

**ÖZET****[5-FLORO-3-({2-[(4-FLOROBENZEN) SÜLFONİL]PİRİDİN-3-İL}METİL)-2-METİLİNDOL-1-İL]-ASETİK ASİDİN POLİMORFİK FORMU**

- 5 Buluş, diğer formlara göre daha yüksek çözünürlüğe sahip olan ve bu nedenle stabil farmasötik formülasyonların hazırlanmasına yönelik faydalı olan [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asedik asidin bir polimorfik formu ile ilgilidir.

## İSTEMLER

1. [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin (Bileşik 1) bir polimorfik formu olup, özelliği bunun  $3068 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3054 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2976 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1582 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1427 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1298 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1213 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1190 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1164 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1060 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $956 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $927 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $834 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $700 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $502 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $421 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $401 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $388 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $363 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $353 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $301 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $208 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $116 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 'de pikler ile karakterize edilen bir FT-Raman spektrumunu vermesi ile karakterize edilmesidir.
2. İstem 1'de tanımlandığı üzere Bileşik 1'in bir polimorfik formu olup, özelliği Bileşik 1'in diğer formlarının en fazla %2'sini içermesidir.
3. İstem 1 veya istem 2'de tanımlandığı üzere Bileşik 1'in bir polimorfik formu olup, özelliği solventin ağırlıkça en fazla %0.1'ini içermesidir.
4. İstemler 1 ila 3'ten herhangi birinde tanımlandığı üzere Bileşik 1'in bir polimorfik formunun hazırlanmasına yönelik, 20-36 saat boyunca  $60^{\circ}\text{C}$  ila  $80^{\circ}\text{C}$  bir sıcaklıkta metiletilketon içinde Bileşik 1'in polimorfik Formları 2 ve 3'ün bir karışımının faz dengelenmesini içeren bir proses olup, özelliği prosesin isteğe bağlı olarak Bileşik 1'in polimorfik Formları 2 ve 3'ün karışımının aşağıdaki adımları içeren bir proses ile elde edilmesine yönelik başlangıç adımını içermesidir:
  - a. metiletilketon içinde [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin süspanse edilmesi;
  - b. süspansiyonun 15 ila 30 gün boyunca yaklaşık  $15^{\circ}\text{C}$  ila  $25^{\circ}\text{C}$ 'lik karıştırılması; ve
  - c. katı [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin izole edilmesi ve kurutulması; ve burada faz dengeleme adımından sonra proses isteğe bağlı olarak aşağıdaki adımları içerir:

- h. Bileşik 1'in doymuş bir solüsyonunun yaklaşık 65-80°C'lik yüksek bir sıcaklıkta metiletilketon içinde hazırlanması;
- i. solüsyonun faz dengelemesinin kristalin ürünü ile tohumlandırılması;
- j. kristalizasyonun gerçekleştirilmesine olanak sağlanması ve;
- 5 k. kristalin ürününün izole edilmesi.
5. İstem 4'te tanımlandığı üzere bir proses olup, özelliği adımlar (h) ile (k)'yi içermesi ve ayrıca adıma (i) yönelik tohum kristalleri olarak adımın (k) ürününü kullanarak adımlar (h) ile (k)'nin tekrar edilmesini içermesidir.
- 10 6. İstemler 1 ile 3'ten herhangi birinde tanımlandığı üzere Bileşik 1'in bir polimorfik formu olup, özelliği ilaç içinde kullanıma yönelik olmasıdır.
- 15 7. İstemler 1 ile 3'ten herhangi birinde tanımlandığı üzere Bileşik 1'in bir polimorfik formu olup, özelliği astım, astım alevlenmeleri, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, alerjik rinit konjonktivitleri, nazal polipler, atopik dermatit, kontakt aşırı duyarlılığı (kontakt dermatit dahil), eozinofilik öksürük, eozinofilik bronşit, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik özefagus yangısı, besin alerjileri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, mastositoz,
- 20 ürtiker, hipereozinofilik sendrom, hiper IgE sendromu, fibrotik hastalıklar, Churg-Strauss sendromu ve multipl sklerozdan seçilen bir CRTH2 aracılı hastalık veya durumun tedavisi veya önlenmesinde kullanıma yönelik olmasıdır.
- 25 8. İstemler 1 ile 3'ten herhangi birinde tanımlandığı üzere Bileşik 1'in bir polimorfik formu olup, özelliği enfeksiyon, örneğin bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonun tedavisinde kullanıma yönelik olmasıdır.
- 30 9. Farmasötik olarak veya veterinerlikte kabul edilebilir bir eksojen ile birlikte istemler 1 ile 3'ten herhangi birinde tanımlandığı üzere Bileşik 1'in bir polimorfik formunu içeren bir farmasötik veya veterinerlik bileşimidir.
10. İstem 9'a göre bir bileşim olup, özelliği aşağıdakilerden seçilen bir veya daha fazla aktif ajanı içermesidir:
- 35 diğer CRTH2 reseptör antagonistleri

- Suplatast tosilat ve benzer bileşikler;
- Metaproterenol, izoproterenol, izoprenalin, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indakaterol, terbütalin, orsiprenalin, bitolterol mesilat ve pirbuterol gibi  $\beta 2$  adreno reseptör agonistleri veya teofilin ve aminofilin gibi metilksantinler,
- 5 sodyum kromoglisat gibi mast hücreleri stabilize edicileri veya tiotropyum gibi muskarinik reseptör agonistleri;
- antihistaminler, örneğin, loratadin, setirizin, desloratadin, levosetirizin, feksofenadin, astemizol, azelastin ve klorfeniramin gibi histamin  $H_1$  reseptör antagonistleri veya  $H_4$  reseptör antagonistleri;
- 10 propilheksedrin fenilefrin, fenilpropanolamin, psödoefedrin, nafazolin hidroklorid, oksimetazolin hidroklorid, tetrahidrozolin hidroklorid, ksilometazolin hidroklorid ve etilnorepinefrin hidroklorid gibi  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adreno reseptör agonistleri;
- kemokin reseptör fonksiyonu modülatörleri, örneğin, CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 ve CCR11
- 15 (C-C ailesine yönelik) veya CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 ve CXCR5 (C-X-C ailesine yönelik) ve C-X<sub>3</sub>-C ailesine yönelik CX<sub>3</sub>CR1;
- Montelukast, pranlukast ve zafirlukast gibi lökotrien antagonistleri 5-lipoksijenaz inhibitörleri gibi lökotrien biyosentez inhibitörleri veya zileuton, ABT-761, fenleuton, tepoksalin, Abbott-79175, N-(5-sübstitüe)-tiofen-2-alkilsolfonamitler,
- 20 2,6-di-tert-bütilfenol hidrazonlar gibi 5-lipoksijenaz aktiveleştirici protein (FLAP) inhibitörleri, ZD2138, SB-210661 gibi metoksitetrahidropiranlar, L-739010 gibi piridinil-sübstitüe-2-siyanonaftalen bileşikleri, L-746,530 gibi 2-siyanokinolin bileşikleri, MK-591, MK-886 ve BAY x 1005 gibi indol ve kinolin bileşikleri;
- Roflumilast gibi PDE4 inhibitörleri dahil olmak üzere fosfodiesteraz inhibitörleri;
- 25 anti-IgE antikor terapileri, örneğin omalizumab;
- fusidik asit gibi anti-infektifler (özellikle atopik dermatit tedavisine yönelik);
- klotrimazol gibi anti-fungaller (özellikle atopik dermatit tedavisine yönelik);
- takrolimus gibi immüno baskılayıcılar ve özellikle inflamatuvar deri hastalığı durumunda pimekrolimus veya alternatif olarak FK-506, rapamisin, siklosporin,
- 30 azatioprin veya metotreksat;
- Grazax gibi alerjen immünoterapi dahil immünoterapi ajanları;
- İnterferonlar, TNF veya GM-CSF gibi Th1 sitokin yanıtını geliştiren kortikosteroidler, örneğin prednizon, prednizolon, flunisolid, triamsinolon asetonit, beklometazon dipropionat, budesonid, flutikazon propionat
- 35 mometazon furoat ve flutikazon furoat ilaçları;

