

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2018-466

(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:
Ludmila Hejtmánková, Brloh, CZ
Aleš Halama, Pardubice, Trnová, 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 a způsob jejich
přípravy**

(57) Anotace:
Popisují se pevné formy ozanimodu s kyselinami,
zejména s kyselinou citrónovou, kyselinou
fumarovou, kyselinou šťávelovou, kyselinou
octovou, kyselinou benzoovou, kyselinou L-
jablečnou, kyselinou bromovodíkovou a kyselinou
fosforečnou, způsob jejich přípravy, jejich
farmaceutické použití a farmaceutický přípravek je
obsahující.

Pevné formy ozanimodu a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

5

Vynález se týká pevných forem ozanimodu, způsobu jejich přípravy a použití v lékové formě.

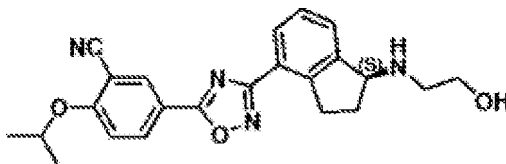
Dosavadní stav techniky

10

Ozanimod, chemicky 5-(3-{{(1S)-1-[(2-Hydroxyethyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl}}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-isopropoxybenzonitril vzorce (1), je orálně podávaný agonista sfingosin-1-fosfátových receptorů S1P1 a S1P5, patří do skupiny imunoterapeutických látek a je testován pro léčbu roztroušené sklerózy a ulcerativní kolitidy.

15

Molekula ozanimodu vzorce (1) byla poprvé popsána v mezinárodní patentové přihlášce WO 2009151529.



20

vzorec (1)

Chemická syntéza ozanimodu byla poprvé popsána v patentové přihlášce WO2011060392 a následně v patentových přihláškách WO 2015066515 a WO 2016164180. Popsaná syntéza vede z komerčně dostupných surovin ve čtyřech stupních k hydrochloridu ozanimodu, který se působením báze převádí v posledním stupni na volnou bázi ozanimodu.

25

Pevné krystalické formy ozanimodu byly popsány ve WO2017215617, WO2018033149, WO 2018050091 a WO 2018049632. Jedná se o pevné formy ozanimodu volné báze a hydrochloridu ozanimodu, včetně jejich solvátů. 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.

30

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, čistota a biodostupnost.

40

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou pevné formy ozanimodu s anorganickými (mimo HCl) nebo karboxylovými kyselinami, zejména soli s anorganickými kyselinami (mimo HCl), soli s vícesytnými karboxylovými kyselinami, a solváty a kokrystaly s jednosytnými karboxylovými kyselinami. Tyto formy se vyznačují vysokou čistotou – HPLC čistota vstupní báze ozanimodu byla 99,5 %, a všechny připravené pevné formy tuto čistotu zvýšily při izolaci bez dalšího přečištění. Pevné formy odvozené od ozanimodu, zejména pak ty krystalické s vysokou čistotou, mají mimořádný technický i ekonomický význam, neboť umožňují získat substanci vhodnou pro farmaceutické účely.

50

Anorganické a karboxylové kyseliny jsou zejména vybrány ze skupiny zahrnující kyselinu bromovodíkovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu citronovou, kyselinu fumarovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu jablečnou, kyselinu octovou, kyselinu benzoovou.

5 Termín „pevná forma ozanimodu s anorganickou nebo vícesytnou karboxylovou kyselinou“ znamená v kontextu tohoto vynálezu zejména sůl v pevné formě. S výhodou jsou ozanimod s kyselinou v molárním poměru 1:1 až 3:1, ve zvláště výhodném provedení jsou upřednostňovány molární poměry 1:1 nebo 2:1.

10 Pevné formy ozanimodu s anorganickou nebo vícesytnou karboxylovou kyselinou mohou být připraveny v odpovídajících poměrech a výtěžcích s vysokou chemickou čistotou v krystalické formě, amorfni formě nebo ve směsi krystalické a amorfni pevné formy. S výhodou jsou pevné formy ozanimodu s anorganickou nebo vícesytnou karboxylovou kyselinou v krystalické formě.
15 Připravené pevné formy ozanimodu s anorganickou nebo vícesytnou karboxylovou kyselinou mohou mít různé vnitřní uspořádání (polymorfismus) s odlišnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi v závislosti na podmínkách jejich přípravy. Vynález se vztahuje jak k jednotlivým krystalickým či amorfni formám, tak k jejich směsím.

20 V jednom výhodném provedení vynálezu je vícesytnou karboxylovou kyselinou kyselina citrónová, s výhodou je pevná forma v krystalické formě. Ve zvláště výhodném provedení obsahuje pevná forma ozanimod a kyselinu citrónovou v poměru 1:1. V nejvýhodnějším provedení se jedná o pevnou formu ozanimodu s kyselinou citrónovou vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 4,57; 12,49; 16,22;
25 21,21; $25,20 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 13,75; 14,52; 23,20; $29,45 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Úplný seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro pevnou formu ozanimodu s kyselinou citrónovou je uveden v Tabulce 1 v příkladu 1.

30 V jiném výhodném provedení vynálezu je vícesytnou karboxylovou kyselinou kyselina fumarová, s výhodou je pevná forma v krystalické formě. Ve zvláště výhodném provedení obsahuje pevná forma ozanimod a kyselinu fumarovou v poměru 1:1. V nejvýhodnějším provedení se jedná o pevnou formu ozanimodu s kyselinou fumarovou vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ 3,89; 7,83; 13,27;
35 16,90; 20,02; $24,52 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 13,75; 18,16; $25,59 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Úplný seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro pevnou formu ozanimodu s kyselinou fumarovou je uveden v Tabulce 2 v příkladu 2.

40 V jiném výhodném provedení vynálezu je vícesytnou karboxylovou kyselinou kyselina šťavelová, s výhodou je pevná forma v krystalické formě.

Ve zvláště výhodném provedení obsahuje pevná forma ozanimod a kyselinu šťavelovou v poměru 1:1. V nejvýhodnějším provedení se jedná o pevnou formu ozanimodu s kyselinou
45 šťavelovou vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 3,19; 11,04; 12,73; 17,12; 24,60; $26,32 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 13,19; $13,95 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Úplný seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro pevnou formu ozanimodu s kyselinou šťavelovou je uveden v Tabulce 3 v příkladu 3.

50 V jiném zvláště výhodném provedení vynálezu obsahuje pevná forma ozanimod a kyselinu šťavelovou v poměru 2:1. V nejvýhodnějším provedení se jedná o pevnou formu ozanimodu s kyselinou šťavelovou vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím
55 záření $\text{CuK}\alpha$: 6,16; 9,80; 11,97; 15,91; $24,45 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 3,25; 12,38; 14,53; $23,70 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Úplný

seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro pevnou formu ozanimodu s kyselinou šťavelovou je uveden v Tabulce 4 v příkladu 4.

5 V jiném výhodném provedení vynálezu je vícesytnou karboxylovou kyselinou kyselina L-jablečná, s výhodou je pevná forma v krystalické formě. Ve zvláště výhodném provedení obsahuje pevná forma ozanimod a kyselinu L-jablečnou v poměru 1:1. V nejvýhodnějším provedení se jedná o pevnou formu ozanimodu s kyselinou L-jablečnou vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 3,61; 11,95; 14,67; 22,13; 25,85 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím
10 záření $\text{CuK}\alpha$: 7,29; 13,25 \pm 0,2° 2-theta. Úplný seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro pevnou formu ozanimodu s kyselinou L-jablečnou je uveden v Tabulce 7 v příkladu 7.

V jiném výhodném provedení vynálezu je anorganickou kyselinou kyselina bromovodíková, s výhodou je pevná forma v krystalické formě. Ve zvláště výhodném provedení obsahuje pevná
15 forma ozanimod a kyselinu bromovodíkovou v poměru 1:1. V nejvýhodnějším provedení se jedná o pevnou formu ozanimodu s kyselinou bromovodíkovou vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 4,04; 12,23; 13,71; 19,60; 24,53 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 12,46; 19,60; 22,82; 26,82 \pm 0,2° 2-theta. Úplný seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro
20 pevnou formu ozanimodu s kyselinou bromovodíkovou je uveden v Tabulce 8 v příkladu 8.

