацетату. Проте, під час висихання він перетворився на несольвовану форму, що позначається як Форма 1. Після висихання продукти з Експериментів P7 (сольват ТГФ), P13 (сольват ацетону), P14 (сольват мурашиної кислоти), P15 (сольват дихлорметану) і P20 (сольват етанолу) набували кристалічної форми, що ставало очевидним за даними Раман-спектру, які вказували на ті самі характеристики, що і у Партії 2 Сполуки 1 і рекристалізованого продукту з Прикладу 3. Внаслідок нестабільності визначити стехіометричний склад таких сольватів не було можливо.

Ця поліморфна форма була позначена як Форма 1 і її додатково аналізували з допомогою PXRD. Індеси PXRD можуть використовуватись для встановлення, чи відповідає певна модель чистій твердій фазі. Спектр порошкової рентгенівської дифракції рекристалізованого матеріалу (файл: H906) можна було індексувати, і було виявлено, що кристалічна решітка є триклинною. Встановлені параметри кристалічної решітки представлені у Таблиці 2. Остаточна відповідність між фактичною та розрахунковою дифракційними діаграмами представлена на Фігурі 10, а низькі R-значення (див. Таблицю 2) підтверджують значну відповідність. Це підтверджує, що Форма 1 відповідає справжній поліморфній формі, а не суміші Форм.

Таблиця 2

Параметри кристалічної решітки і дані, отримані методом Лебеля, відносно лабораторних даних PXRD для Форми 1, отримані при кімнатній температурі.

файл	H906
a	10.6±0.1 Å
b	12.8±0.1 Å
c	9.1±0.1 Å
α	102±1°
β	112±1°
γ	89±1°
об'єм лунки	1.116 Å ³
R _p	3.8 %
зважений R _p	6.7 %

¹H ЯМР спектр був записаний для продукту з Експерименту Р15 (Поліморфна форма 1) в ДМСО-d₆. Спектр підтверджує збереженість структури (див. Фігуру 11).

ii. Поліморфна форма 2

Форму 2 отримували встановленням фазової рівноваги в Експериментах при кімнатній температурі у суміші вода/ацетонітрил (1:1) (Експеримент Р9) і ацетонітрилі (Експеримент Р12). В результаті експерименту з встановлення фазової рівноваги при кімнатній температурі в етилметил кетоні (Експеримент Р6) також отримували Форму 2 в суміші із ще одною новою формою (Форма 3).

Фур'є-Раман-спектр продукту з Експерименту Р9 Прикладу 4 (Форма 2) представлений на Фігурі 12, а його модель PXRD представлена на Фігурі 13. Ці дані можна було легко індексувати, і це підтверджує, що Форма 2 відповідає справжній поліморфній формі, а не суміші Форм.

¹H ЯМР спектр був записаний для продукту з Експерименту Р9 Прикладу 4 (Форма 2) в ДМСО-d₆ (див. Фігуру 14). Спектр підтверджує збереженість структури.

iii. Поліморфна форма 3

Форму 3 отримували у вигляді суміші з формою 2 в результаті експерименту з встановлення фазової рівноваги при кімнатній температурі в етилметил кетоні (Приклад 4, Експеримент Р6). Фігура 15 демонструє Фур'є-Раман-спектр Продукту Р6 (Форма 3 в суміші з Формою 2). Найбільш виражені піки Рамана позначені на цій Фігурі.

Дані PXRD для Продукту Р6 свідчили про кристалічну природу матеріалу, а Фігура 16 демонструє спектр порошкової рентгенівської дифракції Продукту Р6 у порівнянні з Продуктом Р9 (Форма 2). Продукт Р6 демонструє всі сигнали Продукту Р9, а також додаткові сигнали. Це свідчить про те, що продукт Р6 є сумішшю Форми 2 з іншою Формою. Така інша Форма була позначена як Форма 3.

Приклад 6 – Одержання чистої Поліморфної форми 3

А. 20.8 мг Сполуки 1, суміш Форм 2 і 3 (подібна до суміші, отриманої з допомогою методу, описаного у Прикладі 4, Р6) і 21.4 мг Сполуки 1, Форма 2 (подібно до продукту, отриманого з допомогою методу, описаного в Прикладі 4, Р9) суспендували в 0.2 мл МЕК, і суміш нагрівали до 70 °C. Коли Сполука 1 майже розчинялась, додатково додавали 9.8 мг Сполуки 1, Форма 2+Форма 3 (подібно до суміші, отриманої у Прикладі 4, Р6) і 10.3 мг Сполуки 1, Форма 1 (подібно до продукту з Прикладу 4, Р9). Розчинник частково випаровували в потоку азоту, додавали ще 0.1 мл МЕК, і суміш перемішували протягом 25-26 год. при 75° з отриманням жовтувато-коричневої суспензії. Тверду речовину відновлювали центрифугуванням через фільтр (5000 об./хв., 0.2 мкм PTFE, 22 °C), і матеріал аналізували з допомогою порошкової рентгенівської дифрактометрії, результати якої підтверджували, що отриманий продукт є поліморфною формою 3 Сполуки 1.

В. З метою отримання більш чистого продукту Форми 3 кристали, отримані на стадії А використовували як затравочні кристали, що вносились до начисеного розчину, отриманого таким чином. 286.0 мг Сполуки 1, Форма 1 суспендували в 0.2 мл МЕК. Суміш диспергували з допомогою ультразвуку протягом ~1 хв., під час чого спостерігалось утворення осаду. Після цього додавали ще 0.1 мл МЕК, розчин нагрівали до 75 °C і вносили затравку з ~1 мг кристалів, отриманих на описаній вище стадії А. Розчин перемішували протягом ~22 год. при 75 °C, і твердий продукт відновлювали центрифугуванням з фільтром (0.2 мкм PTFE, 1 хв, 15000

об./хв., 25 °C); посудину промивали 0.05 мл МЕК. Отриманий матеріал сушили протягом ~24 год. у вакуумі при кімнатній температурі, і твердий продукт аналізували з допомогою Фур'є-Раман спектроскопії та порошкової рентгенівської дифракції, результати якої підтверджували, що продукт представляє собою Форму 3 Сполуки 1.

С. 3 метою отримання ще більш чистого продукту Форми 3 149.7 мг Сполуки 1, Поліморфна форма 1 суспендували в 0.15 мл МЕК. Суміш диспергували ультразвуком протягом ~1 хв., після чого випадав осад. Додавали ще 0.075 мл МЕК, і суміш нагрівали до 75 °C. Розчинник частково випаровували в потоці азоту; додавали 0.05 мл МЕК, і в суміш вносили затравку з ~2 мг кристалів, отриманих під час описаної Стадії В. Після цього розчин перемішували протягом ~8 год. при 75 °C, і твердий продукт відновлювали центрифугуванням через фільтр (0.2 мкм PTFE, 1 хв., 15000 об./хв.). Матеріал сушили протягом ночі у вакуумі при кімнатній температурі, і твердий продукт аналізували з допомогою порошкової рентгенівської дифрактометрії (Фішура 18) і Фур'є-Раман спектроскопії (Фігура 19), результати якої підтверджували, що продукт представляє собою Поліморфну форму 3 Сполуки 1.

Приклад 7 – Термодинамічна стабільність Поліморфних форм

Суміш в однакових пропорціях продуктів Прикладу 4, Експеримент 15 (Форма 1), Прикладу 4, Експеримент 9 (Форма 2+х) і Прикладу 4, Експеримент 6 (Форма 2 + Форма 3) суспендували в ацетонітрилі і струшували протягом 13 днів при 22 °C з отриманням продукту, позначеного як Продукт Р24). Твердий продукт відновлювали фільтруючим центрифугуванням і аналізували з допомогою PXRD. Фігура 16 демонструє спектр порошкової рентгенівської дифракції Продукту Р24 порівняно зі спектром для продукту з Експерименту Р9 Прикладу 4. Обидва PXRD спектри по суті однакові, хоча спектр Продукту Р9 демонструє декілька додаткових сигналів. Такі сигнали можуть бути співвіднесені з (i) іншою кристалічною Формою або (ii) сигнали для Продукту Р24 не могли бути зафіксовані, оскільки дифрактограма має меншу інтенсивність.

Таким чином, через 13 днів при 22 °C дані PXRD відповідають даним для Форми 2. Спираючись на цей результат, можна дійти висновку, що Форма 2 є найбільш приданою Формою при кімнатній температурі.

Індекси PXRD можуть використовуватись для встановлення, чи відповідає певна модель чистій твердій фазі. Спектр порошкової рентгенівської дифракції Продукту Р24 (файл: J893) можна було індексувати, і було виявлено, що кристалічна решітка є триклинною. Встановлені параметри кристалічної решітки представлені у Таблиці 3. Остаточна відповідність між фактичною та розрахунковою дифракційними діаграмами представлена на Фігурі 17, а низькі R-значення (див. Таблицю 3) підтверджують значну відповідність. Це підтверджує, що Форма 2 відповідає справжній поліморфній формі, а не суміші Форм.

Продукт Р9 Прикладу 4 також можна було індексувати в рамках того самого діапазону і подібних параметрів кристалічної решітки. Проте, деяка незначна кількість сигналів Продукту Р9 не могла бути індексована. Ці сигнали можна було співвіднести із ще однією кристалічною Формою (можливо, наприклад, із поліморфом, домішкою або продуктами розпаду).

Таблиця 3

Параметри кристалічної решітки і дані, отримані методом Лебеля, відносно лабораторних даних PXRD для Форми 2, отримані при кімнатній температурі.