DP antagonistleri gibi diğer reseptörler üzerinde etkisi olan diğer PGD<sub>2</sub> antagonistleri;

- 5 TNFα dönüştürücü enzim (TACE) anti-TNF monoklonal antikorlar, TNF reseptörü immünoglobülin molekülleri, diğer TNF izoformlarının inhibitörleri gibi sitokin üretimini modüle eden ilaçlar, piroksikam, diklofenak gibi selektif-olmayan COX-1/COX-2 inhibitörleri, naproksen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen ve ibuprofen gibi propiyonik asitler, mefanamik asit, indometasin, sulindak ve apazon gibi fenamatlar, fenilbütazon gibi piralizonlar, aspirin gibi salisilatlar; Meloksikam, selekoksib, fofekoksib, valdekoksib ve etorikoksib, 10 düşük doz metotreksat, leflunomid, siklesonid, hidroksiklorokin, d-penisilamin, oranofin veya parenteral veya oral uygulanan altın gibi COX-2 inhibitörleri; Th2 sitokinlerine yönelik bloke edici monoklonal antikorlar ve çözünür reseptörler gibi Th2 sitokinler IL-2 ve IL-5'in aktivitesini modüle edilen ilaçlar; PPAR-γ agonistleri, örneğin rosiglitazon; veya 15 Synagis (palivizumab) gibi anti-RSV antikorları ve gelecekte rinovirüs enfeksiyonunu tedavi etmek üzere kullanılabilecek olan ajanlar, örneğin, interferon-alfa, interferon-beta ve diğer interferonlar.

11. İstem 10'a göre bir bileşim olup, özelliği ilave aktif ajanın montelukast olmasıdır.

20

12. İstemler 8 ila 11'den herhangi birine göre bir farmasötik veya veterinerlik bileşiminin hazırlanmasına yönelik bir proses olup, özelliği prosesin istemler 1 ila 3'ten herhangi birine göre bir polimorfik form ve farmasötik olarak veya veterinerlikte kabul edilebilir bir ekspiyan ile ilişkili hale getirme işlemini 25 içermesidir.

13. CRTH2 reseptöründe PGD<sub>2</sub> faaliyetinin yol açtığı bir hastalık veya durumun tedavisinde eş zamanlı, ayrı veya sıralı kullanıma yönelik kombine edilmiş bir preparat olarak istemler 1 ila 3'ten herhangi birinde tanımlandığı üzere Bileşik 1'in bir polimorfik formunu ve istem 10'da listelenen ajanlardan bir veya daha fazlasını içeren bir üründür.

30

14. CRTH2 reseptöründe PGD<sub>2</sub>'nin etkisi ile aracılık edilen bir hastalık veya durumun tedavisine yönelik bir kit olup, özelliği aşağıdaki unsurları içermesidir;

35

- 5
- (a) istemler 1 ila 3'ten herhangi birinde tanımlandığı üzere Bileşik 1'in bir polimorfik formunu içeren birinci bir konteyner; ve
  - (b) CRTH2 reseptöründe PGD2 veya diğer agonistler ile aracılık edilen hastalıklar veya durumların tedavisinde faydalı olan ek bir ajanı içeren ikinci bir konteyner, burada ilave aktif ajan, istem 17'de listelenen ajanlardan seçilir.

## TARİFNAME

### [5-FLORO-3-({2-[(4-FLOROBENZEN) SÜLFONİL]PİRİDİN-3-İL}METİL)-2-METİLİNDOL-1-İL]-ASETİK ASİDİN POLİMORFİK FORMU

5 Mevcut buluş, bir farmasötik olarak kullanışlı olan bir bileşiğin yeni bir polimorfik formu, bu polimorfun, bunu içeren bileşimlerin hazırlanmasına yönelik yöntemler ve bunun astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıklar ve prostaglandin D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>) ve eozinofiller, bazofiller ve Th2 lenfositleri dahil hücreler üzerindeki CRTH2 reseptöründe etkiyen diğer agonistlerin neden olduğu diğer inflamatuvar hastalıkların  
10 tedavisine veya önlenmesine yönelik kullanımı ile ilgilidir.

PGD<sub>2</sub>, bir eikosanoittir, lokal doku hasarı, normal uyarıcı veya hormonal uyarıcıya karşılık olarak veya hücrel aktivasyon yolları aracılığıyla hücreler tarafından sentezlenen bir kimyasal aracı sınıfıdır. Eikosanoidler, vücut içinde oldukça çeşitli  
15 dokular üzerindeki spesifik hücre reseptörlerine bağlanır ve bu dokularda çeşitli etkilere aracılık eder. PGD<sub>2</sub>'nin mast hücreleri, makrofajlar ve Th2 lenfositleri tarafından oluşturulduğu bilinir ve antijen ile yüklenen astım hastalarının solunum yollarında yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır (Murray et al., (1986), N. Engl. J. Med. 315: 800-804). PGD<sub>2</sub>'nin hava yollarına yerleştirilmesi, bronkokonstrüksiyon (Hardy et al.,  
20 (1984) N. Engl. J. Med. 311: 209-213; Sampson et al., (1997) Thorax 52: 513-518) ve eozinofil akümüasyonu (Emery et al., (1989) J. Appl. Physiol. 67: 959-962) dahil olmak üzere astım yanıtının birçok özelliğine neden olabilir.

Dışsal olarak uygulanan PGD<sub>2</sub>'nin inflamatuvar tepkiler başlatması potansiyeli, antijene  
25 karşılık olarak aşırı eozinofilik akciğer inflamasyonu ve Th2 sitokin oluşumu gösteren aşırı ifade eden insan PGD<sub>2</sub> sentazı üreten transgenik farelerin kullanımı ile doğrulanmıştır (Fujitani et al., (2002) J. Immunol. 168: 443-449).

Keşfedilecek olan PGD<sub>2</sub>'ye spesifik birinci reseptör, cAMP'nin hücreler arası  
30 seviyelerinin yükselmesi ile ilişki olan DP reseptörüdür. Ancak, PGD<sub>2</sub>'nin, proinflamatuvar aktivitesinin çoğunu, CRTH2 (Th2 hücreleri üzerinde ifade edilen kemoatraktan reseptör-homoloğu molekül) olarak adlandırılan, Th2 lenfositleri, eozinofiller ve bazofiller ile ifade edilen bir G proteinine-bağlı reseptör ile etkileşim aracılığıyla sağladığı düşünülmüştür (Hirai et al., (2001) J. Exp. Med. 193: 255-261 ve  
35 EP0851030 ve EP-A-1211513 ve Bauer et al., EP-A-1170594). PGD<sub>2</sub>'nin Th2

lenfositleri ve eozinofilleri aktivasyonu üzerindeki etkisinin, selektif CRTH2 agonistleri 13,14 dihidro-15-keto-PGD<sub>2</sub> (DK-PGD<sub>2</sub>) ve 15R-metil-PGD<sub>2</sub>'nin bu yanıtı yol açması ve PGD<sub>2</sub>'nin etkilerinin bir anti-CRTH2 antikoru ile bloke edilmesi nedeniyle, CRTH2 aracılığıyla sağlandığı açıkça görülür (Hirai *et al.*, 2001; Monneret *et al.*, (2003) J. Pharmacol. Exp. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver *et al* DDT Vol 2, No. 2 February 1997; ve Lofts, F. 304: 349-355). Aksine, selektif DP agonisti BW245C, Th2 lenfositleri ve eozinofillerin migrasyonunu desteklemez (Hirai *et al.*, 2001; Gervais *et al.*, (2001) J. Allergy Clin. Immunol. 108: 982-988). Buna bağlı olarak, CRTH2 reseptöründe PGD<sub>2</sub>'nin antagonize edilmesi, astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi Th2'ye bağlı alerjik hastalıkların inflamatuvar bileşeninin tedavi edilmesine yönelik ilgi çekici bir yaklaşımdır.

EP-A-1170594, ilgili olduğu yöntemin, tümünün CRTH2 reseptöründeki PGD<sub>2</sub> ve diğer agonistlerin etkisi ile ortaya çıktığı alerjik astım, atopik dermatit, alerjik rinit, otoimmün, reperfüzyon zedelenmesi ve birtakım inflamatuvar koşulların tedavisinde kullanılan bileşiklerin tanımlanmasına yönelik kullanılabildiğini önerir.