V jiném výhodném provedení vynálezu je anorganickou kyselinou kyselina fosforečná, s výhodou je pevná forma v krystalické formě. Ve zvláště výhodném provedení obsahuje pevná
25 forma ozanimod a kyselinu fosforečnou v poměru 1:1. V nejvýhodnějším provedení se jedná o pevnou formu ozanimodu s kyselinou fosforečnou vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 3,52; 11,39; 17,72; 21,33 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 3,82; 5,71 \pm 0,2° 2-theta. Úplný seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro pevnou formu ozanimodu s kyselinou fosforečnou je uveden v Tabulce 9 v příkladu 9.

30 Termín „pevná forma ozanimodu s jednosytnou karboxylovou kyselinou“ znamená v kontextu tohoto vynálezu zejména solvát nebo ko-krystal v pevné formě. S výhodou jsou ozanimod s kyselinou v molárním poměru 1:1 až 3:1, ve zvláště výhodném provedení jsou upřednostňovány molární poměry 1:1 nebo 2:1.

35 Pevné formy solvátů a ko-krystalů ozanimodu mohou být připraveny v odpovídajících poměrech a výtěžcích s vysokou chemickou čistotou v krystalické formě, amorfni formě nebo ve směsi krystalické a amorfni pevné formy. S výhodou jsou pevné formy solvátů nebo ko-krystalů ozanimodu v krystalické formě.

40 Přípravené pevné formy solvátů nebo ko-krystalů ozanimodu mohou mít různé vnitřní uspořádání (polymorfismus) s odlišnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi v závislosti na podmínkách jejich přípravy. Vynález se vztahuje jak k jednotlivým krystalickým či amorfni formám, tak k jejich směsím.

45 V jednom výhodném provedení vynálezu je jednosytnou karboxylovou kyselinou kyselina octová, s výhodou je pevná forma v krystalické formě. Ve zvláště výhodném provedení obsahuje pevná forma bázi ozanimodu a kyselinu octovou v poměru 2:1. V nejvýhodnějším provedení se jedná o pevnou formu báze ozanimodu s kyselinou octovou vykazující charakteristické reflexe v
50 RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 8,18; 11,66; 13,37; 20,08; 26,52 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 14,53; 18,95; 24,91 \pm 0,2° 2-theta. Úplný seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro pevnou formu báze ozanimodu s kyselinou octovou je uveden v Tabulce 5 v příkladu 5.

55 V jiném výhodném provedení vynálezu je jednosytnou karboxylovou kyselinou kyselina

benzoová, s výhodou je pevná forma v krystalické formě. Ve zvláště výhodném provedení obsahuje pevná forma bázi ozanimodu a kyselinu benzoovou v poměru 1:1. V nejméně výhodném provedení se jedná o pevnou formu báze ozanimodu s kyselinou benzoovou vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 8,60; 11,46; 16,24; 20,91; 25,51 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 9,47; 14,20; 21,72; 29,78 \pm 0,2° 2-theta. Úplný seznam reflexí v RTG práškovém záznamu pro pevnou formu báze ozanimodu s kyselinou benzoovou je uveden v Tabulce 6 v příkladu 6.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy pevných forem ozanimodu s anorganickou nebo karboxylovou kyselinou, který zahrnuje alespoň následující kroky:

- a) rozpuštění nebo suspendace ozanimodu a anorganické nebo karboxylové kyseliny v rozpouštědle, a
- b) odstranění rozpouštědla za vzniku pevné formy.

Výhodněji zahrnuje způsob přípravy pevných forem ozanimodu s anorganickou nebo karboxylovou kyselinou následující kroky:

- a1) rozpuštění ozanimodu v rozpouštědle,
- a2) smíchání s roztokem organické nebo anorganické kyseliny a
- b) odstranění rozpouštědla za vzniku pevné formy, s výhodou filtrací.

Výhodné provedení způsobu přípravy vede spolehlivěji k přípravě dobře stechiometricky definovaných, často krystalických, pevných forem.

Molární poměr ozanimodu a anorganické nebo karboxylové kyseliny je s výhodou 3:1 až 1:3.

Ve výhodném provedení se roztok nebo suspenze z kroku a), resp. a2), míchá po dobu 1 až 24 hodin, a to při teplotě od -30 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodněji při teplotě 0 až 130 °C a nejméně výhodněji při teplotě 20 až 80 °C.

Vzniklý roztok se následně ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 40 °C, s výhodou na teplotu v rozmezí 0 až 20 °C, nebo na teplotu v rozmezí 5 °C až 10 °C, nebo na teplotu v rozmezí 10 °C až 25 °C, a poté se odstraní rozpouštědlo (krok b)).

Jako rozpouštědlo lze s výhodou použít alkoholy, výhodně methanol, ethanol nebo 2-propanol; ketony, výhodně aceton nebo butanon; estery, výhodně ethylacetát; ethery, výhodně tetrahydrofuran; aromatické uhlovodíky, výhodně toluen nebo anisol; acetonitril; vodu; nebo jejich vzájemné směsi.

Ve zvláště výhodném provedení je rozpouštědlem alkohol, keton, ether nebo ester s alifatickým nebo cyklickým řetězcem C₁ až C₄. Zvláště výhodně pak methanol, aceton, tetrahydrofuran, ethylacetát nebo jejich směsi.

Odstranění rozpouštědla v kroku b) se s výhodou provede při teplotě v rozmezí -10 °C až 30 °C. Odstranění rozpouštědla se provádí zejména filtrací, nebo zahuštěním roztoku nebo suspenze a následnou filtrací, nebo přidávkem dalšího rozpouštědla působícího jako antisolvent a odstraněním rozpouštědla, s výhodou filtrací.

Jako antisolvent lze s výhodou použít nepolární rozpouštědlo s Indexem polarity dle Snydera (*Modern Methods of Pharmaceutical Analysis*, Second Edition, Volume 2, Roger E. Schirmer,

CRC Press, 1990.) méně než 4,0; mezi taková rozpouštědla spadají například alifatické a cyklické uhlovodíky C6-C10, aromatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery.

Výraz „krystalická forma ozanimodu“ znamená v kontextu tohoto vynálezu krystalickou pevnou formu ozanimodu volné báze s jednosytnou karboxylovou kyselinou nebo krystalickou pevnou formu, s výhodou sůl, ozanimodu s vícesytnou karboxylovou kyselinou nebo anorganickou kyselinou. Pevná forma může být hydratovaná nebo solvatovaná. Termín „solvát ozanimodu“ označuje krystalickou látku, která kromě ozanimodu obsahuje také molekuly rozpouštědla a/nebo jednosytné karboxylové kyseliny (například ve stechiometrickém poměru 2:1, 1:1 nebo 1:2).

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 směrnicemi 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). Proto jsou pevné formy podle předkládaného vynálezu velmi vhodné pro použití do finální farmaceutické formy, neboť jsou ekonomicky výhodným způsobem získávány ve velmi chemicky čisté formě.

Dalším předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující pevnou formu ozanimodu s organickou nebo anorganickou kyselinou podle předloženého vynálezu a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient. Obsah účinné látky ve farmaceutické kompozici činí 0,1 až 2 mg v jednotkové dávce, s výhodou jde o množství odpovídající 0,5 až 1,0 mg samotného ozanimodu (volné báze).

Ozanimod působí jako imunomodulační látka a ve fázi klinických testů je jeho použití v léčbě roztroušené sklerózy a ulcerativní kolitidy. Předmětem vynálezu jsou proto také shora uvedené pevné formy ozanimodu s anorganickými nebo karboxylovými kyselinami pro použití jako léčiva, s výhodou pro léčbu roztroušené sklerózy a ulcerativní kolitidy.