Зразок	Продукт Р24
файл	J893
a	10.8±0.1 Å
b	13.9±0.1 Å
c	7.8±0.1 Å
α	101. ± 1°
β	110±1°
γ	79±1°
об'єм лунки	1.068 Å ³
RP	4.9 %
Зважений RP	7.1 %

Приклад 8 – Розчинність поліморфних форм

Розчинність Форми 1, Форми 2 і Форми 3 визначали з допомогою ВЕРХ в симульованій кишковій рідині, що відповідає рідині натще (FaSSIF), та рідині, що відповідає стану рідини після прийому їжі (FeSSIF) при 25 °C. FaSSIF і FeSSIF отримували з порошку симуляту кишкової

- рідини, що постачається фірмою PHARES, Швейцарія. Отримували суспензії обох форм і встановлювали їх рівновагу протягом 24 годин при 25 °С. Суспензії фільтрували. Визначали значення рН отриманих насичених розчинів. Фільтрати розбавляли і аналізували з допомогою ВЕРХ з використанням стандартного неоптимізованого методу. Наведені нижче значення відображають середні показники, отримані на основі багатократних повторних вимірювань. Додатково записували спектри Рамана для відновлених твердих продуктів.

Таблиця 4

Кристалічна форма	Розчинник	Розчинність (мг/мл)	Фур'є-Раман спектр	рН насиченого розчину
Форма 2	FeSSIF	0.35	Відповідає Формі 2	5.0
Форма 1	FeSSIF	1.18	Відрізняється від Форми 1	4.9
Форма 3	FeSSIF	2.12	Відповідає Формі 3	5.0
Форма 2	FaSSIF	0.55	Відповідає Формі 2	6.1
Форма 1	FaSSIF	0.72	Відповідає Формі 1	5.7
Форма 3	FaSSIF	1.31	Відповідає Формі 3	5.4

- Результати, представлені в Таблиці 4, свідчать про те, що Форма 3 має кращі показники розчинності як в FaSSIF, так і в FeSSIF. Підвищена розчинність забезпечує більш зручне отримання лікарського засобу на основі Форми 3, і, можливо, це забезпечить більш високу біодоступність пероральних форм на основі такої сполуки.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Поліморфна форма [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтової кислоти (Сполука 1), яка **відрізняється** тим, що її спектр Фур'є-Рамана має піки 3068±2 см⁻¹, 3054±2 см⁻¹, 2976±2 см⁻¹, 1582±2 см⁻¹, 1427±2 см⁻¹, 1298±2 см⁻¹, 1213±2 см⁻¹, 1190±2 см⁻¹, 1164±2 см⁻¹, 1060±2 см⁻¹, 956±2 см⁻¹, 927±2 см⁻¹, 834±2 см⁻¹, 700±2 см⁻¹, 502±2 см⁻¹, 421±2 см⁻¹, 401±2 см⁻¹, 388±2 см⁻¹, 363±2 см⁻¹, 353±2 см⁻¹, 301±2 см⁻¹, 208±2 см⁻¹, 116±2 см⁻¹ і має PXRD модель, представлену на Фігурі 18.
2. Поліморфна форма Сполуки 1 за п. 1, яка містить не більше ніж 2 % інших форм Сполуки 1.
3. Поліморфна форма Сполуки 1 за п. 1, яка містить не більше ніж 0,1 мас. % розчинника.
4. Спосіб одержання поліморфної форми Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що:
 - а) [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту (Сполуку 1) суспендують в метилетилкетоні;
 - б) суспензію перемішують при температурі приблизно від 15 до 25 °С протягом від 15 до 30 днів; і
 - в) виділяють та висушують тверду [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;
 - г) розчиняють продукт із стадії (в) в метилетилкетоні при підвищеній температурі приблизно від 65 до 80 °С з отриманням насиченого розчину;
 - д) частково випаровують розчинник;
 - е) суміш перемішують протягом 20-36 годин для забезпечення кристалізації, і
 - г) виділяють кристалічну Сполуку 1.
5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що додатково:
 - а) отримують насичений розчин Сполуки 1 в метилетилкетоні при підвищеній температурі приблизно 65-80 °С;
 - б) вводять затравочні кристали продукту із стадії (г) за п. 3;
 - в) забезпечують умови для кристалізації; і
 - г) виділяють кристалічний продукт.
6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що стадії від (а) до (г) повторюють із використанням продукту із стадії (г) за п. 5 як затравочні кристали для стадії (а).
7. Поліморфна форма Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що використовується в медицині.
8. Поліморфна форма Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що використовується для лікування або профілактики CRTH2-опосередкованих захворювань або станів, таких як астма, загострення бронхіальної астми, хронічне обструктивне захворювання легень, алергійний риніт кон'юнктивіт, поліпи носової порожнини, атопічний дерматит, контактна

гіперчутливість (включно з контактним дерматитом), еозинофільний кашель, еозинофільний бронхіт, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний езофагіт, харчові алергії, запальні захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, мастоцитоз, кропивниця, гіпереозинофільний синдром, гіпер-IgE синдром, фіброзні захворювання, синдром Чарга-Стросса і розсіяний склероз.

9. Спосіб лікування або профілактики CRTH2-опосередкованих захворювань або станів, вибраних із групи, яка включає такі захворювання як астма, загострення бронхіальної астми, хронічне обструктивне захворювання легень, алергійний риніт кон'юнктивіт, поліпи носової порожнини, атопічний дерматит, контактна гіперчутливість (включно з контактним дерматитом), еозинофільний кашель, еозинофільний бронхіт, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний езофагіт, харчові алергії, запальні захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, мастоцитоз, кропивниця, гіпереозинофільний синдром, гіпер-IgE синдром, фіброзні захворювання, синдром Чарга-Стросса і розсіяний склероз, який **відрізняється** тим, що пацієнту, який потребує такого лікування, призначають ефективну кількість поліморфної форми Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-3.

10. Застосування поліморфної форми Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-3 для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики CRTH2-опосередкованих захворювань або станів, вибраних із групи, яка включає такі захворювання як астма, загострення бронхіальної астми, хронічне обструктивне захворювання легень, алергійний риніт кон'юнктивіт, поліпи носової порожнини, атопічний дерматит, контактна гіперчутливість (включно з контактним дерматитом), еозинофільний кашель, еозинофільний бронхіт, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний езофагіт, харчові алергії, запальні захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, мастоцитоз, кропивниця, гіпереозинофільний синдром, гіпер-IgE синдром, фіброзні захворювання, синдром Чарга-Стросса і розсіяний склероз.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 яка **відрізняється** тим, що використовується у лікуванні інфекції, наприклад бактеріальної, вірусної або грибкової.

12. Спосіб лікування бактеріальної, вірусної або грибкової інфекції, який **відрізняється** тим, що пацієнту, який потребує такого лікування, призначають ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-3.

13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, наприклад бактеріальної, вірусної або грибкової інфекції.

14. Фармацевтична або ветеринарна композиція, яка містить поліморфну форму Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-3 разом з фармацевтично або ветеринарно прийнятним наповнювачем.

15. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що містить один або більше додаткових активних агентів, що використовуються для лікування захворювань і станів, опосередковуваних PGD₂ або іншими агоністами CRTH2-рецептора.

16. Композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що як додатковий активний агент вона містить агент, вибраний із групи, яка включає:

інші антагоністи CRTH2-рецептора, суплатаст тозилату та подібні сполуки;

β₂-агоністи адренорецептора, такі як метапротенерол, ізопротенерол, ізопреналін, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, індакатерол, тербуталін, орципреналін, бітолтерол мезилат і пірбутерол або метилксантини, такі як теофілін і амінофілін, стабілізатори мастоцитів, такі як хромглікат натрію або антагоністи мускаринового рецептора, такі як тіотропій;

антигістаміни, наприклад антагоністи гістамінового H₁-рецептора, такі як лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, астемізол, азеластин і хлорфенірамін або H₄-рецептора антагоністи;

α₁- і α₂-агоністи адренорецептора, такі як пропілгекседрин фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, нафазоліну гідрохлорид, оксиметазоліну гідрохлорид, тетрагідрозоліну гідрохлорид, ксилметазоліну гідрохлорид і етилнорепірефрину гідолхлорид;

модулятори функції хемокінового рецептора, наприклад CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 і CCR11 (для C-C сімейства) або CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 і CXCR5 (для C-X-C сімейства) і CX₃CR1 для C-X₃-C сімейства;

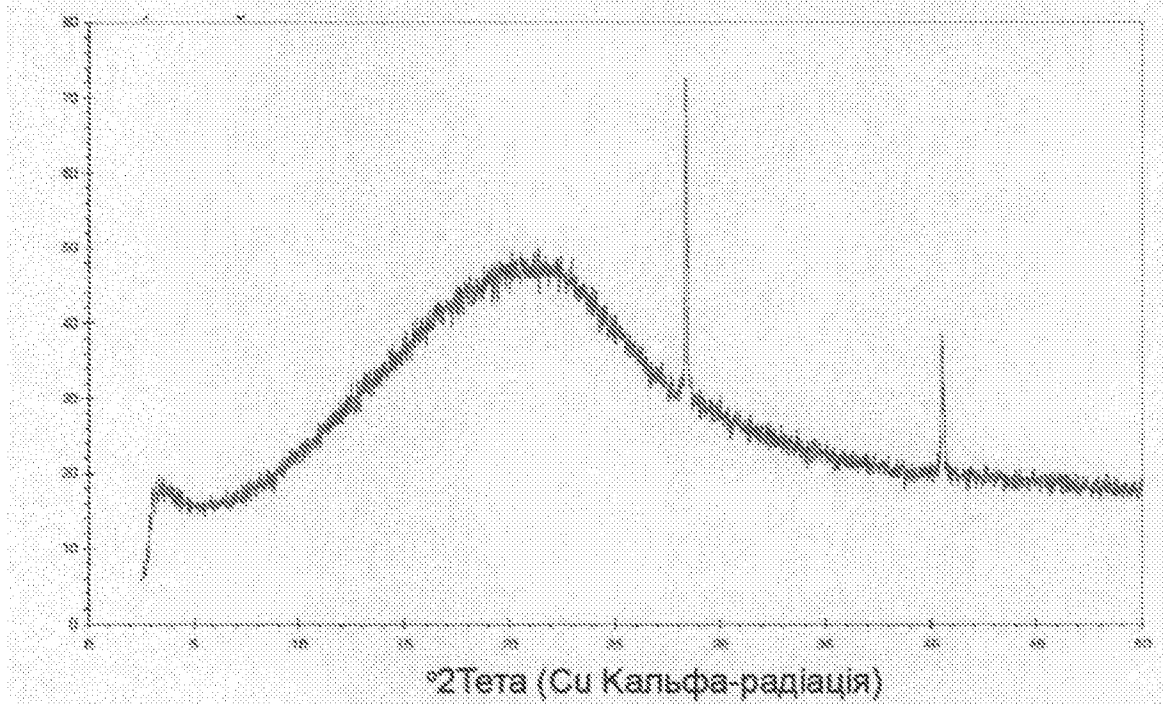
антагоністи лейкотриєну, такі як монтелукаст, пранлукаст і зафірлукаст;