EP-A-1170594'ün yayınlanmasından itibaren CRTH2 antagonist aktiviteye sahip bileşikler ile ilgili çok sayıda yayın yayınlanmıştır.

Örneğin, daha önceki başvurularımız WO-A-2005/044260, WO2006/095183 ve WO2008/012511 içinde CRTH2 reseptöründe antagonist olan bileşikler açıklanır. Bu bileşikler, bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilmiş olabilen bir CH<sub>2</sub>-aril grubu ile 3-pozisyonunda sübstitüe edilmiş indol-1-asetik asit türevleridir. Bu belgelerde açıklanan bileşikler, CRTH2 reseptöründe PGD<sub>2</sub>'nin *in vitro* potent antagonistleridir.

Daha önceki başvurumuz WO2009/090414, WO2008/012511'in bileşiklerinin piridil analogları ile ilgilidir. Şaşırtıcı bir şekilde spesifik piridil regioizomerleri ve bunun sübstitüsyonunun ideal etki dengesine ve farmakokinetik özelliklere neden olduğu bulunmuştur. Spesifik olarak bir fenil sülfonil sübstitüentinin piridin-3-il regipizomerinin 2-pozisyonuna eklenmesinin *in vivo* olarak iyi farmakokinetikler ile birlikte fonksiyonel bir *in vitro* analizde iyi etkisi olan bileşikler sağladığı bulunmuştur.

Tahmin edildiği üzere WO2009/090414 içinde açıklanan bileşikler, CRTH2 reseptöründe PGD<sub>2</sub>'nin hareketi ile aracılık edilen hastalıklar ve durumların tedavisinde

faydalıdır. Bu bileşiklerden biri, [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asit (Bileşik 1) özellikle faydalıdır.

5 [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin sentezine yönelik bir yöntem, WO2009/090414 içinde belirtilir ancak mevcut buluşçular, bu yöntem ile üretilen bileşik partilerinin amorf olduğunu bulmuştur.

10 Kristalin formlar genel olarak amorf formlara göre daha stabildir ve bu nedenle bir amorf form, zamanla bir kristalin forma spontan olarak dönüşebilir. Bir bileşiğin farklı formlarının farklı farmakokinetik özelliklere sahip olabilmesi nedeniyle bu açık bir şekilde farmasötik olarak aktif bileşiklerin durumunda bir dezavantajdır. Bu nedenle buluşçular, Bileşik 1'in bir kristalin formunu geliştirmek üzere girişimde bulunmuştur.

15 Buluşçular aynı zamanda Bileşik 1'in solvatlı olmayan bir formunun bir kristalin formunu hazırlamaya çalışmıştır. Hidratların genel olarak diğer solvatlara tercih edilmesine rağmen birçok solventin ortam sıcaklığında termodinamik olarak stabil olmaması nedeniyle solvatlı olmayan formlar genel olarak farmasötik bileşimlerin hazırlanışına yönelik daha uygundur.

20 [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin enantiyotrop olduğu ve bu nedenle bileşiğin stabil polimorfik formunun sıcaklığa bağlı olduğu buluşçular tarafından bulunmuştur. Buluşçular, bu bileşiğin üç farklı polimorfik formunu bulmuştur: tam geçiş sıcaklığının belirlenmesinin zor olmasına rağmen yüksek sıcaklıklarda termodinamik olarak stabil olan Form 1 olarak belirtilen birinci bir form; 25 yaklaşık 60-65°C'ye kadar olan sıcaklıklarda termodinamik olarak stabil olan ikinci bir form (Form 2 olarak belirtilen); ve Formlar 2 ve 1'in stabilite aralıklarında sıcaklıklarda stabil olan üçüncü bir form (Form 3).

30 Oda sıcaklığında termodinamik olarak en stabil olan olmamasına rağmen üçüncü polimorfik form, Form 1 ve Form 2'ye göre daha yüksek bir çözünürlüğe sahip olma avantajına sahiptir. Bu nedenle bu, Bileşik 1'in yüksek derecede avantajlı bir formudur.

Bu nedenle mevcut buluşun birinci bir açısında [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin (Bileşik 1) bir 35 polimorfik formu sağlanır, bunun  $3068 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3054 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2976 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1582 \pm 2$

cm<sup>-1</sup>, 1427± 2 cm<sup>-1</sup>, 1298± 2 cm<sup>-1</sup>, 1213± 2 cm<sup>-1</sup>, 1190± 2 cm<sup>-1</sup>, 1164± 2 cm<sup>-1</sup>, 1060± 2 cm<sup>-1</sup>, 956± 2 cm<sup>-1</sup>, 927± 2 cm<sup>-1</sup>, 834± 2 cm<sup>-1</sup>, 700± 2 cm<sup>-1</sup>, 502± 2 cm<sup>-1</sup>, 421± 2 cm<sup>-1</sup>, 401± 2 cm<sup>-1</sup>, 388± 2 cm<sup>-1</sup>, 363± 2 cm<sup>-1</sup>, 353± 2 cm<sup>-1</sup>, 301± 2 cm<sup>-1</sup>, 208± 2 cm<sup>-1</sup>, 116± 2 cm<sup>-1</sup>de pikler ile karakterize edilen bir FT-Raman spektrumunu vermesi ile karakterize edilir.

Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'e yönelik tam Raman spektrumu, 3086± 2 cm<sup>-1</sup>, 3068± 2 cm<sup>-1</sup>, 3054± 2 cm<sup>-1</sup>, 2976± 2 cm<sup>-1</sup>, 2940± 2 cm<sup>-1</sup>, 2919± 2 cm<sup>-1</sup>, 2757± 2 cm<sup>-1</sup>, 1629± 2 cm<sup>-1</sup>, 1582± 2 cm<sup>-1</sup>, 1571± 2 cm<sup>-1</sup>, 1485± 2 cm<sup>-1</sup>, 1463± 2 cm<sup>-1</sup>, 1451± 2 cm<sup>-1</sup>, 1427± 2 cm<sup>-1</sup>, 1384± 2 cm<sup>-1</sup>, 1355± 2 cm<sup>-1</sup>, 1311± 2 cm<sup>-1</sup>, 1298± 2 cm<sup>-1</sup>, 1213± 2 cm<sup>-1</sup>, 1190± 2 cm<sup>-1</sup>, 1164± 2 cm<sup>-1</sup>, 1152± 2 cm<sup>-1</sup>, 1131± 2 cm<sup>-1</sup>, 1094± 2 cm<sup>-1</sup>, 1060± 2 cm<sup>-1</sup>, 1021± 2 cm<sup>-1</sup>, 956± 2 cm<sup>-1</sup>, 927± 2 cm<sup>-1</sup>, 908± 2 cm<sup>-1</sup>, 882± 2 cm<sup>-1</sup>, 834± 2 cm<sup>-1</sup>, 824± 2 cm<sup>-1</sup>, 773± 2 cm<sup>-1</sup>, 728± 2 cm<sup>-1</sup>, 717± 2 cm<sup>-1</sup>, 700± 2 cm<sup>-1</sup>, 674± 2 cm<sup>-1</sup>, 655± 2 cm<sup>-1</sup>, 630± 2 cm<sup>-1</sup>, 586± 2 cm<sup>-1</sup>, 569± 2 cm<sup>-1</sup>, 539± 2 cm<sup>-1</sup>, 502± 2 cm<sup>-1</sup>, 444± 2 cm<sup>-1</sup>, 421± 2 cm<sup>-1</sup>, 401± 2 cm<sup>-1</sup>, 388± 2 cm<sup>-1</sup>, 363± 2 cm<sup>-1</sup>, 353± 2 cm<sup>-1</sup>, 301± 2 cm<sup>-1</sup>, 279± 2 cm<sup>-1</sup>, 234± 2 cm<sup>-1</sup>, 208± 2 cm<sup>-1</sup>, 170± 2 cm<sup>-1</sup>, 116± 2 cm<sup>-1</sup>de pikler ile karakterize edilir; burada altı çizili olan sinyaller, Bileşik 1'in diğer polimorfik formlarındaki sinyallerden en az 2cm<sup>-1</sup> farklı olanlardır.