Předkládaný vynález dále poskytuje farmaceutický přípravek obsahující alespoň jednu pevnou formu ozanimodu s anorganickou nebo karboxylovou 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

Obr. 1: XRPD záznam pevné formy ozanimodu s kyselinou citrónovou

Obr. 2: XRPD záznam pevné formy ozanimodu s kyselinou fumarovou

Obr. 3: XRPD záznam pevné formy ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 1:1

Obr. 4: XRPD záznam pevné formy ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 2:1

Obr. 5: XRPD záznam pevné formy ozanimodu s kyselinou octovou v poměru 2:1

Obr. 6: XRPD záznam pevné formy ozanimodu s kyselinou benzoovou

5 **Obr. 7:** XRPD záznam pevné formy ozanimodu s kyselinou L-jablečnou

Obr. 8: XRPD záznam pevné formy ozanimodu s kyselinou bromovodíkovou

10 **Obr. 9:** XRPD záznam pevné formy ozanimodu s kyselinou fosforečnou

Příklady uskutečnění vynálezu

15 Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přípravu pevných forem ozanimodu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklad 1

20 Příprava krystalické formy ozanimodu s kyselinou citrónovou

25 Ozanimod báze (100 mg) a kyselina citrónová (50 mg) byly míchány v methanolu (3,5 ml) při teplotě 50 °C. Vzniklý roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 12 h, během míchání došlo k vyloučení pevné látky. Suspenze byla ochlazena na 5 °C, vyloučená látka byla odsáta a promyta 0,5 ml methanolu. Produkt byl sušen 12 h ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Výtěžek 95,7 %, HPLC 99,72 %.

30 ¹H NMR (500 MHz, dms_o-*d*₆): stechiometrický poměr ozanimod : kyselina citrónová je přibližně 1:1.

35 ¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, J= 6.0, 6H); 2.10 (m, 1H); 2.89 (m, 2H); 3.20 (m, překryv (=overlap)); 3.40 (m, překryv); 3.60 (t, J=5.3, překryv); 4.62 (~t, 1H); 4.98 (septet, 1H); 7.50 (t, J=7.5 1H); 7.56 (d, J=9.0, 1H); 7.74 (d, J=7.6, 1H); 8.08 (d, J=7.8, 1H); 8.40 (dd, J=8.9, 2.0, 1H), 8.50 (d, J=2.0, 1H).

35 Citrát 2.50 (q, J=15.0, 4H, překryv)

40 Krystalická forma ozanimodu s kyselinou citrónovou je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 1. Tabulka 1 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 22 %. Charakteristické difrakční píky ozanimodu s kyselinou citrónovou podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α : 4,57; 12,49; 16,22; 21,21; 25,20 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 13,75; 14,52; 23,20; 29,45 \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 1.

45 Tabulka 1: Difrakční píky krystalické formy ozanimodu s kyselinou citrónovou

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
4,57	19,33	100,00
12,49	7,08	44,37
13,75	6,43	51,58
14,18	6,24	61,69
14,52	6,10	84,48

16,22	5,46	62,75
19,48	4,55	31,45
20,17	4,40	43,07
21,21	4,19	70,08
22,88	3,88	22,03
23,20	3,83	30,99
24,78	3,59	31,18
25,20	3,53	83,96
27,22	3,27	27,02
29,45	3,03	28,16

Příklad 2

Příprava krystalické formy ozanimodu s kyselinou fumarovou

5

Ozanimod báze (100 mg) a kyselina fumarová (30 mg) byly míchány v tetrahydrofuranu (3,5 ml) při teplotě 50 °C. Vzniklý roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 12 h, během míchání došlo k vyloučení pevné látky. Suspenze byla ochlazena na 5 °C, vyloučená látka byla odsáta a promyta 0,5 ml tetrahydrofuranu. Produkt byl sušen 12 h ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Výtěžek 96,2 %, HPLC 99,68 %.

10

¹H NMR (500 MHz, dms_o-*d*₆): stechiometrický poměr ozanimod : kyselina fumarová je přibližně 1:1.

15

¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, J= 5.6, 6H); 2.09 (m, 1H); 2.89 (m, 2H); 3.20 (m, překryv); 3.43 (m, překryv); 3.62 (~t, J=5.3, překryv 1H); 4.64 (~t, překryv 1H); 4.98 (m, překryv); 7.50 (t, J=7.5 1H); 7.56 (d, J=9.0, 1H); 7.78 (d, J=7.1, 1H); 8.08 (d, J=7.1, 1H); 8.41 (d, J=8.6, 1H), 8.52 (s, 1H).

20

Fumarát 6.52 (s, 2H)

25

Krystalická forma ozanimodu s kyselinou fumarovou je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 2. Tabulka 2 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 12 %. Charakteristické difrakční píky ozanimodu s kyselinou fumarovou podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α : 3,89; 7,83; 13,27; 16,90; 20,02; 24,52 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 13,75; 18,16; 25,59 \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 2.

30

Tabulka 2: Difrakční píky krystalické formy ozanimodu s kyselinou fumarovou

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
3,89	22,71	97,81
7,21	12,25	13,46
7,83	11,28	32,86
12,58	7,03	12,29
13,27	6,67	100,00
13,75	6,44	34,88
16,90	5,24	27,31

18,16	4,88	17,29
18,76	4,73	16,70
20,02	4,43	28,54
23,30	3,82	21,66
24,52	3,63	28,87
25,59	3,48	26,53
28,53	3,13	12,30

Příklad 3

Příprava krystalické formy ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 1 : 1

5

Ozanimod báze (100 mg) a kyselina šťavelová (25 mg) byly míchány v tetrahydrofuranu (3,5 ml) při teplotě 50 °C. Vzniklý roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 12 h, během míchání došlo k vyloučení pevné látky. Suspenze byla ochlazena na 5 °C, vyloučená látka byla odsáta a promyta 0,5 ml tetrahydrofuranu. Produkt byl sušen 12 h ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C.

10

Výtěžek 90,5 %, HPLC 99,80 %.

¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): stechiometrický poměr ozanimod : kyselina šťavelová je přibližně 1:1.

15

¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, J= 5.8, 6H); 2.28 (m, 1H); 2.52 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.70 (~t, J=5.0, 2H); 4.88 (m, 1H); 4.98 (septet, J=6.0, 1H); 7.55 (t, J=7.8, překryv, 1H); 7.55 (d, J=8.6, překryv, 1H), 7.91 (d, J=7.6 1H); 8.14 (d, J=7.6, 1H); 8.40 (~dd, J=8.9, 1.5; 1H); 8.51 (s, 1H).

20

¹³C NMR (DMSO-D₆): 21.5; 28.0; 31.6; 46.4; 56.8; 61.1; 72.5; 102.5; 114.9; 115.3; 115.9; 122.9; 127.5; 128.9; 129.2; 133.8; 134.6; 139.7; 144.6; 162.5; 168.0; 173.3.

Oxalát 164.6

25

Krystalická forma ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 1 : 1 je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 3. Tabulka 3 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 21 %. Charakteristické difrakční píky ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 1 : 1 podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α : 3,19; 11,04; 12,73; 17,12; 24,60; 26,32 \pm 0,2° 2- theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření

30

CuK α : 13,19; 13,95 \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 3.

Tabulka 3: Difrakční píky krystalické formy ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 1 : 1

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
3,19	27,66	52,04
11,04	8,01	100,00
12,73	6,95	34,64
13,19	6,71	28,13
13,95	6,34	32,69
17,12	5,18	26,31
19,03	4,66	26,01

22,43	3,96	35,80
22,93	3,88	28,35
24,60	3,62	30,33
25,53	3,49	21,15
26,32	3,38	30,93

Příklad 4

Příprava krystalické formy ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 2 : 1

5

Ozanimod báze (100 mg) a kyselina šťavelová (25 mg) byly míchány v methanolu (3,5 ml) při teplotě 50 °C. Vzniklý roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 12 h, během míchání došlo k vyloučení pevné látky. Suspenze byla ochlazena na 5 °C, vyloučená látka byla odsáta a promyta 0,5 ml methanolu. Produkt byl sušen 12 h ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Výtěžek 10 85,3 %, HPLC 99,70 %.

¹H NMR (500 MHz, dms_o-*d*₆): stechiometrický poměr ozanimod : kyselina šťavelová je přibližně 2:1.