інгібітори біосинтезу лейкотриєну, такі як інгібітори 5-ліпоксигенази або інгібітори 5-ліпоксигеназаактивуючого протеїну (FLAP), такі як зилейтон, АВТ-761, фенлейтон, тепоксалін, Abbott-79175, N-(5-заміщений)-тіофен-2-алкілсульфонаміди, 2,6-ди-трет-бутилфенолгідразони, метокситетрагідропірани, такі як ZD2138, SB-210661, піридинілзаміщені-2-ціанонафталінові сполуки, такі як L-739010, 2-ціанохінолінові сполуки, такі як L-746,530, індол і хінолінові сполуки, такі як МК-591, МК-886 і BAY x 1005;

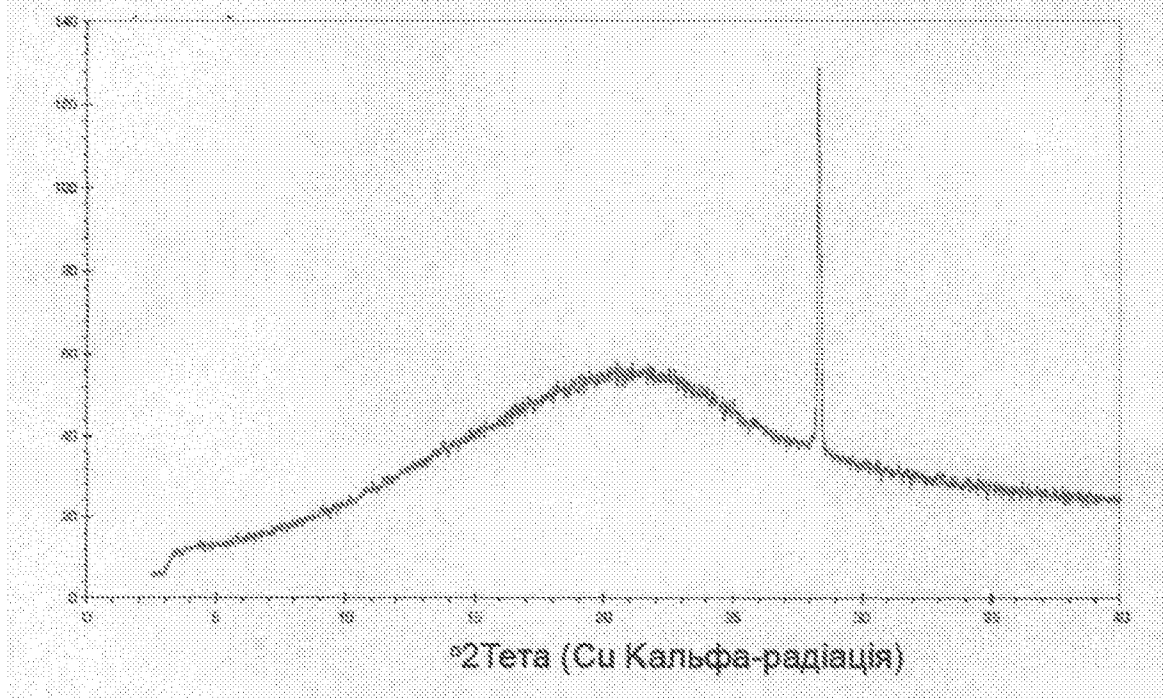
інгібітори фосфодіестерази, включно з інгібіторами PDE4, такі як рофлуміласт;

- засоби на основі анти-IgE антитіл, такі як омалізумаб;
 протиінфекційні засоби, такі як фусидова кислота (зокрема для лікування atopічного дерматиту);
 протигрибкові засоби, такі як клотримазол (зокрема для лікування atopічного дерматиту);
- 5 імуносупресанти, такі як такролімус і, зокрема, пімекролімус у випадку запального захворювання шкіри або, як альтернатива, FK-506, рапаміцин, циклоспорин, азатіоприн або метотрексат;
 імунотерапевтичні агенти, включно з алергійними імунотерапевтичними агентами, такими як Гразакс;
- 10 кортикостероїди, такі як преднізон, преднізолон, флунізолід, триамцинолону ацетонід, беклометазону дипропінат, будезонід, лікарські засоби на основі флутиказону пропінату, мометазону фуруату і флутиказону фуруату, які виступають промоутерами відповіді Th1-цитокіну, такі як інтерферони, фактор некрозу пухлини (TNF) або гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор;
- 15 інші антагоністи PGD₂ до інших рецепторів, такі як DP-антагоністи;
 засоби, що модулюють продукцію цитокіну, такі як інгібітори of TNF α -конвертуючого ензиму (TACE) анти-TNF моноклональні антитіла, молекули імуноглобуліну TNF-рецептора, інгібітори інших TNF ізоформ, неселективні COX-1/COX-2 інгібітори, такі як піроксикам, диклофенак, пропіонові кислоти, такі як напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен,
- 20 фенамати, такі як мефенамінова кислота, індометацин, суліндак і апазон, піразолони, такі як фенілбутазон, саліцилати, такі як аспірин; COX-2 інгібітори, такі як мелоксикам, целекоксиб, фомекоксиб, валдекоксиб і еторикоксиб, низькодозовий метотрексат, лефуномід, цикленозид, нідроксихлорохін, d-пеніциламін, ауранофін або препарати золота для парентерального або перорального призначення;
- 25 лікарські засоби, що модулюють активність Th2-цитокінів IL-4 і IL-5, такі як блокуючі моноклональні антитіла та розчинні рецептори Th2-цитокінів;
 PPAR- γ агоністи, такі як розиглітазон; або з
 антитілами проти RSV, такими як Synagis (палівізумаб), і агентами, що можуть використовуватися для лікування риновірусної інфекції у майбутньому, наприклад інтерферон-
- 30 альфа, інтерферон-бета або інші інтерферони.
17. Композиція за п. 16, яка **відрізняється** тим, що додатковим активним агентом є монтелукаст.
18. Спосіб одержання фармацевтичної або ветеринарної композиції за будь-яким з пп. 14-17, який **відрізняється** тим, що поліморфну форму за будь-яким з пп. 1-3 поєднують із
- 35 фармацевтично або ветеринарно прийнятним наповнювачем.
19. Продукт, що містить поліморфну форму Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-3 і один або більше агентів за п. 16, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування захворювання або стану, що опосередковується дією PGD₂ на CRTH2-рецептор.
- 40 20. Застосування за п. 10 або п. 13, яке **відрізняється** тим, що агент також включає додатковий активний агент, що застосовується для лікування захворювань і станів, які опосередковуються PGD₂ або іншими агоністами CRTH2- і/або DP-рецептора.
21. Застосування за п. 20, яке **відрізняється** тим, що додатковим активним агентом є один із агентів за п. 16.
- 45 22. Лікарський набір для лікування захворювання або стану, що опосередковується дією PGD₂ на CRTH2-рецептор, який містить:
 (а) перший контейнер, що містить Поліморфну форму Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-3; і
 (б) другий контейнер, що містить додатковий агент, що застосовується для лікування захворювань або станів, які опосередковуються PGD₂ або іншими агоністами CRTH2, який
- 50 **відрізняється** тим, що такий додатковий агент вибраний із агентів за п. 16.