Bu polimorfik form (Form 3 olarak bilinen), yaklaşık 60-65°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda termodinamik olarak stabildir. Ayrıca Form 3, açık durumu ve tokluk birimi ile simüle edilmiş bağırsak sıvısında Bileşik 1'in en çözünebilir kristalin formudur ve bu, formülasyon amaçlarına yönelik ve bunun *in vivo* olarak biyoyararlanımına yönelik avantajlı olduğunu kanıtlayabilir.

25

Aynı zamanda isteğe bağlı olarak Polimorfik Form 2 ile karışım halinde Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ün saf Polimorfik Form 2'nin hazırlanışına yönelik faydalı bir başlangıç materyali olduğu bulunmuştur.

Polimorfik Form 3, diferansiyel tarama kalorimetresi ile ölçüldüğü üzere 200°C'de bir erime sinyaline sahiptir ve yaklaşık 60-65°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda stabildir. Ölçümün genel olarak Bileşik 1'in farklı formlarının bir karışımı ile bir süspansiyon denge deneyi kullanılarak gerçekleştirilmesi ve bu deneyde Bileşik 1'in geçiş sıcaklığına ulaşılmadan önce ayrıştığının görülmesi nedeniyle Formlar 2 ile 3 arasında bir geçiş sıcaklığının belirlenmesinin zor olmasına rağmen oldukça yüksek sıcaklıklarda

35

termodinamik olarak stabil form olan Form 1 ile birlikte bu sıcaklığın altında Form 2, termodinamik olarak daha stabil bir formdur.

Uygun bir şekilde Bileşik 1'in Polimorfik Form 3'ü, saf veya büyük oranda saf olacaktır.

5 Bu nedenle bu genel olarak Bileşik 1'in diğer formlarının en fazla %10'unu, tercihen Bileşik 1'in diğer formlarının en fazla %5'ini, daha fazla tercih edildiği üzere en fazla %2'sini ve en fazla tercih edildiği üzere en fazla %1'ini içerecektir. Bileşik 1'in diğer formları, Formlar 1 veya 3'ün amorf formu olabilir.

10 Aynı zamanda Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ün diğer safsızlıkları, örneğin solvent kalıntılarını büyük oranda içermemesi tercih edilir. Bu nedenle uygun bir şekilde bileşik 1'in Polimorfik Formu 2, solventin (örneğin, metiletilketon) ağırlıkça en fazla %1'ini içerir. Daha uygun bir şekilde bu, ağırlıkça en fazla %0.5, tercihen en fazla %0.2 ve daha fazla tercih edildiği üzere ağırlıkça en fazla %0.1 içerir.

15 Bileşik 1'in hazırlanışına yönelik bir yöntem, WO2009/090414 içinde belirtilir. Ancak halihazırda tartışıldığı üzere açıklanan yöntemin bileşiğin bir amorf formuna neden olduğu görülür. Bu ürünün yeniden kristalleştirilmesi, polimorfik Form 1'i ortaya çıkartmıştır.

20 Polimorfik Form 3, uzun bir süre boyunca, tipik olarak metiletilketon içinde oda sıcaklığında 15 ila 30 gün boyunca faz dengeleme ile WO2009/090414 içinde açıklanan üründen hazırlanabilir. Bazı durumlarda Polimorfik form 2, polimorfik form, Form 3 ile karışım halinde elde edilir.

25 Bu nedenle gerekli olması durumunda Polimorfik Form 3, yaklaşık 2-36 saat ancak uygun bir şekilde 24-26 saat boyunca yüksek sıcaklıkta, tipik olarak 60 ila 80°C'de ancak daha genellikle 65 ila 80°C'de metiletilketon içinde tekrar faz dengelemesi ile Formlar 2 ve 3'ün bir karışımından elde edilebilir.

30 Daha saf bir ürünün gerekmesi halinde proses, yukarıdaki adımdan elde edilen Polimorfik Form 3'ün kristalleri ile yaklaşık 65 ila 80°C, genellikle 70-75°C'lik yüksek bir sıcaklıkta metiletilketon içinde Bileşik 1'in doymuş bir solüsyonunun tohumlandırılmasını ve kristalizasyon işleminin gerçekleştirilmesi akabinde polimorfik Form 3'ün  
35 kristallerinin izole edilmesini içerebilir.

Bu nedenle buluşun diğer bir açısında yukarıda tanımlandığı üzere [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil] piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin Polimorfik formu 2'nin hazırlanışına yönelik bir proses sağlanır, proses aşağıdaki adımları içerir:

- 5 a. metiletilketon içinde [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin süspanse edilmesi;
- b. süspansiyonun 15 ila 30 gün boyunca yaklaşık 15 ila 25°C'lik karıştırılması; ve
- c. kristalin [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin izole edilmesi ve kurutulması.

10

Bu prosesin gerçekleştirilmesinden sonra ürün genel olarak Polimorfik Formlar 2 ve 3'ün bir karışımı olacaktır.

Böylece proses ayrıca aşağıdaki adımları içerebilir:

15

- d. adımın (c) ürününün doymuş bir solüsyon elde etmek üzere yaklaşık 65 ila 80°C aralığında yüksek bir sıcaklıkta metil etil keton içinde çözündürülmesi;
- e. solventin kısmi olarak buharlaştırılması;
- f. karışımın kristalizasyon gerçekleşene kadar 20-36 saat boyunca karıştırılması;
- 20 ve
- g. kristalin Bileşik 1'in izole edilmesi.

İsteğe bağlı olarak proses aşağıdaki ek adımları içerebilir:

- 25 h. Bileşik 1'in doymuş bir solüsyonunun yaklaşık 65-80°C'lik yüksek bir sıcaklıkta metiletilketon içinde hazırlanması;
- i. solüsyonun adımın (g) kristalin ürünü ile tohumlandırılması;
- j. kristalizasyonun gerçekleştirilmesine olanak sağlanması ve;
- k. kristalin ürününün izole edilmesi.

30

İsteğe bağlı olarak adımlar (h) ila (k), sonraki kristalizasyon adımına yönelik tohum kristalleri olarak adımın (k) ürünü kullanılarak tekrar edilebilir.

Proseste kullanılan başlangıç Bileşiği 1, amorf materyal, polimorfik Form 1 veya  
35 polimorfik Form 2, bunların herhangi bir karışımı olabilir. Ancak bu proses özellikle

amorf materyalden, örneğin WO2009/090414 içinde açıklanan prosesten elde edilen materyalden başlandığında faydalıdır.

5 Faz dengeleme işlemi daha tipik olarak yaklaşık 15 ila 20 gün, örneğin 17 gün üzerinde gerçekleştirilir.

Polimorfik Form 3 elbette bir farmasötik olarak faydalıdır ancak ayrıca bunun yaklaşık 65°C'ye kadar olan sıcaklıklarda termodinamik olarak en stabil olan Polimorfik Form 2'nin hazırlanışında en uygun başlangıç materyali olduğu bulunmuştur.

10

Beklemede olan başvurumuzda açıklandığı üzere Bileşik 1'in Polimorfik Formu 2, asetonitril veya bir asetonitril ve su karışımı içinde Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ün doymuş bir solüsyonu hazırlanarak, solüsyon Polimorfik Form 2'nin kristalleri ile tohumlanarak ve kristalizasyonun gerçekleşmesi sağlanarak hazırlanabilir.

15 WO2009/090414 içinde açıklandığı üzere Bileşik 1, CRTH2 antagonist aktivitesine sahiptir ve bu nedenle PGD<sub>2</sub> veya CRTH2'ye bağlanan diğer agonistlerin aracılık yaptığı durumların tedavisinde faydalıdır.

20

Bu nedenle buluşun diğer bir açısında özellikle alerjik hastalıklar, astım durumları ve inflamatuvar hastalıklar, örneğin astım, astım alevlenmeleri, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, alerjik rinit konjonktivitleri, nazal polipler, atopik dermatit, kontakt aşırı duyarlılığı (kontakt dermatit dahil), eozinofilik öksürük, eozinofilik bronşit, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik özefagus yangısı, besin alerjileri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, mastositoz, ürtiker, hipereozinofilik sendrom,

25 hiper IgE sendromu, fibrotik hastalıklar, Churg-Strauss sendromu ve multipl sklerozun tedavisinde veya önlenmesinde olmak üzere ilaç içinde kullanıma yönelik yukarıda tanımlandığı üzere [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil] piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin Polimorfik Formu 3 sağlanır.