15 ¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, J= 6.0, 6H); 2.10 (m, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.89 (m, 2H); 3.18 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.68 (~t, J=5.0, 2H); 4.63 (m, 1H); 5.0 (septet, J=6.0, 1H); 7.55 (t, J=7.8, překryv, 1H); 7.56 (d, J=8.6, 1H), 7.75 (d, J=7.6 1H); 8.09 (d, J=7.6, 1H); 8.41 (~dd, J=8.9, 1.5; 1H); 8.52 (s, 1H).

20 ¹³C NMR (DMSO-D₆): 21.5; 29.8 (br); 31.5; 47.5; 57.4; 61.7; 72.6; 102.5; 114.9; 115.3; 115.9; 122.7; 127.3; 128.2; 128.5; 133.8; 134.6; 142.8 (br); 144.0; 162.5; 168.1; 173.2.

Oxalat 164.5

25 Krystalická forma ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 2 : 1 je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 4. Tabulka 4 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 11 %. Charakteristické difrakční piky ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 2 : 1 podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α : 6,16; 9,80; 11,97; 15,91; 24,45 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,25; 30 12,38; 14,53; 23,70 \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 4.

Tabulka 4: Difrakční piky krystalické formy ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 2 : 1

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
3,25	27,19	11,29
6,16	14,34	100,00
9,80	9,01	21,68
10,12	8,73	15,91
11,47	7,71	17,78
11,97	7,39	92,12
12,38	7,14	59,16
14,53	6,09	21,75
15,91	5,56	13,85

20,54	4,32	13,13
21,76	4,08	13,86
23,22	3,83	15,51
23,70	3,75	18,87
24,45	3,64	22,21
25,58	3,48	17,14

Příklad 5

Příprava krystalické formy ozanimodu s kyselinou octovou

5

Volná báze ozanimodu (1, 1 ekvivalent) byla při teplotě kolem 80 °C rozpuštěna v cyklopentylmethyl etheru. Následně bylo přidáno 0,95 až 1,05 ekvivalentu kyseliny octové ve směsi s cyklopentylmethyl etherem. Získaná směs byla míchána při teplotě kolem 80 °C do zisku roztoku. Následně byl roztok míchán za pozvolného chlazení na teplotu 20 až 30 °C. Vyloučený krystalický produkt byl izolován filtrací, filtrační koláč byl promyt cyklopentylmethyl etherem a vysušen. Popsaným postupem byla izolována zpět volná báze ozanimodu ve formě solvátu s kyselinou octovou. Výtěžek 80,8 %, HPLC 99,85 %.

10

¹H NMR (500 MHz, dmsó-d₆): stechiometrický poměr ozanimod : kyselina octová je přibližně 2:1.

15

¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, J= 6.1, 6H); 1.83 (m, 1H); 2.36 (m, 1H); 2.69 (m, 2H); 3.06 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 3.50 (m, 2H); 4.23 (t, J=6.7, 1H); 4.95 (septet, 1H); 7.39 (t, J=7.6, 1H); 7.51 (d, J=9.0, 1H); 7.55 (d, J=7.4, 1H); 7.95 (d, J=7.6, 1H); 8.35 (dd, J=8.9, 2.1, 1H), 8.43 (d, J=2.1, 1H).

20

Acetát 1.89 (s, 1.5H);

¹³C NMR (DMSO-D₆): 21.5; 31.5; 32.5; 49.0; 60.7; 62.3; 72.5; 102.4; 114.8; 115.3; 116.0; 122.3; 126.8; 127.3; 133.7; 134.5; 143.0; 147.2; 162.4; 168.3; 173.0.

25

Acetát 21.3 172.3

Krystalická forma ozanimodu s kyselinou octovou je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 5. Tabulka 5 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 15 %. Charakteristické difrakční píky ozanimodu s kyselinou octovou podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α : 8,18; 11,66; 13,37; 20,08; 26,52 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 14,53; 18,95; 24,91 \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 5.

30

35

Tabulka 5: Difrakční píky krystalické formy ozanimodu s kyselinou octovou

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
4,06	21,72	15,06
8,18	10,81	22,84
11,66	7,58	77,95
12,86	6,88	30,32
13,37	6,62	100,00

13,61	6,50	17,28
14,53	6,09	31,17
15,87	5,58	33,57
18,95	4,68	31,60
20,08	4,42	61,68
21,49	4,13	24,77
22,31	3,98	34,55
24,91	3,57	41,24
26,52	3,36	62,90

Příklad 6

Příprava krystalické formy ozanimodu s kyselinou benzoovou

5

Ozanimod báze (100 mg) a kyselina benzoová (35 mg) byly míchány v ethylacetátu (3,5 ml) při teplotě 50 °C. Vzniklý roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 12 h, během míchání došlo k vyloučení pevné látky. Suspenze byla ochlazena na 5 °C, vyloučená látka byla odsáta a promyta 0,5 ml ethylacetátu. Produkt byl sušen 12 h ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C.

10

Popsaným postupem byla izolována zpět volná báze ozanimodu ve formě kokystalu s kyselinou benzoovou. Výtěžek 82,7 %, HPLC 99,88 %.

¹H NMR (500 MHz, dms_o-*d*₆): stechiometrický poměr ozanimod : kyselina benzoová je přibližně 1:1.

15

¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, J= 6.0, 6H); 2.04 (m, 1H); 2.43 (m, 1H); 2.83 (m, 2H); 3.12 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.60 (t, J=5.6, 2H); 4.51 (t, J=6.7, 1H); 4.95 (septet, J=6.0, 1H); 7.52 (překryv, 1H+1H); 7.54 (t, překryv, 1H); 7.73 (d, J=7.9, 1H); 8.01 (d, J=7.6, 1H); 8.37 (dd, J=8.9, 2.1, 1H); 8.46 (d, J=2.1, 1H).

20

Benzoát 7.43 (t, překryv, J=7.6, 2H); 7.45 (t, překryv, 1H); 7.92 (d, J=8.0, 2H).

¹³C NMR (DMSO-D₆): 21.5; 30.6; 31.6; 48.0; 59.2; 61.8; 72.5; 102.4; 114.8; 115.3; 115.9; 122.5; 128.0; 128.1; 131.8; 133.8; 134.6; 143.7; 144.2; 162.5; 168.2 173.1.

25

Benzoát 127.1, 128.2, 129.2, 133.3, 168.4.

Krystalická forma ozanimodu s kyselinou benzoovou je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 6. Tabulka 6 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 21 %. Charakteristické difrakční píky ozanimodu s kyselinou benzoovou podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α : 8,60; 11,46; 16,24; 20,91; 25,51 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 9,47; 14,20; 21,72; 29,78 \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 6.

35

Tabulka 6: Difrakční píky krystalické formy ozanimodu s kyselinou benzoovou

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
8,60	10,28	63,74
9,47	9,33	72,58
10,81	8,18	32,16

11,46	7,72	50,03
14,20	6,23	41,05
16,24	5,45	60,61
17,31	5,12	32,81
18,88	4,70	31,74
19,41	4,57	30,30
20,91	4,24	70,92
21,72	4,09	87,02
23,08	3,85	21,53
24,55	3,62	27,06
25,51	3,49	100,00
29,78	3,00	21,67

Příklad 7

Příprava krystalické formy ozanimodu s kyselinou L-jablečnou

5

Ozanimod báze (100 mg) a kyselina jableční (35 mg) byly míchány v acetonu (3,5 ml) při teplotě 50 °C. Vzniklý roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 12 h, během míchání došlo k vyloučení pevné látky. Suspenze byla ochlazena na 5 °C, vyloučená látka byla odsáta a promyta 0,5 ml acetonu. Produkt byl sušen 12 h ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C

10

¹H NMR (500 MHz, dms_o-*d*₆): stechiometrický poměr ozanimod : kyselina L-jablečná je přibližně 1:1. Výtěžek 97,7 %, HPLC 99,59 %.