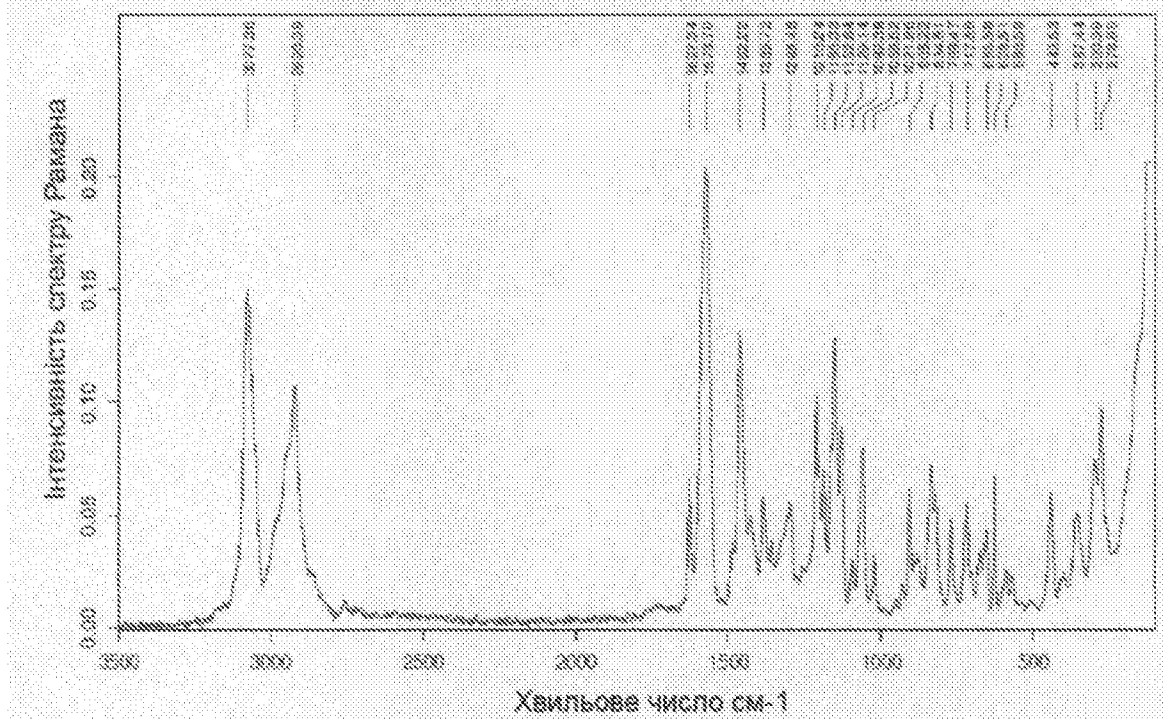
Фігура 1



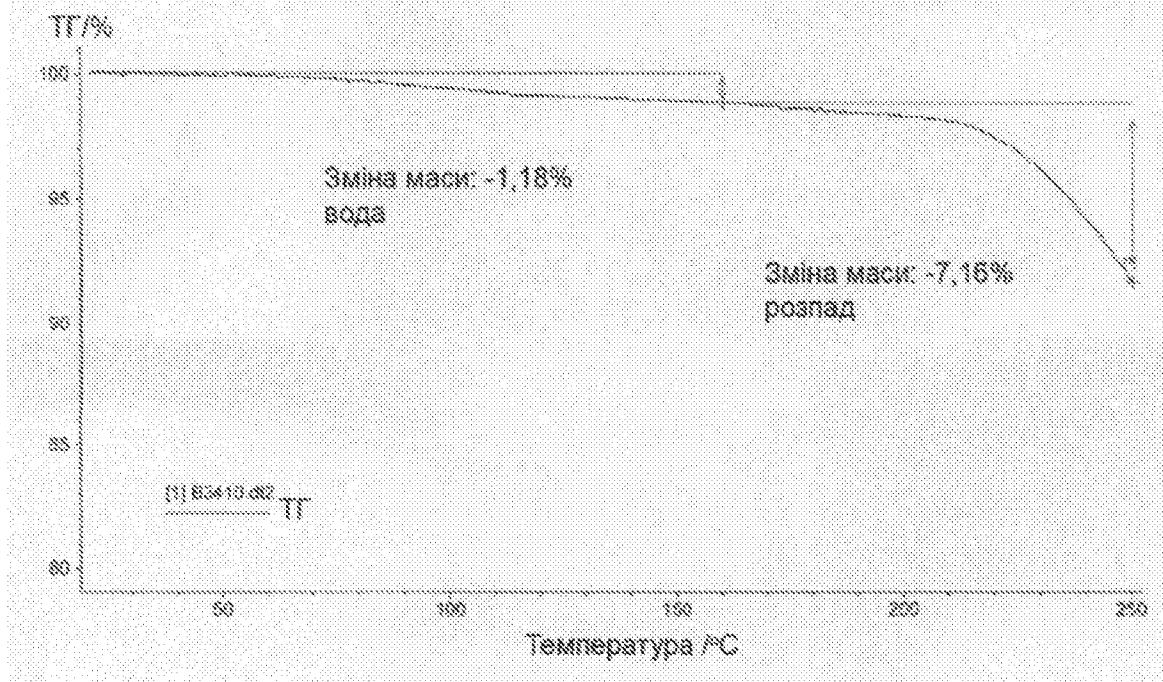
Фігура 2

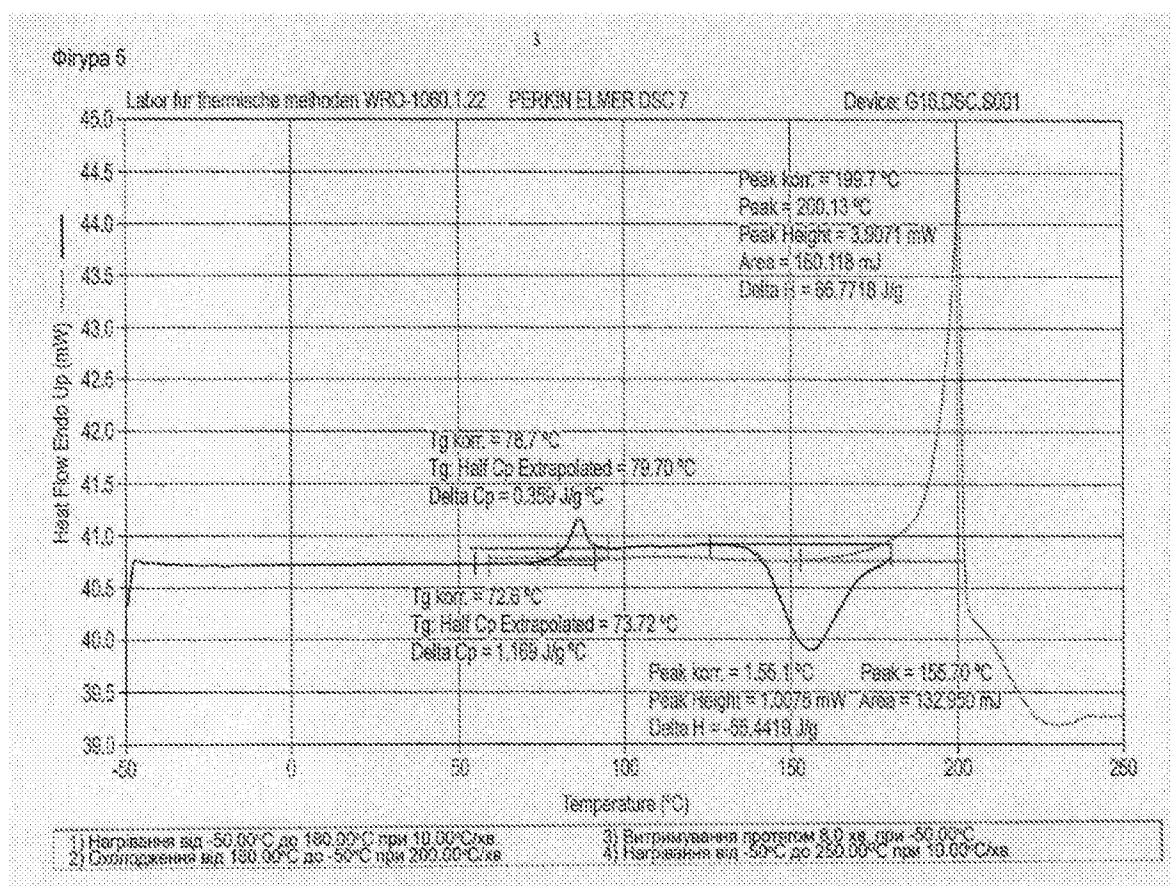


Фігура 3

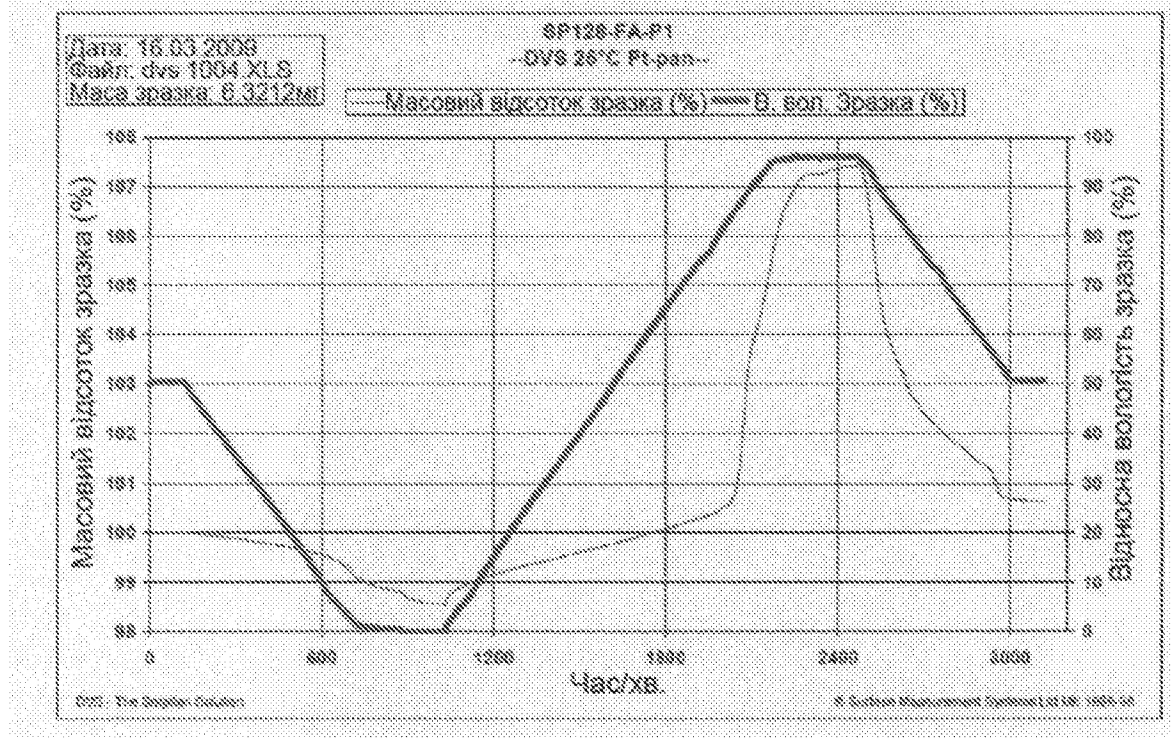