30

Bileşik, ayrıca enfeksiyon tedavisinde kullanılır.

35

"Astım" terimi, tüm astım türlerini, örneğin, alerjik astım, alerjik olmayan astım, eozinofilik astım, steroid dirençli astım, Th2'ye bağlı astım, Th2'ye bağlı olmayan astım ve aspirin ile indüklenen astımı içerir. Bir düzenlemede astım, alerjik astımdır ve diğer bir düzenlemede astım, eozinofilik astımdır.

"Astım alevlenmeleri", viral enfeksiyonların, özellikle respiratuar sinsityal virüs (RSV) veya rinovirüsün neden olduğu alevlenmeleri içerir.

5 Alerjik rinit, perennial alerjik riniti ve mevsimsel alerjik riniti içerir. "Konjonktivitler", özellikle alerjik konjonktivit, vernal keratokonjonktivit ve atopik keratokonjonktiviti içerir.

"Enfeksiyon", bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonları içerir. Enfeksiyon, atopik olan ve atopik hale gelme riskine sahip olan hastalarda gerçekleşebilir ve özellikle astım hastalarında, bir rinovirüs, enflüenza veya RSV enfeksiyonu olabilir. Alternatif olarak 10 enfeksiyon, özellikle atopik dermatitten muzdarip hastalarda, bir bakteriyel enfeksiyon, örneğin, bir Staphylococcus aureus enfeksiyonu olabilir.

"Fibrotik hastalıklar" terimi, özellikle Th2 immün tepkilerinin neden olduğu/şiddetlendirdiği fibrotik hastalıkları, örneğin, idiyopatik pulmoner fibrozis, 15 skleroderma ve hipertrofik skarları içerir.

Bileşik 1'in polimorfu 3, diğer PGD2 aracılı hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. PGD2'nin aracılık ettiği hastalıklara, sistemik lupus eritematozus, sedef hastalığı, akne, allogreft rejeksiyonu, romatoid artrit, psoriatik artrit ve osteoartrit gibi otoimmün 20 hastalıklar dahildir.

aynı zamanda yukarıda listelenenlerden seçilen bir hastalık veya durumun tedavisi veya önlenmesine yönelik bir yöntem açıklanır, yöntem, bu tür bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya yukarıda tanımlandığı üzere Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ün etkili bir 25 miktarının uygulanmasını içerir.

Hasta, bir memeli, örneğin bir insan olacaktır.

Burada aynı zamanda yukarıda listelenenlerden seçilen bir hastalık veya durumun 30 tedavisi veya önlenmesine yönelik bir ajanın hazırlanışında yukarıda tanımlandığı üzere Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ün kullanımı sağlanır.

[5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil] piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin Polimorfik Formu 3'ün tedavi edilmesi gerek hastalık veya durumlara bağlı olarak 35 uygun bir şekilde formüle edilmesi gerekir.

Bu nedenle buluşun diğer bir açısında farmasötik olarak veya veterinerlik açısından kabul edilebilir bir ekspiyan ile birlikte yukarıda tanımlandığı üzere [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil] piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin Polimorfik formu 3'ü içeren farmasötik veya veterinerlik bileşimi sağlanır. Tedavi edilen veya önlenen hastalık veya duruma yönelik uygun veya önerilebilir olarak dikkate alınabilecek olan diğer aktif materyaller mevcut olabilir.

Eksipiyan veya birden fazlasının mevcut olması durumunda, ekspiyanların her biri, formülasyonun diğer malzemeleri ile uyumlu olması ve alıcı için zararlı olmama açısından kabul edilebilir olmalıdır.

Formülasyonlara, oral (viskoz oral formülasyonlar dahil), rektal, nazal, bronşiyal (solunan), topikal (göz damlaları, bukkal ve dilaltı dahil), vajinal veya parenteral (subkütanöz, intramüsküler, intravenöz ve intradermal dahil) verilise yönelik uygun olanlar dahildir ve eczacılık tekniğinde iyi bilinen herhangi bir yöntemle hazırlanabilir.

Uygulama yolu, tedavi edilecek olan duruma bağlı olacaktır ancak tercih edilen bileşimler, oral, nazal, bronşiyal ve topikal uygulamaya yönelik formüle edilir.

Bileşim, [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil] piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin Polimorfik Formu 3'ü ekspiyan ile ilişkilendirilerek hazırlanabilir. Genel olarak formülasyonlar, aktif ajanın sıvı taşıyıcılarla veya ince şekilde bölünmüş katı taşıyıcılar veya her iki ile birlikte eşit şekilde ve derinlemesine olarak birleşmesi ile ve akabinde ürünün şekillendirilmesi ile hazırlanır. Buluş, [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil] piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asidin Polimorfik Formu 3'ü farmasötik olarak veya veterinerlikte kabul edilebilir bir ekspiyan ile bağlantılı veya ilişkili hale getirme işlemini içeren, bir farmasötik bileşimin hazırlanmasına yönelik yöntemlere yöneliktir.

Mevcut buluşta oral uygulamaya yönelik formülasyonlar aşağıdaki gibi sunulabilir: her biri Bileşik 1'in Polimorfu 2'nin önceden belirlenen bir miktarını içeren kapsüller, tek dozluk paketler, tabletler, yuvarlak yassı haplar veya pastiller gibi ayrı birimler; toz veya granüller olarak; aköz bir sıvı veya aköz olmayan bir sıvı içinde aktif ajanın bir solüsyonu veya süspansiyonu olarak; veya bir su içinde yağ emülsiyonu veya yağ içinde su sıvı emülsiyonu olarak; veya bir şurup veya iksir olarak; veya kapsül olarak, vb.

Oral uygulamaya yönelik bileşimlere yönelik (örneğin, bir muko yapışkan vb. içeren tabletler, kapsüller, formülasyonlar), "kabul edilebilir taşıyıcı" terimine, yaygın ekspiyanlar, örneğin bağlama ajanları gibi taşıyıcılar, örneğin, şurup, akasya, jelatin, sorbitol, kestere, polivilpirrolidon (povidon), metilselüloz, etilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz, hidrokispropilmetilselüloz, sükroz ve nişasta; dolgular ve taşıyıcılar, örneğin, mısır nişastası, jelatin, laktoz, sükroz, mikrokristal selüloz, kaolin, manitol, dikalsiyum fosfat, sodyum klorid ve aljinik asit; poloksamerler, polisorbitatlar, sodyum dokusat ve sodyum loril sülfat gibi ıslatıcı ajanlar/sümfaktanlat; nişasta veya sodyum nişasta glikolat gibi dağıtıcılar ve magnezyum stearat, sodyum stearat ve diğer metal stearatlar, gliserol stearat, steark asit, silikon akışkan, talk mumu, yağlar ve koloidal silika gibi yağlayıcılar dahildir. Nane şekeri, keklik üzümü yağı, vişne tatlandırıcısı ve benzeri gibi tatlandırıcı ve lezzetlendirici ajanlar da kullanılabilir. Dozaj formunun kolayca tanınabilir hale getirilmesine yönelik bir renklendirme ajanının eklenmesi tercih edilebilir. Ayrıca tabletler teknikte iyi bilinen bir yöntemle kaplanabilir.

Bir tablet isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla ek bileşen ile sıkıştırma veya kalıplama yoluyla oluşturulabilir. Sıkıştırılmış tabletler, isteğe bağlı olarak bir bağlayıcı, yağlayıcı, inert seyreltici, koruyucu, yüzey aktif veya dağıtıcı ajan ile karıştırılan bir toz veya granül gibi serbest akan bir formda Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ün uygun bir makinede sıkıştırılmasıyla hazırlanabilir. Kalıplanan tabletler, bir inert sıvı seyreltici ile nemlendirilmiş toz bileşiminin uygun bir makine içinde kalıplanması ile oluşturulabilir. Bu tabletler opsiyonel olarak, kaplanmış veya çentikli olabilir ve aktif ajanın yavaş veya kontrollü salımının sağlanacağı şekilde formüle edilebilir.