15

¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, J= 6.0, 6H); 2.22 (m, 1H); 2.51 (překryv, 1H); 2.99 (m, 2H); 3.21 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.66 (t, J=5.3, 2H); 4.81 (dd, J=7.6, J=4.5, 1H); 4.97 (septet, J=6.0, 1H); 7.54 (t, překryv, 1H); 7.55 (d, překryv, 1H), 7.83 (d, J=7.6, 1H); 8.11 (d, J=7.6, 1H); 8.38 (dd, J=8.9, 2.1, 1H); 8.48 (d, J=2.1, 1H)

20

Malát 2.33 (dd, J=15.5, J=5.1, V2 CH₂), 2.53 (dd, J=15.5, J=8.4, V2 CH₂), 2.98 (dd, J=8.4, J=2.1, CH)

25

Malát 41.1; 66.4; 172.2; 176.3

30

Krystalická forma ozanimodu s kyselinou L-jablečnou je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 7. Tabulka 7 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 10 %. Charakteristické difrakční píky ozanimodu s kyselinou L-jablečnou podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α : 3,61; 11,95; 14,67; 22,13; 25,85 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 7,29; 13,25 \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 7.

35

Tabulka 7: Difrakční píky krystalické formy ozanimodu s kyselinou L-jablečnou

Poloha [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Mezirovinná vzdálenost [\AA] [\AA]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
3,61	24,43	100,00
7,29	12,12	15,30
11,95	7,40	48,45
13,25	6,67	46,68
14,67	6,03	57,08
18,40	4,82	20,53
21,52	4,13	25,28
22,13	4,01	84,53
24,94	3,57	13,32
25,85	3,44	25,98
36,67	2,45	10,66

Příklad 8

5 Příprava krystalické formy ozanimodu s kyselinou bromovodíkovou

Ozanimod báze (100 mg) a kyselina bromovodíková (22 mg) byly míchány v methanolu (3,5 ml) při teplotě 50 °C. Vzniklý roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 12 h, během míchání došlo k vyloučení pevné látky. Suspenze byla ochlazena na 5 °C, vyloučená látka byla odsáta a promyta 0,5 ml methanolu. Produkt byl sušen 12 h ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C

^1H NMR (500 MHz, dms o - d_6): stechiometrický poměr ozanimod : kyselina bromovodíková je přibližně 1:1. Výtěžek 98,6 %, HPLC 99,84 %.

15 ^1H NMR (DMSO- D_6): 1.38 (d, $J=6.0$, 6H); 2.23 (m, 1H); 2.54 (m, 1H); 3.02 (br, 1H); 3.08 (br, 1H) 3.26 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.70 (quartet, $J=5.1$, 2H); 4.93 (br, 1H); 4.98 (septet, $J=6.0$, 1H); 5.27 (t, $J=4.9$, 1H), 7.57 (d, překryv, 1H); 7.58 (t, překryv, 1H), 7.91 (d, $J=7.6$, 1H); 8.17 (d, $J=7.6$, 1H); 8.41 (dd, $J=8.9$, 2.1, 1H); 8.52 (d, $J=2.1$, 1H), 8.98(br, 2H)

20 ^{13}C NMR (DMSO- D_6): 21.5; 27.9; 31.7; 46.4; 56.6; 61.2; 72.6; 102.5; 114.9; 115.3; 115.9; 123.0; 127.6; 129.0; 129.5; 133.9; 134.7; 139.1; 144.7; 162.6; 167.9; 173.3.

25 Krystalická forma ozanimodu s kyselinou bromovodíkovou je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 8. Tabulka 8 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 6 %. Charakteristické difrakční píky ozanimodu s kyselinou bromovodíkovou podle předloženého vynálezu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 4,04; 12,23; 13,71; 19,60; 24,53 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 12,46; 19,60; 22,82; 26,82 \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 8.

30 Tabulka 8: Difrakční píky krystalické formy ozanimodu s kyselinou bromovodíkovou

Poloha [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Mezirovinná vzdálenost [\AA] [\AA]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
4,04	21,83	100,00
12,23	7,23	26,78
12,46	7,10	10,77

12,93	6,84	18,06
13,71	6,45	25,37
19,60	4,53	10,33
20,44	4,34	11,62
21,20	4,19	9,44
21,42	4,15	6,55
22,82	3,89	12,78
24,53	3,63	22,96
24,81	3,59	6,29
25,38	3,51	6,70
26,27	3,39	18,85
26,82	3,32	9,73

Příklad 9

- 5 Příprava krystalické formy ozanimodu s kyselinou fosforečnou

Ozanimod báze (100 mg) a kyselina fosforečná (25 mg) byly míchány v methanolu (3,5 ml) při teplotě 50 °C. Vzniklý roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 12 h, během míchání došlo k vyloučení pevné látky. Suspenze byla ochlazena na 5 °C, vyloučená látka byla odsáta a promyta 0,5 ml methanolu. Produkt byl sušen 12 h ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C

¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): stechiometrický poměr ozanimod : kyselina fosforečná je přibližně 1:1. Výtěžek 94,3 %, HPLC 99,51 %.

- 15 ¹H NMR (DMSO-D₆): 1.38 (d, J= 5.8, 6H); 2.17 (m, 1H); 2.88 (m, 1H); 2.93 (m, 1H); 3.19 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.65 (~t, J=5.0, 2H); 4.70 (~t, J=6.0, 1H); 4.97 (m, J=6.0, 1H); 7.52 (t, J=7.3, 1H); 7.55 (d, J=9.0, 1H), 7.86 (d, J=7.6 1H); 8.10 (d, J=7.6, 1H); 8.40 (dd, J=9.0, 2.2; 1H); 8.51 (d, J=2.5, 1H).
- 20 Krystalická forma ozanimodu s kyselinou fosforečnou je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 9. Tabulka 9 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 3 %. Charakteristické difrakční píky ozanimodu s kyselinou fosforečnou podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α : 3,52; 11,39; 17,72; 21,33 \pm 0,2° 2-theta. Další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,82; 5,71 \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 9.

Tabulka 9: Difrakční píky krystalické formy ozanimodu s kyselinou fosforečnou

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
3,52	25,05	100,00
3,82	23,10	15,24
5,71	15,46	12,41
7,61	11,61	5,82
11,39	7,76	3,56
12,69	6,97	3,62

13,84	6,39	3,40
14,17	6,25	7,40
17,72	5,00	6,49
20,95	4,24	4,90
21,33	4,16	13,67
23,33	3,81	4,09
24,85	3,58	4,27

Seznam analytických metod

- 5 **Měřicí parametry XRPD:** Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'TERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ , 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 rad a protirozptylová clonka 1/4°. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbinou, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

- 15 **Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR)** byla naměřena na přístroji Bruker Avance 500. ¹H spektra byla měřena při frekvenci 500,13 MHz, ¹³C při frekvenci 125,8 MHz. Vzorek byl měřen v deuterovaném rozpouštědle uvedeném u konkrétní analýzy, standardně při 25 °C (pokud není u konkrétní analýzy uvedeno jinak). Chemický posun δ je vyjádřen jako ppm, interakční konstanty J jsou uvedeny v Hz. Spektra byla standardně referencována na zbytkový signál rozpouštědla.