Фігура 4

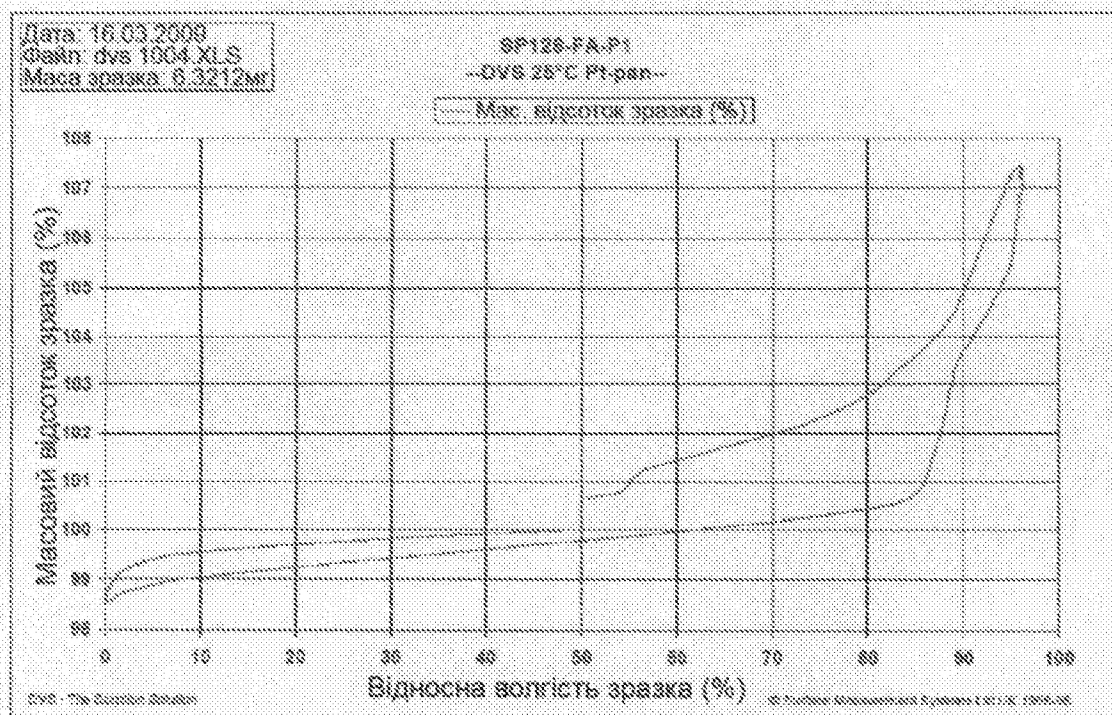




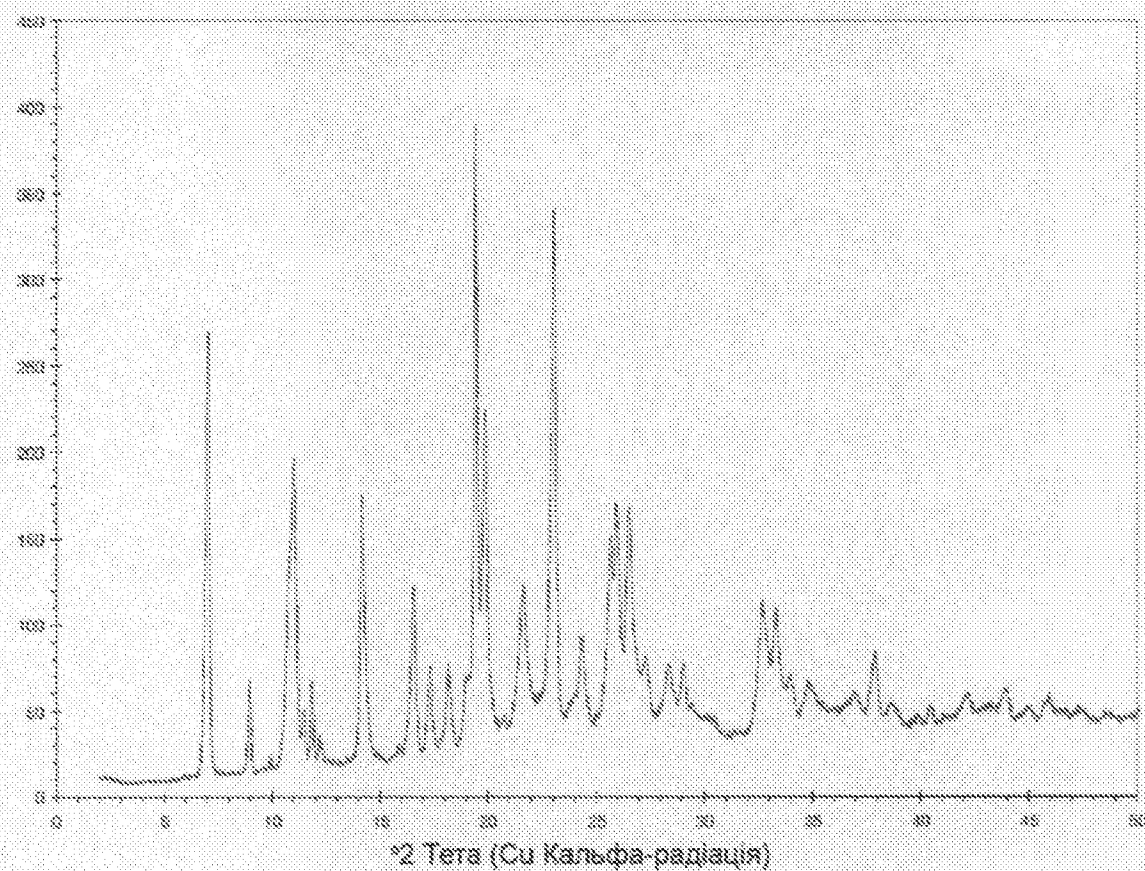
Фігура 6

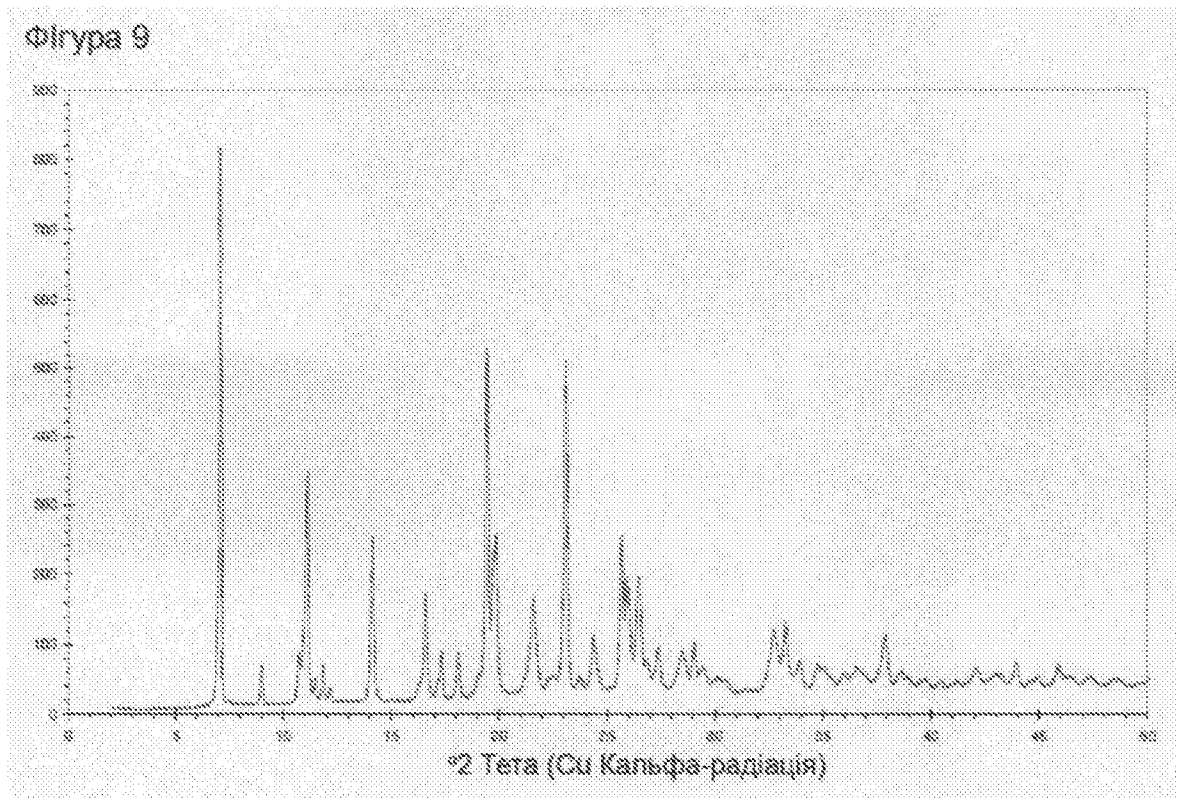


Фігура 7

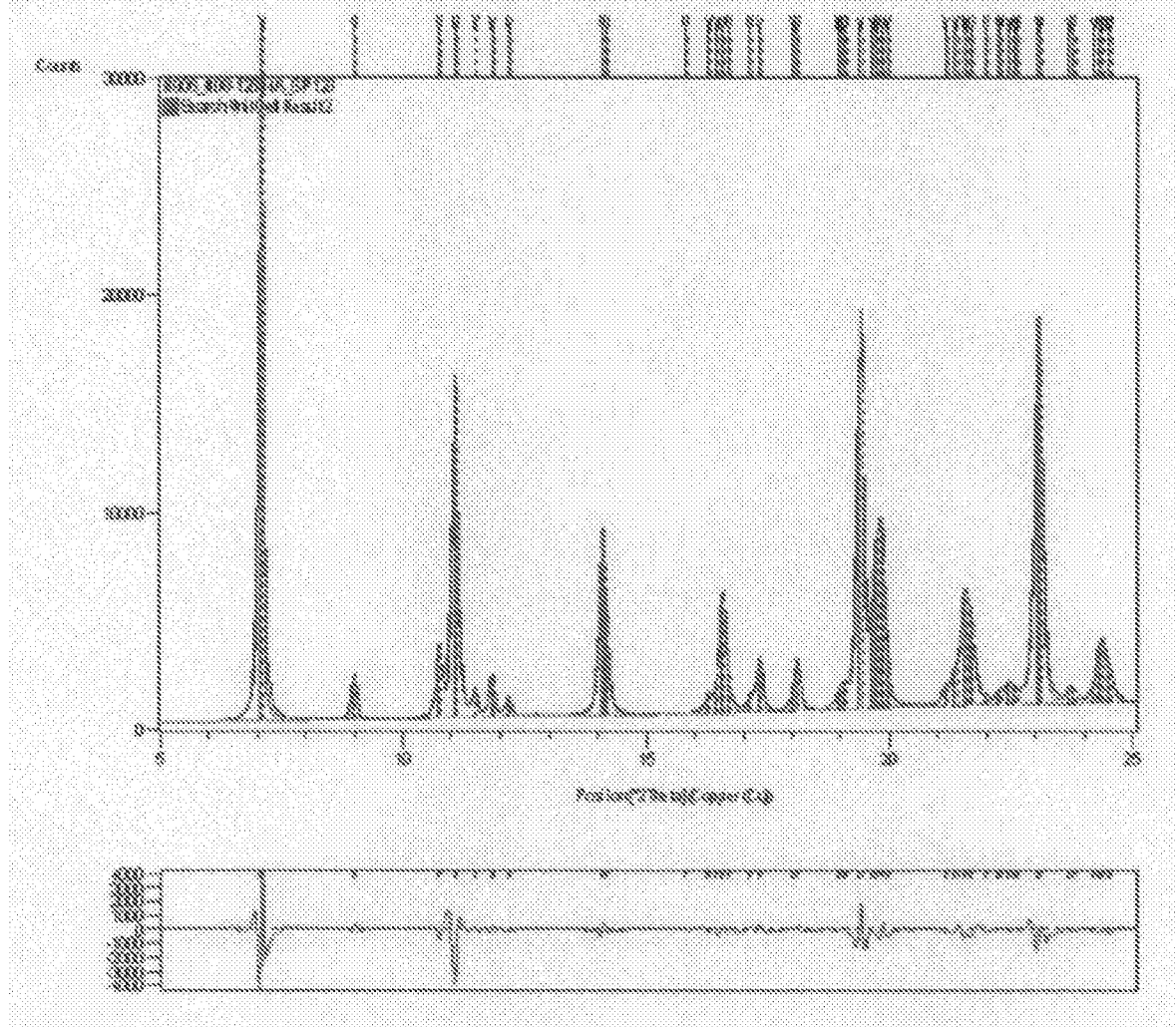


Фігура 8