Bazı formülasyonlar, bir muko yapışkan, örneğin, sodyum hiyalünorat gibi bir mukopolisakkarit içerebilir. Bu tür bileşimler, örneğin, sıvılar, sıvı şuruplar, yumuşak jeller, sıvı jeller, akabilir jeller veya aköz süspansiyonlar olarak formüle edilebilir ve aktif ajana ve muko yapışkana ek olarak, ayrıca yukarıda açıklandığı üzere bir veya daha fazla ek ekspiyan içerebilir. Sıvı formülasyonlar ayrıca bir solvent veya süspanse edici ajan, örneğin, su veya tuz solüsyonu olabilecek olan bir sıvı taşıyıcı içerecektir ve ayrıca, viskozitelerini artırmaya yönelik bir madde, örneğin sodyum karboksimetilselüloz, sorbitol veya dekstran içerebilir.

Oral verilise yönelik uygun diğer formülasyonlara, aktif ajanı tatlandırılmış şekilde, çoğunlukla sükroz ve akasya veya kestere şeklinde içeren pastiller; jelatin ve gliserin

veya sükroz ve akasya gibi bir inert şekilde Bileşik 1'in Polimorfik Form 3'ü içeren pastiller ve uygun bir sıvı taşıyıcı içinde aktif ajanı içeren ağız çalkalayıcıları dahildir.

5 Deriye topikal uygulamaya yönelik, bileşim, bir krem, pomad, jel, solüsyon veya süspansiyon vb. şeklinde yapılabilir. Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'e yönelik kullanılabilen krem veya pomad formülasyonları, örneğin, İngiliz Farmakopesi gibi standart farmasötik ders kitaplarında açıklandığı üzere teknikte iyi bilinen klasik formülasyonlardır.

10 Yukarıda açıklanan bileşim, farmakolojik aktif içerik maddesini, bir solüsyon veya süspansiyonun tozu şeklinde veya damlaları şeklinde dağıtabilen örneğin aerosoller veya spreylerin nazal, bronşiyal veya bukkal verilmesi ile solunum yollarının tedavisinde yönelik kullanılabilir. Toz-dağıtıcı özellikleri olan farmasötik bileşimler, kuru toz inhalerleri ve ölçümlü doz inhalerlerini içerir. Kuru toz inhalerleri genel olarak, Bileşik 15 1'in Polimorfik Formu 3'e ek olarak uygun bir taşıyıcıyı, örneğin laktoz ve istenilmesi halinde yardımcı maddeleri, örneğin sürfaktanlar ve/veya seyrelticiler ve/veya akışa yardımcı maddeler ve/veya yağlayıcıları içerir. Tozları dağıtmaya yönelik ölçümlü dozlu inhalerler genel olarak Bileşik 1'in Polimorfik Formu 1'e ek olarak oda sıcaklığının altında bir kaynama noktası olan bir sıvı itici ve istenmesi halinde yardımcı maddeler, 20 örneğin sıvı veya katı iyonik olmayan veya anyonik sürfaktanlar ve/veya seyrelticileri içerir. Farmakolojik olarak aktif içerik maddesinin solüsyon (örneğin nebulizasyon veya ölçümlü dozlu inhalerlere yönelik solüsyon) içinde olduğu solunum yolunun tedavi edilmesine yönelik farmasötik bileşimler, buna ek olarak uygun bir itici ve ayrıca gerekli olması halinde ilave bir solvent ve/veya bir stabilizör içerir. Püskürtücü yerine, ayrıca 25 uygun bir sıkıştırma veya genişletme cihazı aracılığıyla gerekli olduğu şekilde üretilmesi gerekli olan sıkıştırılmış hava kullanılabilir.

Parenteral formülasyonlar, genel olarak steril olacaktır.

30 Tipik olarak Bileşik 1'in dozu, CRTH2 reseptöründe PGD<sub>2</sub>'yi inhibe etmek üzere etkili olan bir konsantrasyonda plazma içinde ilacın konsantrasyonunu muhafaza etmek amacıyla yaklaşık 0.01 ila 100 mg/kg olacaktır. Bileşik 1'in terapötik olarak etkili olan tam miktarı ve bu tür bileşiğin en iyi şekilde uygulanacağı yol, ajanın kandaki seviyesinin bir terapötik etki elde etmek üzere gerekli olan konsantrasyon ile 35 karşılaştırılmasıyla teknikte uzman kişi tarafından kolayca belirlenir.

Farmasötik bileşim, bazı vakalarda örneğin iki kez, üç kez veya dört kez günlük doz gibi daha sık dozların kullanılabilmesine rağmen, en uygun şekilde günde bir kez uygulama şeklinde formüle edilir. Diğer taraftan, bazı durumlarda günde bir kezden daha az, örneğin iki günde bir şeklinde dozlanması mümkündür. Bazı durumlarda, 5 bileşimin birinci bir periyot boyunca verildiği ve akabinde, ikinci bir periyot boyunca, uygulamanın sona erdiği veya alternatif olarak bileşimin daha düşük dozda uygulandığı bir dozaj rejimi kullanılabilir. Bu tür bir dozaj rejimi WO 2009/063202 içinde açıklanır.

10 Yukarıda açıklandığı üzere Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3, bu aktif ajanlar tam olarak CRTH2 reseptöründeki PGD<sub>2</sub> inhibitörlerinin olmasının gerekli olmamasına rağmen yukarıda listelenen hastalıklar veya durumların tedavisinde kullanılabilen bir veya daha fazla aktif ajan ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

15 Bu nedenle yukarıda açıklanan farmasötik bileşimler, ek olarak bu aktif ajanların bir veya daha fazlasını içerebilir.

Ayrıca, yukarıda açıklandığı üzere Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ün CRTH2 reseptör agonistlerinin, özellikle PGD<sub>2</sub>'nin aracılık ettiği hastalıklar ve durumların tedavisine 20 yönelik bir ajanın hazırlanmasında kullanımı sağlanır, burada ajan ayrıca aynı hastalık ve durumların tedavisinde yönelik kullanışlı olan ek bir aktif ajan içerir.

Bu ek aktif ajanlar, diğer CRTH2 reseptör agonistleri olabilir veya tamamen farklı bir etki moduna sahip olabilir. Bunlar, aşağıdakileri içeren alerjik ve diğer inflamatuvar 25 hastalıklara yönelik mevcut olan terapileri içerir:

Suplatast tosilat ve benzer bileşikler;

30 Metaproterenol, izoproterenol, izoprenalin, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indakaterol, terbütalin, orsiprenalin, bitolterol mesilat ve pirbuterol gibi  $\beta$ 2 adrenoreseptör agonistleri veya teofilin ve aminofilin gibi metilksantinler, sodyum kromoglisat gibi mast hücreleri stabilize edicileri veya tiotropyum gibi muskarinik reseptör agonistleri;

35 antihistaminler, örneğin, loratadin, setirizin, desloratadin, levosetirizin, feksofenadin, astemizol, azelastin ve klorfeniramin gibi histamin H1 reseptör antagonistleri veya H<sub>4</sub> reseptör antagonistleri;