20

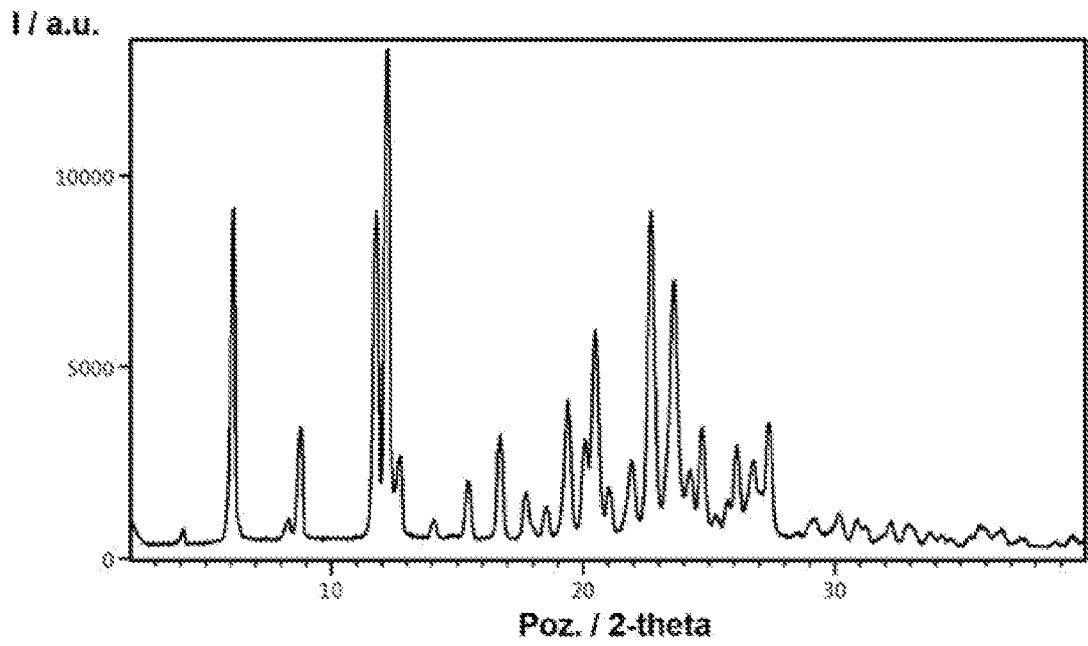
PATENTOVÉ NÁROKY

- 25 1. Pevná forma ozanimodu s kyselinou vybranou ze skupiny zahrnující anorganické kyseliny s výjimkou HCl a karboxylové kyseliny.
2. Pevná forma podle nároku 1, vybraná ze skupiny zahrnující soli s anorganickými kyselinami s výjimkou HCl, soli s vícesytnými karboxylovými kyselinami, a solváty a kokrystaly s jednosytnými karboxylovými kyselinami.
- 30 3. Pevná forma podle nároku 1 nebo 2, kde kyselina je vybrána ze skupiny zahrnující kyselinu bromovodíkovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu citronovou, kyselinu fumarovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu jablečnou, kyselinu octovou, kyselinu benzoovou.
- 35 4. Pevná forma podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačená tím**, že ozanimod s kyselinou jsou v molárním poměru 1:1 až 3:1, s výhodou v molárním poměru 1:1 až 2:1.
- 40 5. Pevná forma ozanimodu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, vybraná ze skupiny:
- (i) pevná forma ozanimodu s kyselinou citrónovou, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 4,57; 12,49; 16,22; 21,21; 25,20 \pm 0,2° 2-theta.

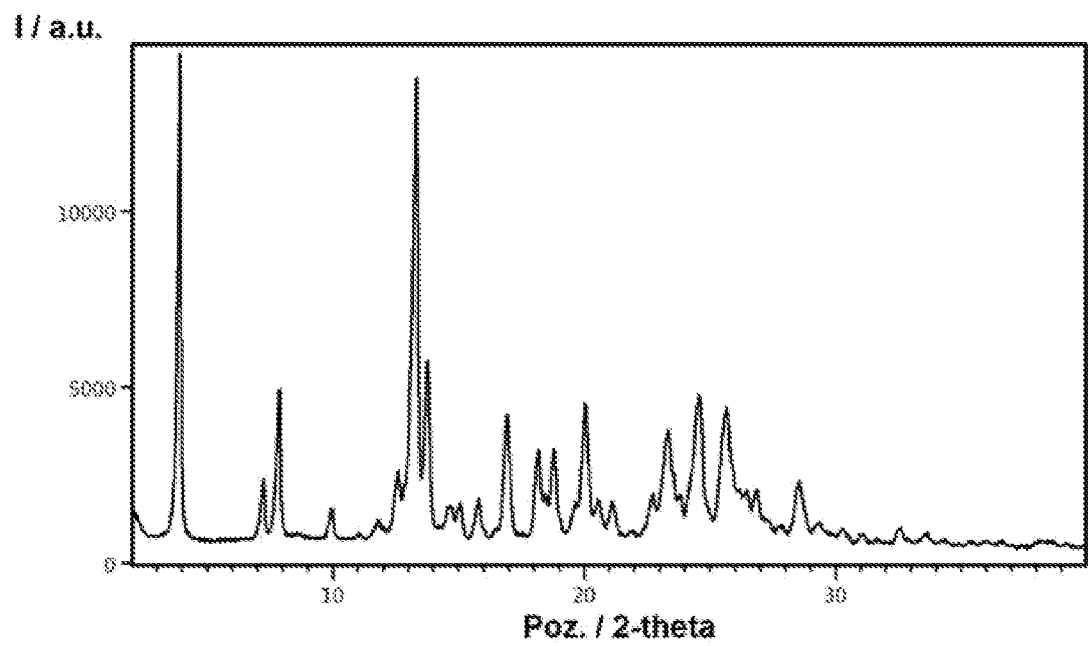
- (ii) pevná forma ozanimodu s kyselinou fumarovou, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,89; 7,83; 13,27; 16,90; 20,02; 24,52 \pm 0,2° 2-theta.
- 5 (iii) pevná forma ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 1:1, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,19; 11,04; 12,73; 17,12; 24,60; 26,32 \pm 0,2° 2-theta.
- 10 (iv) pevná forma ozanimodu s kyselinou šťavelovou v poměru 2:1, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 6,16; 9,80; 11,97; 15,91; 24,45 \pm 0,2° 2-theta.
- 15 (v) pevná forma ozanimodu s kyselinou octovou, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 8,18; 11,66; 13,37; 20,08; 26,52 \pm 0,2° 2-theta.
- (vi) pevná forma ozanimodu s kyselinou benzoovou, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 8,60; 11,46; 16,24; 20,91; 25,51 \pm 0,2° 2-theta.
- 20 (vii) pevná forma ozanimodu s kyselinou L-jablečnou, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,61; 11,95; 14,67; 22,13; 25,85 \pm 0,2° 2-theta.
- 25 (viii) pevná forma ozanimodu s kyselinou bromovodíkovou, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 4,04; 12,23; 13,71; 19,60; 24,53 \pm 0,2° 2-theta.
- (ix) pevná forma ozanimodu s kyselinou fosforečnou, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,52; 11,39; 17,72; 21,33 \pm 0,2° 2-theta.
- 30
6. Způsob přípravy pevné formy ozanimodu podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že zahrnuje alespoň následující kroky:
- 35
- a) rozpuštění nebo suspendace ozanimodu a organické nebo anorganické kyseliny v rozpouštědle, a
- b) odstranění rozpouštědla za vzniku pevné formy.
- 40
7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že zahrnuje alespoň následující kroky:
- a1) rozpuštění ozanimodu v rozpouštědle,
- 45 a2) smíchání s roztokem organické nebo anorganické kyseliny a
- b) odstranění rozpouštědla za vzniku pevné formy.
8. Způsob podle nároku 6 nebo 7, **vyznačující se tím**, že se roztok nebo suspenze z kroku a) míchá po dobu 1 až 24 hodin, a to při teplotě od -30 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodněji při teplotě 0 až 130 °C a nejvýhodněji při teplotě 20 až 80 °C; vzniklý roztok se následně ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 40 °C, s výhodou na teplotu v rozmezí 0 °C až 25 °C a poté se odstraní rozpouštědlo, s výhodou při teplotě v rozmezí -10 °C až 30 °C, a to buď filtrací, nebo zahuštěním roztoku nebo suspenze a následnou filtrací, nebo přidávkem antisolventu a následnou filtrací.
- 55

9. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 6 až 8, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo je vybráno ze skupiny zahrnující alkoholy, výhodně methanol, ethanol nebo 2-propanol; ketony, výhodně aceton nebo butanon; estery, výhodně ethylacetát; ethery, výhodně tetrahydrofuran; aromatické uhlovodíky, výhodně toluen nebo anisol; acetonitril; vodu; nebo jejich vzájemné směsi.
10. Pevná forma ozanimodu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 pro použití jako léčivo.
11. Pevná forma ozanimodu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 pro použití při léčbě roztroušené sklerózy nebo ulcerativní kolitidy.
12. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň jednu pevnou formu ozanimodu s anorganickou nebo karboxylovou kyselinou podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 a alespoň jednu pomocnou látku vybranou z rozpouštědel, nosičů, lubrikantů, konzervačních činidel, desintegračních činidel, pojiv, barviv, kluzných látek, aromatických činidel; s výhodou je farmaceutický přípravek ve formě kapsle, tablety, čípku, suspenze či roztoku, ale i v jiných vhodných formách.