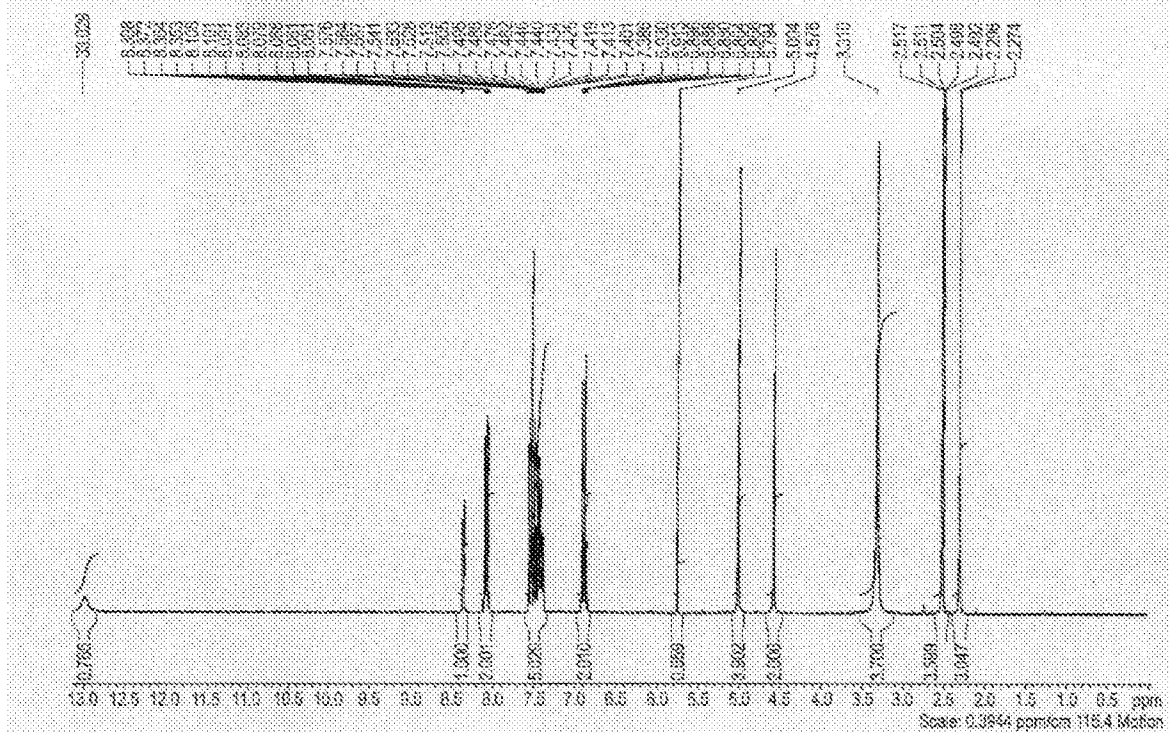




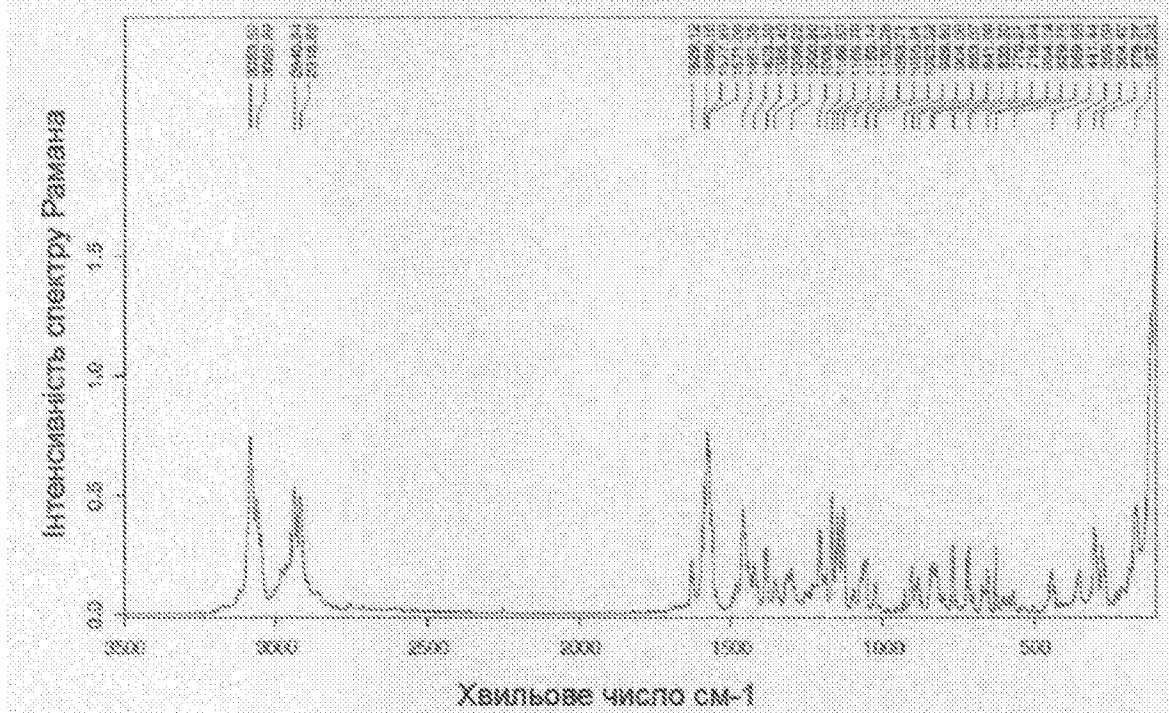
Фігура 10



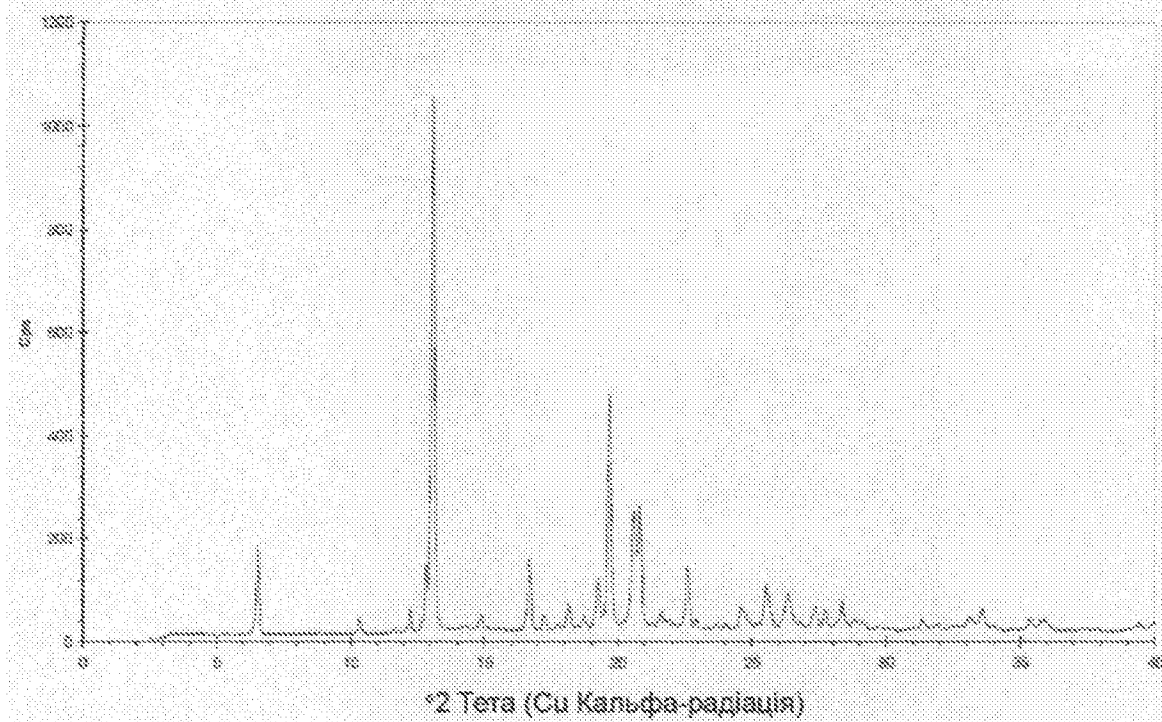
airys 11



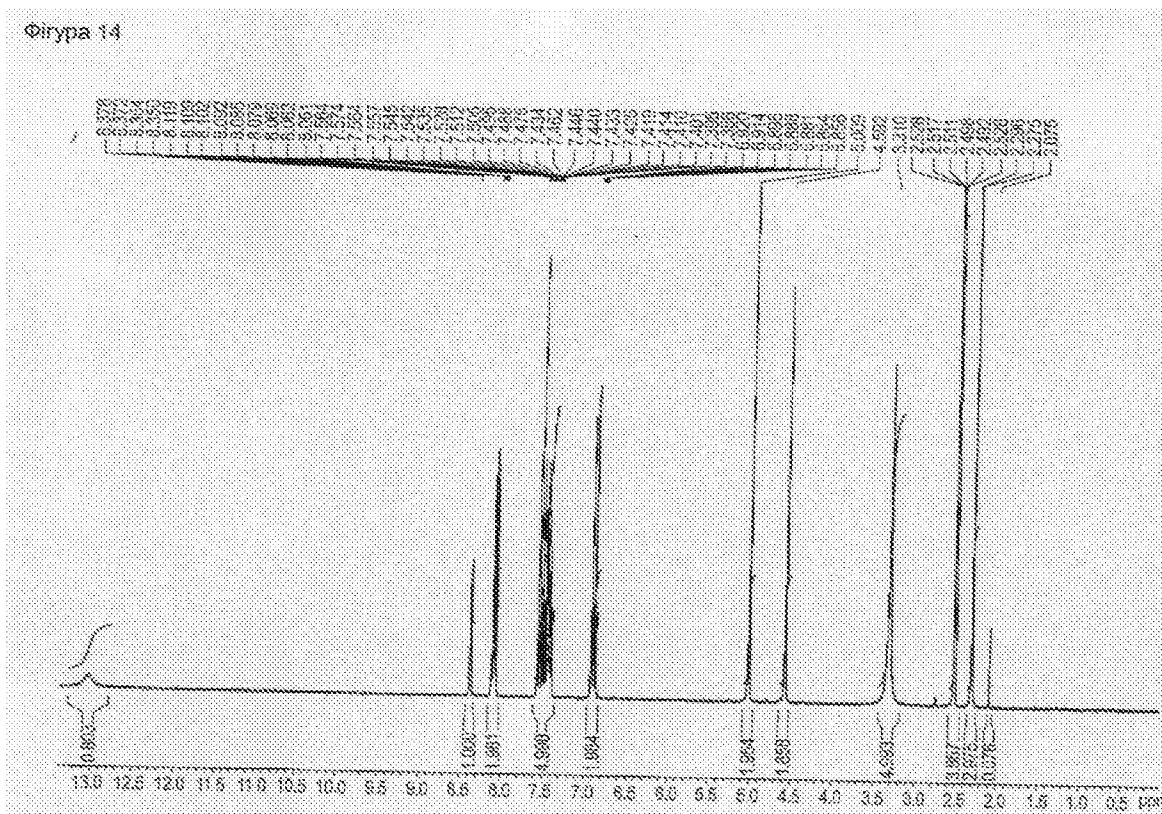
01/09/12