- propilheksedrin fenilefrin, fenilpropanolamin, psödoefedrin, nafazolin hidroklorid, oksimetazolin hidroklorid, tetrahidrozolin hidroklorid, ksilometazolin hidroklorid ve etilnorepinefrin hidroklorid gibi  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenoreseptör agonistleri;
- 5 kemokin reseptör fonksiyonu modülatörleri, örneğin, CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 ve CCR11 (C-C ailesine yönelik) veya CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 ve CXCR5 (C-X-C ailesine yönelik) ve C-X<sub>3</sub>-C ailesine yönelik CX<sub>3</sub>CR1;
- Montelukast, pranlukast ve zafirlukast gibi lökotrien antagonistleri
- 5-lipoksijenaz inhibitörleri gibi lökotrien biyosentez inhibitörleri veya zileuton,
- 10 ABT-761, fenleuton, tepoksalin, Abbott-79175, N-(5-süstitüe)-tiofen-2-alkilsulfonamidler, 2,6-di-tert-bütilfenol hidrazonlar gibi 5-lipoksijenaz aktifleştirici protein (FLAP) inhibitörleri, ZD2138, SB-210661 gibi metoksitetrahidropiranlar, L-739010 gibi piridinil-süstitüe-2-siyanonaftalen bileşikleri, L-746,530 gibi 2-siyanokinolin bileşikleri, MK-591, MK-886 ve BAY x 1005 gibi indol ve kinolin
- 15 bileşikleri;
- Roflumilast gibi PDE4 inhibitörleri dahil olmak üzere fosfodiesteraz inhibitörleri;
- anti-IgE antikor terapileri, örneğin omalizumab;
- fusidik asit gibi anti-infektifler (özellikle atopik dermatit tedavisine yönelik);
- klotrimazol gibi anti-fungaller (özellikle atopik dermatit tedavisine yönelik);
- 20 takrolimus gibi immüno baskılayıcılar ve özellikle inflamatuvar deri hastalığı durumunda pimekrolimus veya alternatif olarak FK-506, rapamisin, siklosporin, azatioprin veya metotreksat;
- İnterferonlar, TNF veya GM-CSF gibi Th1 sitokin yanıtını geliştiren alerjen immünoterapisi, örneğin Grazax; kortikosteroidler, örneğin prednizon,
- 25 prednizolon, flunisolid, triamsinolon asetonit, beklometazon dipropionat, budesonid, flutikazon propionat mometazon furoat ve flutikazon furoat ilaçları dahil olmak üzere immünoterapi ajanları;

30 CRTH2 antagonistleri ayrıca aşağıdakileri içeren inflamatuvar belirtilere yönelik geliştirilen terapiler ile kombine edilebilir;

- DP antagonistleri gibi diğer reseptörler üzerinde etkisi olan diğer PGD<sub>2</sub> antagonistleri;
- TNF $\alpha$  dönüştürücü enzim (TACE) anti-TNF monoklonal antikorlar, TNF
- 35 reseptörü immünoglobülin molekülleri, diğer TNF izoformlarının inhibitörleri gibi

- sitokin üretimini modüle eden ilaçlar, piroksikam, diklofenak gibi selektif-olmayan COX-1/COX-2 inhibitörleri, naproksen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen ve ibuprofen gibi propiyonik asitler, mefanamik asit, indometasin, sulindak ve apazon gibi fenamatlar, fenilbütazon gibi piralizonlar, aspirin gibi salisilatlar; Meloksikam, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib ve etorikoksib, düşük doz metotreksat, leflunomid, siklesonid, hidroksiklorokin, d-penisilamin, oranofin veya parenteral veya oral uygulanan altın gibi COX-2 inhibitörleri; bloke edici monoklonal antikörler ve çözünür reseptörler gibi Th2 sitokinler IL-2 ve IL-5'in aktivitesini modüle edilen ilaçlar;
- 10 PPAR- $\gamma$  agonistleri, örneğin rosiglitazon; veya Synagis (palivizumab) gibi anti-RSV antikörleri ve gelecekte rinovirüs enfeksiyonunu tedavi etmek üzere kullanılabilecek olan ajanlar, örneğin, interferon-alfa, interferon-beta ve diğer interferonlar.
- 15 Yukarıda açıklandığı üzere Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ün montelukast, pranlukast ve zafirlukast gibi lökotrien antagonistleri ile kombinasyonları, özellikle montelukast ile kombinasyonları özellikle uygundur.
- 20 Buluşun diğer bir açısında CRTH2 reseptöründe PGD<sub>2</sub> etkisinin aracılık ettiği bir hastalık veya durumun tedavisinde eş zamanlı, ayrı veya sırayla kullanıma yönelik bir kombine edilmiş preparat olarak, yukarıda tanımlandığı üzere Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ü ve yukarıda listelenen ajanlardan biri veya daha fazlasını içeren bir ürün sağlanır.
- 25 Buluşun diğer bir açısında CRTH2 reseptöründe PGD<sub>2</sub> etkisinin aracılık ettiği bir hastalık veya durumun tedavisine yönelik, yukarıda tanımlandığı üzere Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3'ü içeren birinci bir konteyner ve yukarıda listelenen aktif ajanların biri veya daha fazlasını içeren ikinci bir konteyner içeren bir kit sağlanır.
- 30 Buluş bu noktada örneklerle ve aşağıdaki şekillere referans ile daha detaylı olarak açıklanacaktır, burada:
- Şekil 1, Bileşik 1, Parti 1'in PXRD desenini gösterir.
- 35 Şekil 2, Bileşik 1, Parti 3'ün PXRD desenini gösterir.

Şekil 3, Bileşik 1, Parti 3'ün FT-Raman spektrumunu gösterir. Spektrum, başlangıç polimorfizm çalışmasına yönelik bir referans olarak kullanılmıştır. En belirgin Raman pikleri, şekilde etiketlenir.

- 5 Şekil 4, 25°C ila 250°C sıcaklık aralığında ve 10°C/dakika ısıtma hızında Bileşik 1, Parti 3'ün TG-FTIR grafiğini gösterir.

Şekil 5, Bileşik 1, Parti 1'e yönelik bir diferansiyel taramalı kalorimetre kalıntısıdır.

- 10 Şekil 6, zamana karşı numune üzerinde bağıl nemi ve numune ağırlık yüzdesini gösteren, Bileşik 1, Parti 1'e yönelik bir dinamik buhar sorpsiyon eğrisidir.

Şekil 7, bağıl neme karşı numune ağırlık yüzdesini gösteren Bileşik 1, Parti 1'e yönelik diğer bir dinamik buhar sorpsiyon eğrisidir.

15

Şekil 8, Bileşik 1, Parti 2'nin PXRD desenini gösterir.

Şekil 9, etil asetatın Bileşik 1, Parti 1 yeniden kristalize edilerek ve akabinde elde edilen (Örnek 3) kristalin katı kurutularak elde edilen ürünün PXRD desenini gösterir.

20

Şekil 10, Örnek 3'ün (Form 1; kırmızı, dosya: H906) ürününün deneysel deseni ile bir LeBail-uyumuna (mavi) bağlı olarak hesaplanan veriler arasındaki uyumu gösteren Örnek 3'ten (Polimorfik Form 1) yeniden kristalize edilen ve kurutulan ürünün PXRD deseninin bir detayıdır. Aşağıda fark grafiği kırmızı olarak gösterilir.

25

Şekil 11, DMSO-d<sub>6</sub> içinde Örnek 4'ün (Polimorfik Form 1) Deneyi P15'in ürününün bir <sup>1</sup>H NMR grafiğidir.

- 30 Şekil 12, Örnek 4'ün (Polimorfik Form 2) Deneyi P9'un ürününün FT-Raman spektrumunu gösterir.

Şekil 13, Örnek 4'ün (Polimorfik Form 2) Deneyi P9'un ürününün PXRD desenini gösterir. Materyal, kristalindir.

Şekil 14, DMSO-d<sub>6</sub> içinde Örnek 4'ün (Form 1) Deneyi P9'un ürününün kaydedilmiş bir <sup>1</sup>H NMR'sidir.

Şekil 15, Örnek 4'ün (Form 2 ile bir karışım içinde Form 3) Ürünü P6'nın FT-Raman  
5 spektrumunu gösterir.

Şekil 16, Örnek 4'ün (Form 2) Ürünü P9'unki ile karşılaştırıldığında Örnek 4'ün Ürünü P6'nın PXRD deseninin bir detayıdır.

10 Şekil 17, Ürün P24'ün (kırmızı, dosya: J893) deneysel deseni ile LeBail-uyumuna (mavi) bağlı olarak hesaplanan veriler arasındaki uyumu gösteren Örnek 6'nın (Polimorfik Form 2) Ürünü P24'ün PXRD deseninin bir detayıdır. Aşağıda fark grafiği kırmızı olarak gösterilir.

15 Şekil 18, Polimorfik Form 3'ün (Örnek 6'nın ürünü) PRXD desenini gösterir.

Şekil 19, Polimorfik Form 3'ün (Örnek 6'nın ürünü) FT Raman spektrumunu gösterir.