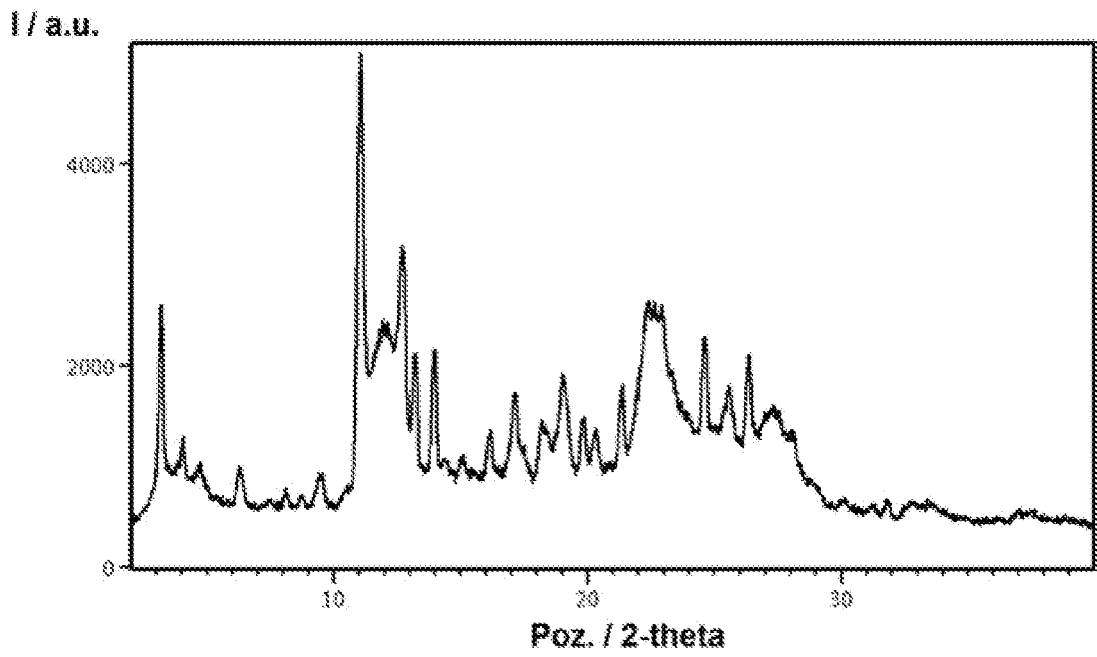
5 výkresů



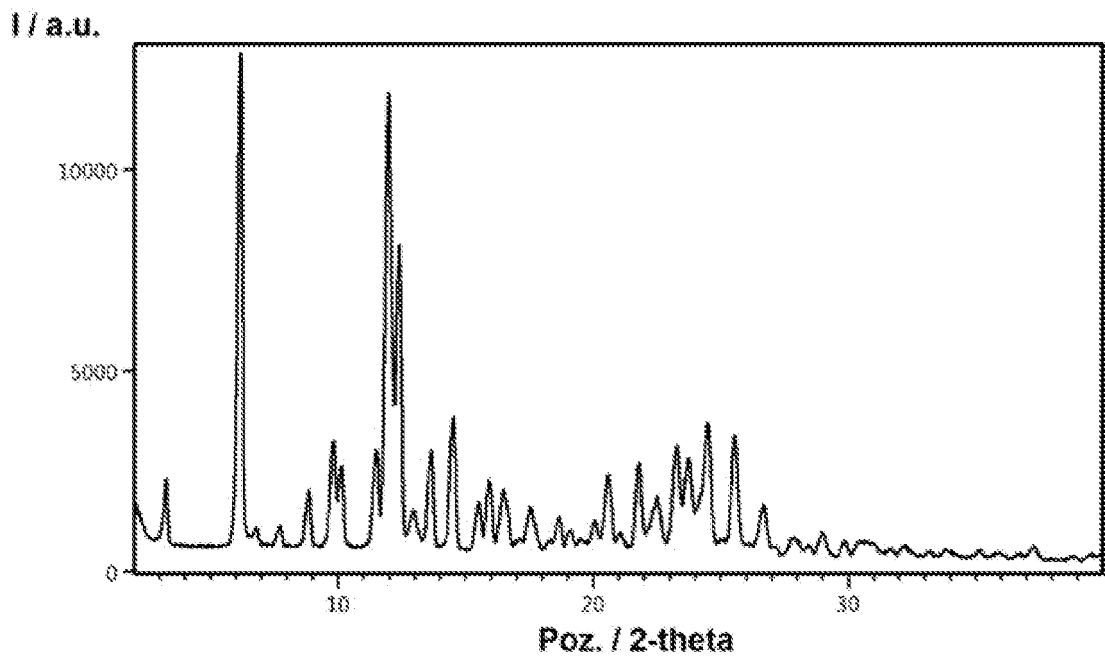
Obr. 1



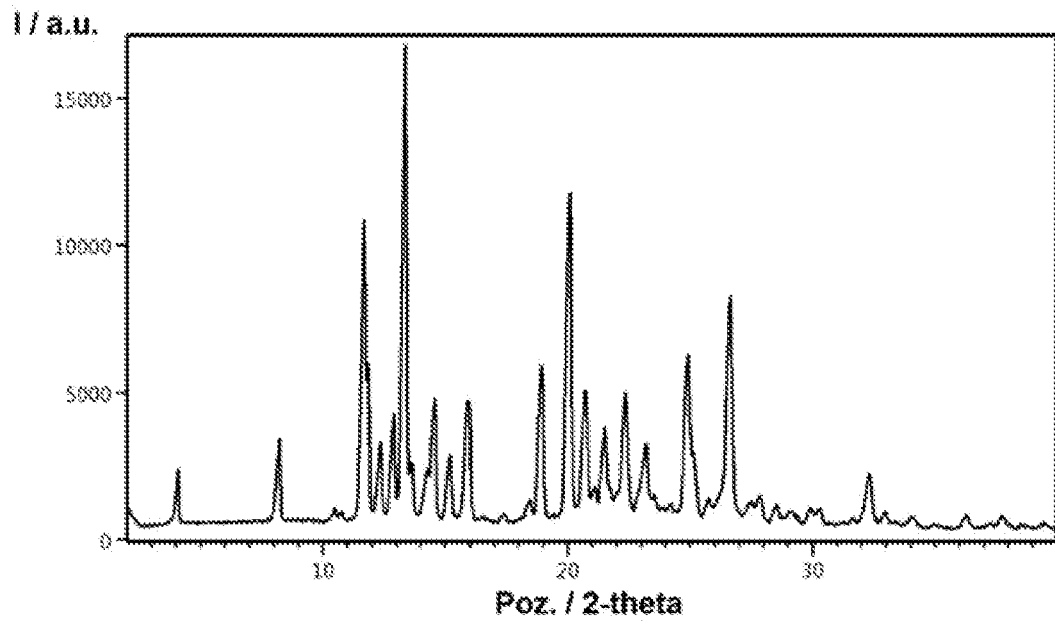
Obr. 2



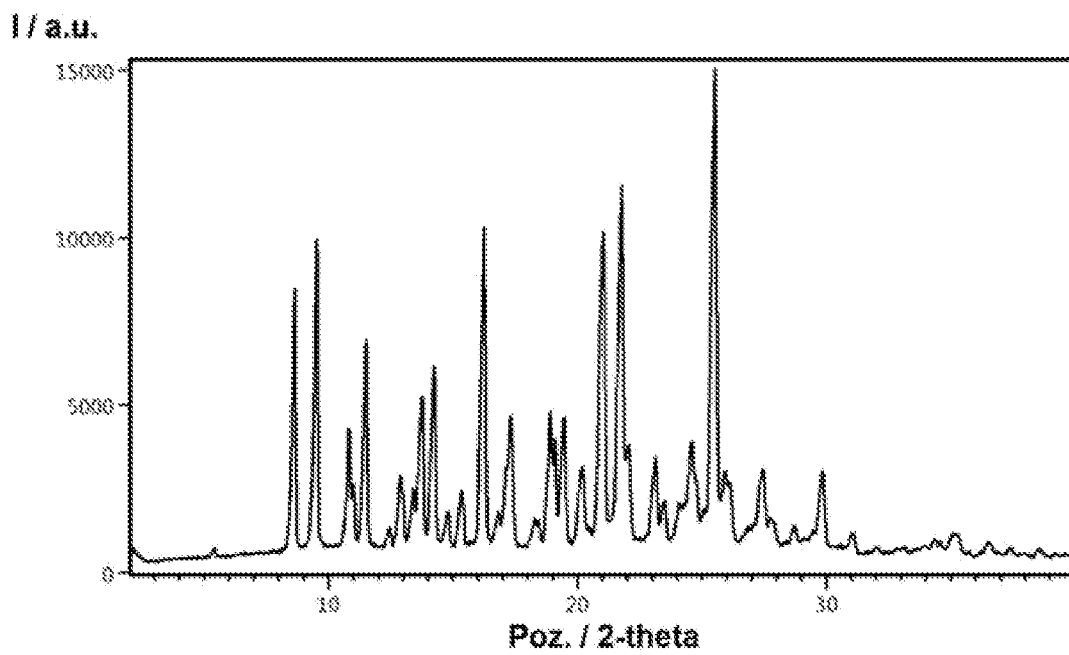