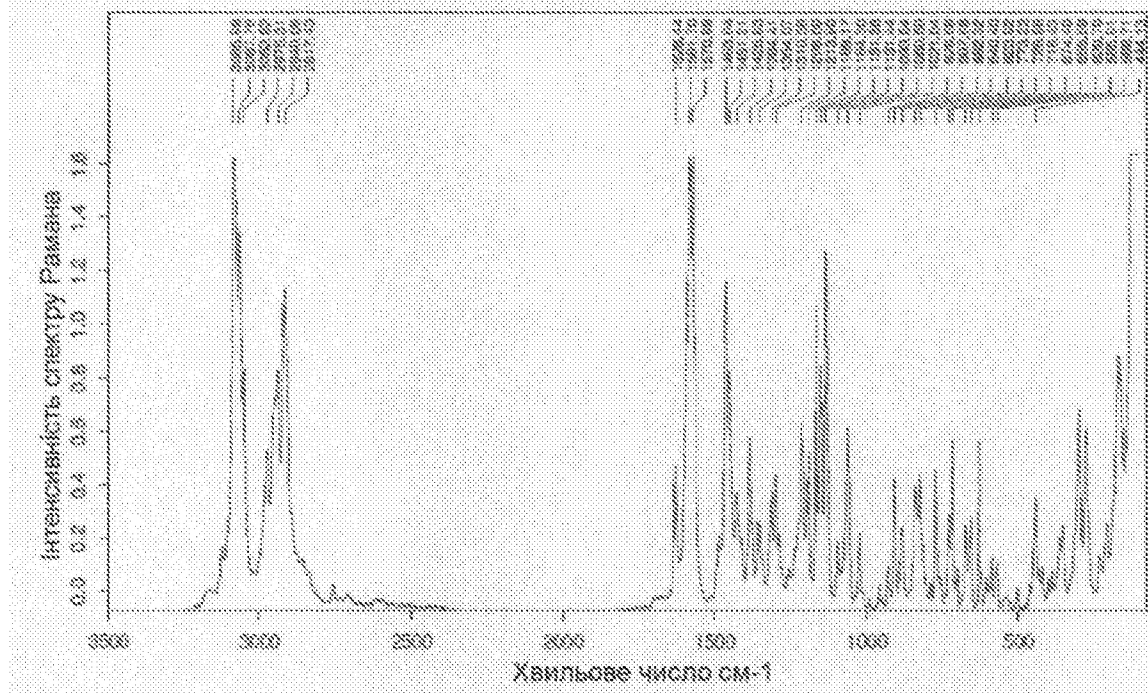
Фігура 13



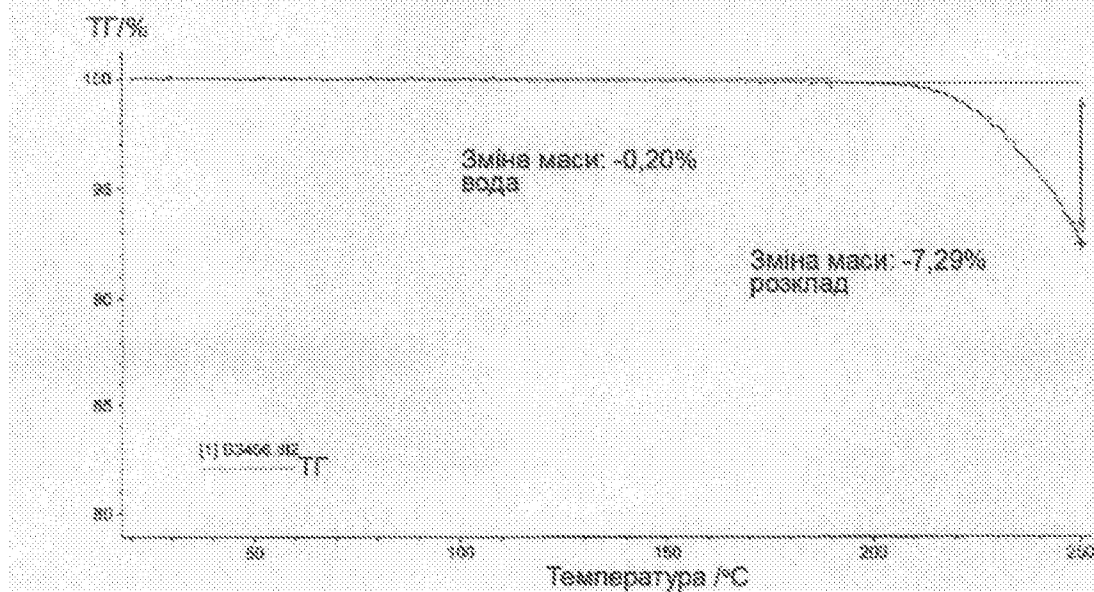
Фігура 14



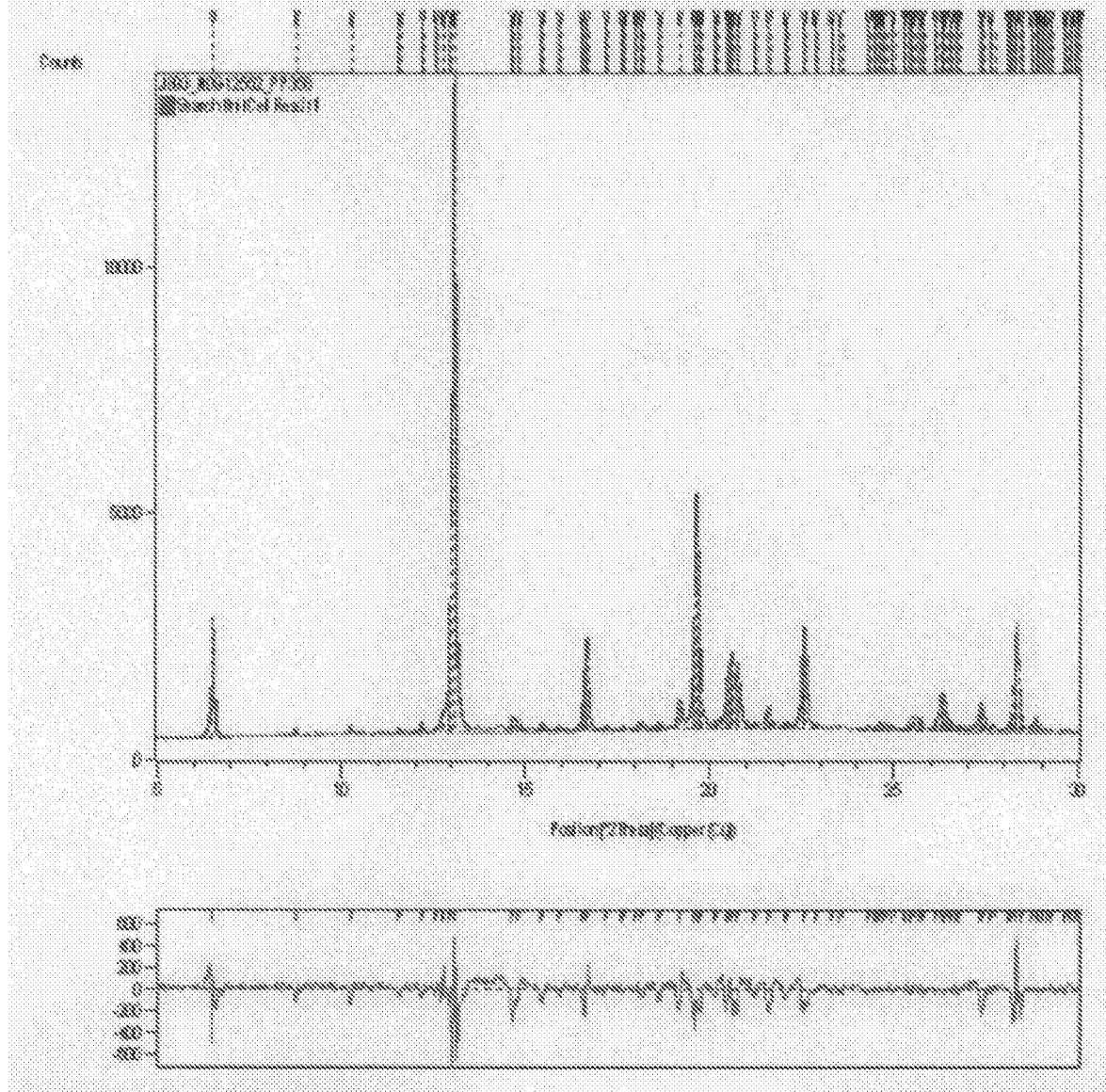
Фігура 15



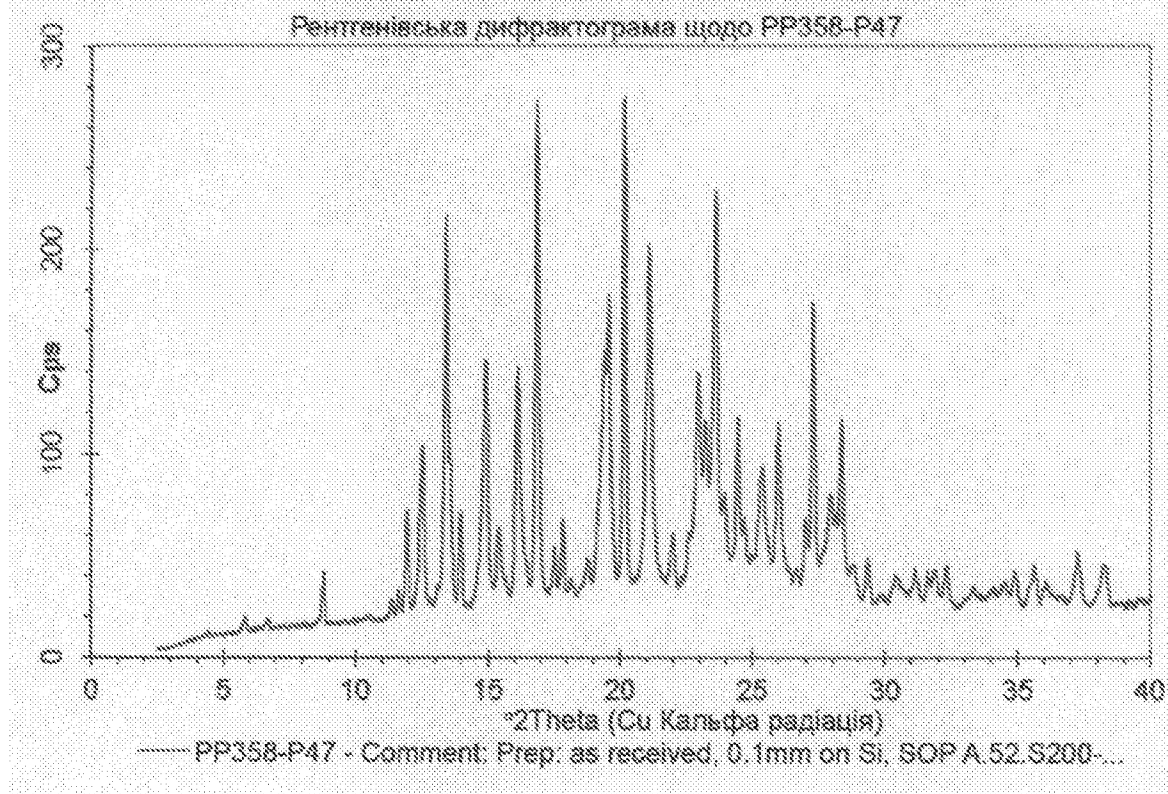