Obr. 3



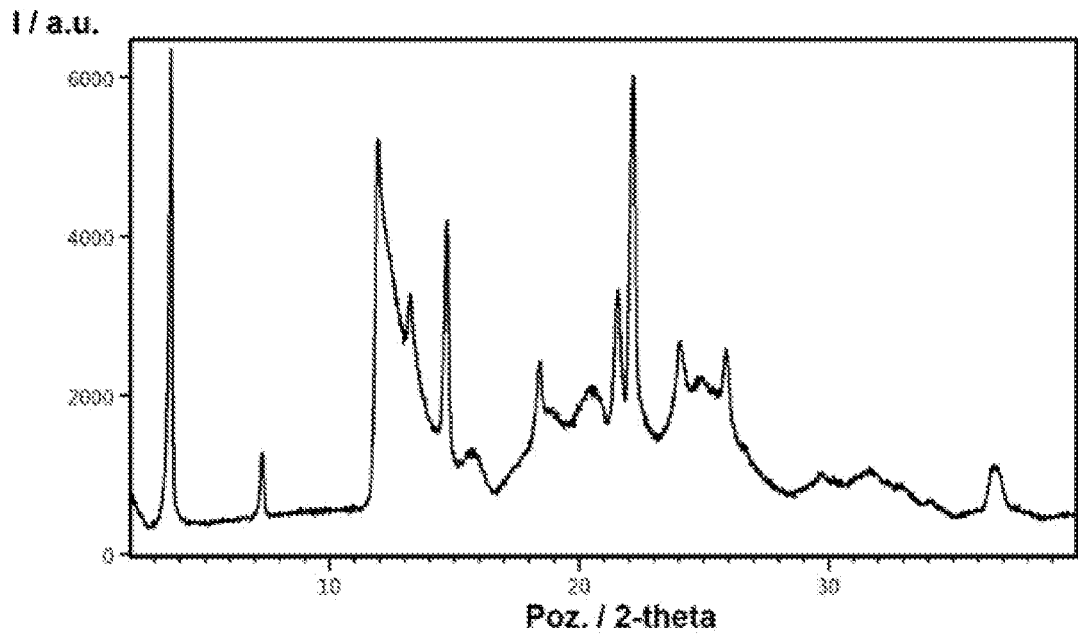
Obr. 4



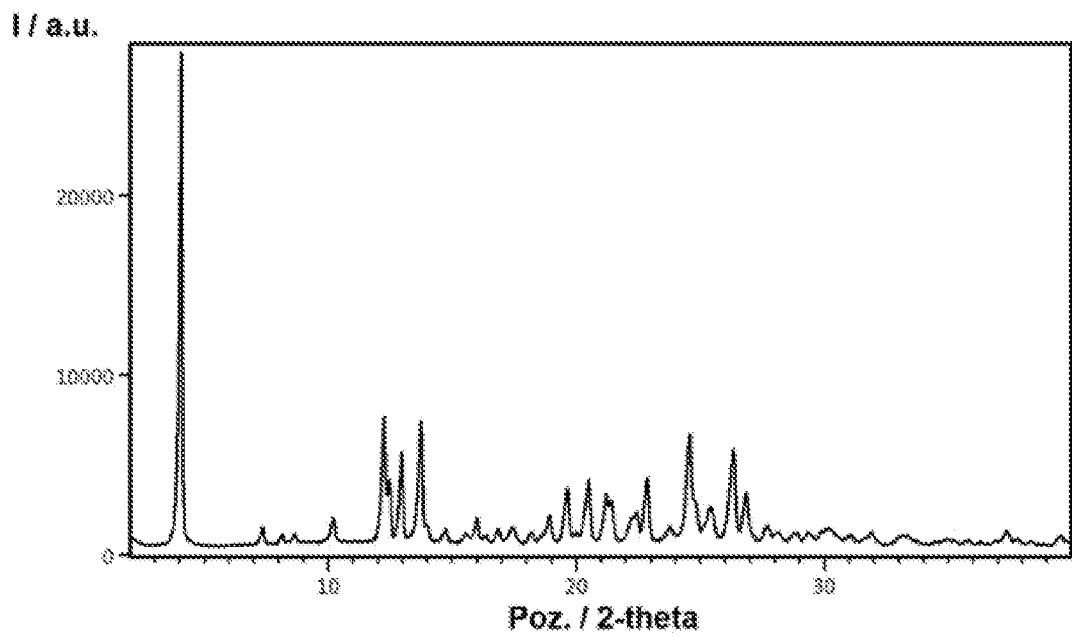
Obr. 5



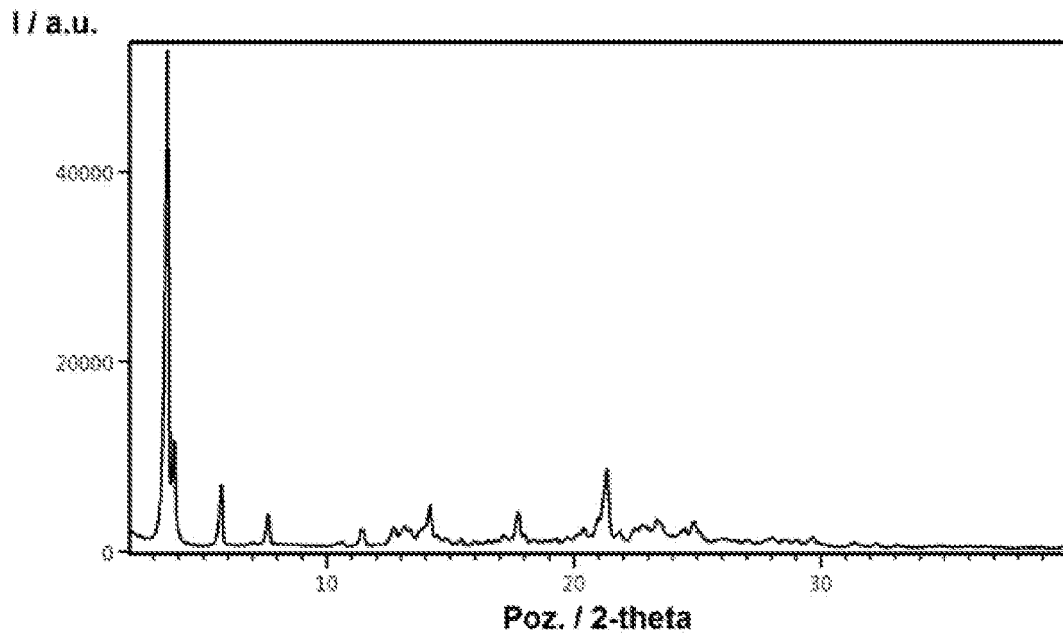
Obr. 6



Obr. 7



Obr. 8



Obr. 9