Фігура 16



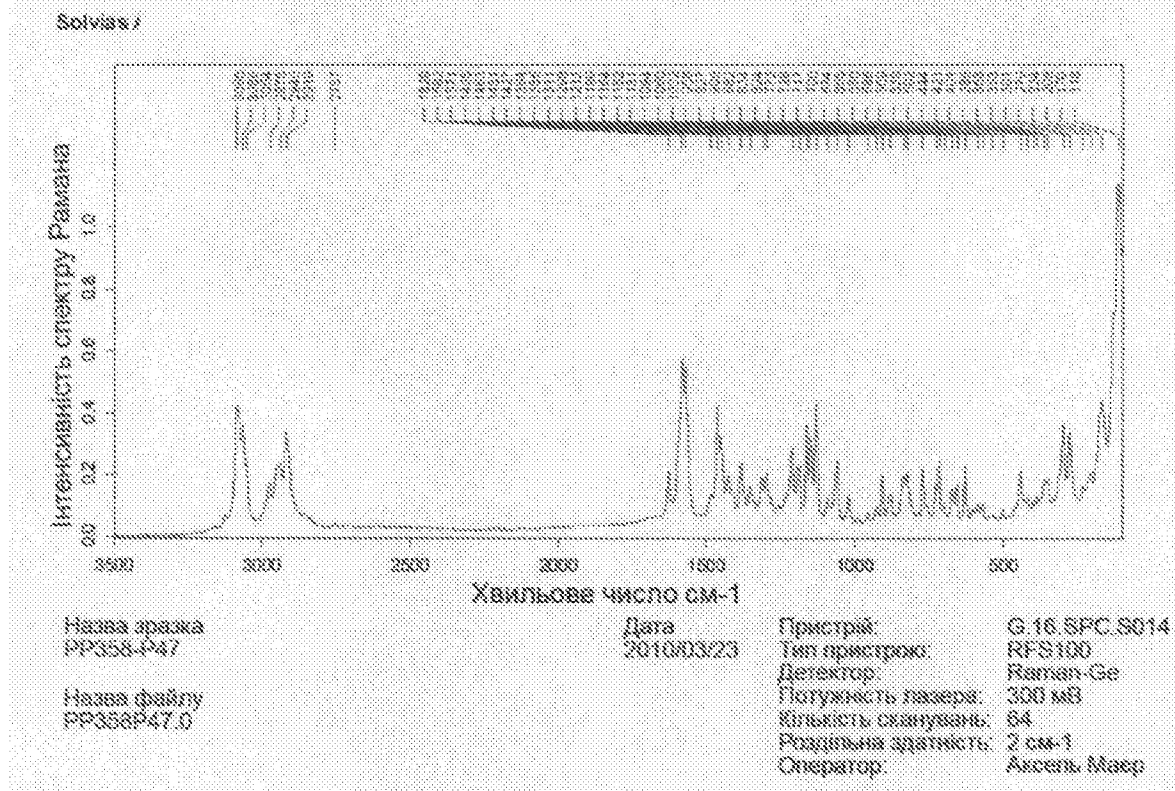
Φίγυρα 17



Фігура 18



Фігура 19



Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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