Örneklerde aşağıdaki koşullar, ölçümlere yönelik kullanılmıştır.

20

**1H-NMR:** 1H-NMR spektrumları, 300.13 MHz proton frekansı, bir 30° eksitasyon darbesi ve bir 1 saniyelik geri kazanım gecikmesi ile bir Bruker DPX300 spektrometresi kullanılarak kaydedilmiştir. 16 tarama toplanmıştır. d<sub>6</sub>-DMSO, solvent olarak kullanılmıştır.

25

**DSC:** Diferansiyel taramalı kalorimetre, bir Perkin Elmer DSC-7 aleti (N<sub>2</sub> atmosferi altında kapalı altın numune kabı) ile gerçekleştirilmiştir.

**DVS (SPS):** Sorpsiyon Ölçme Sistemi SPS11-100n. Numune, bir Al kroze içine yerleştirilmiştir ve numunenin önceden tanımlanan bir nem programına başlanmadan önce verilen bir bağıl nemde dengelenmesine olanak sağlanmıştır. Kullanılan ölçme programı, karşılık gelen şekillerde (mavi çizgi) tanımlanmıştır.

**FT-Raman spektroskopisi:** FT-Raman spektrumları, 1064 nm'de çalışan yakın  
35 kızılötesi Nd:YAG lazeri ve bir sıvı nitrojen ile soğutulmuş germanyum dedektörü ile bir

Bruker RFS 100 FTRaman sistemi üzerinde kaydedilmiştir. Her bir numuneye yönelik  $2 \text{ cm}^{-1}$  çözünürlüğü olan minimum 64 tarama toplanmıştır. 300 mW lazer gücü kullanılmıştır. FTRaman verileri,  $3500$  ile  $100 \text{ cm}^{-1}$  arasında bölgede gösterilir.  $100 \text{ cm}^{-1}$ 'nin altında veriler, filtre kesmesi nedeniyle anlamsızdır.

5

**Toz X-ışını kırınımı:** Bruker D8; Bakır (K $\alpha$ ) radyasyonu, 40 kV/40 mA; LynxEye dedektörü,  $0.02^\circ$  2 Teta adım boyutu, 37 saniyelik adım süresi. Numune hazırlanışı: Numuneler genel olarak düz bir zemini almak üzere hafif basınç uygulamak dışında herhangi bir özel işlem olmadan ölçülmüştür. Silikon tek kristal numune tutucuları kullanılmıştır (0.1 mm derinlik). Numuneler, ölçüm sırasında döndürülmüştür.

10

**Solventler:** Bütün deneylere yönelik Fluka, Merck veya ABCR analitik derecedeki solventler kullanılmıştır.

15

**TG-FTIR:** Termogravimetrik ölçümler, bir Bruker FTIR Spektrometre Vektörü 22 veya IFS 28 (küçük bir deliği olan numune kapları, N $_2$  atmosferi,  $10^\circ\text{C}/\text{dakika}$  ısıtma hızı,  $25^\circ\text{C}$  ila  $250^\circ\text{C}$  aralığı) ile eşleştirilen bir Netzsch Termo-Mikrodenge TG 209 ile gerçekleştirilmiştir.

20

Örneklerde, aşağıdaki kısaltmalar kullanılır:

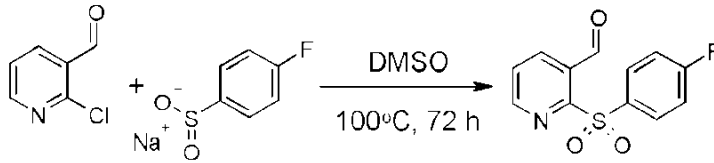
|    |        |                                          |
|----|--------|------------------------------------------|
|    | DMSO   | Dimetilsülfoksit                         |
|    | EtOAc  | Etil asetat                              |
|    | DCM    | Diklorometan                             |
| 25 | TMSOTf | Trimetilsilil triflat                    |
|    | HPLC   | Yüksek performanslı sıvı kromatografisi  |
|    | MP     | Erime Noktası                            |
|    | LCMS   | Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi |
|    | TLC    | İnce katman kromatografisi               |
| 30 | THF    | Tetrahidrofuran                          |
|    | MTBE   | Metil 'bütil eter                        |
|    | DMF    | <i>N,N'</i> -dimetilformamid             |
|    | NMP    | N-Metil-2-pirrolidon                     |
|    | MEK    | Metiletilketon                           |

35

**Örnek 1 - [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asit (Bileşik 1) hazırlanışı**

Bileşik 1, aşağıdaki gibi olan WO2009/090414 içinde belirtilen yöntem ile  
5 hazırlanmıştır.

**i. 2-(4-florobenzen)sülfonil)-piridin-3-karboksaldehid**

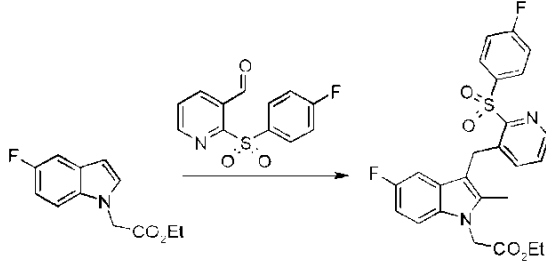


10

2-kloro-3-piridinkarboksaldehid (4.04 g, 2.86 mmol) ve 4-florobenzenesülfonik asit sodyum tuzu (5.73 g, 3.14 mmol), DMSO (100 ml) içinde çözünmüştür ve karışım, nitrojen altında 72 saat boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Ortama soğutulması üzere karışım, su (500 ml) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3x) ile özütlenmiştir. Kombine edilen  
15 organikler, su, tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur (MgSO<sub>4</sub>) ve 7.89 g ham ürün sağlamak üzere kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Ham bileşik, silika üzerinde önceden absorbe edilmiştir ve sarı bir katı (plakalar) olarak 4.14 g (%41) istenen ürünü sağlamak üzere bir EtOAc gradyanı kullanılarak heptan ile ayrıştırılarak kuru ped emme kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (MP = 131-131.3°C; IR = 1691 cm<sup>-1</sup>;  
20 HPLC = 7.21 min >%99).  
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** 7.23-7.29 (2H, m) 7.60 (1H, dd) 8.05-8.10 (2H, m) 8.37 (2H, dd) 8.67 (1H, dd) 11.1 (1H, s).

25

**ii. [5-Floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asit etil ester**

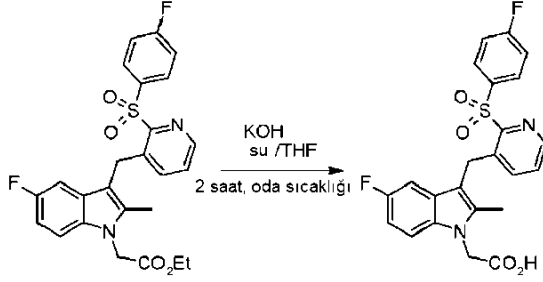


Kuru DCM (50 ml) içinde bir (5-floro-2-metil-indol-1-il)-asetik asit etil ester (1.0 g, 4.4 mmol) ve 2-(4-florobenzenesülfonil)-piridin-3-karboksaldehid (1.13 g, 4.3 mmol) solüsyonu, 0°C'de kuru DCM (15 ml) içinde karıştırılmış bir TMSOTf solüsyonuna 5-10 dakika üzerinde eklenmiştir. Karışım, bir parça halinde saf trietilsilan (2.05 ml, 12.8 mmol) eklenmeden önce 15 dakika boyunca bekletilmiştir. Karışım, 15 saat boyunca karıştırılmıştır ve ortama ısıtılmıştır. Reaksiyon, doymuş NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu (10 ml) ve DCM (2x 50 ml) ile özütlenen bifazik karışımın damlatılarak eklenmesiyle söndürülmüştür. Kombine edilen organikler, tuzlu su (50 ml) ile yıkanmıştır akabinde kurutulmuştur (MgSO<sub>4</sub>) ve kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Reaksiyon, aynı ölçek üzerinde tekrar edilmiştir ve iki ham materyal ayrı olarak saflaştırılmıştır. Ham reaksiyon materyalleri, sırasıyla farklı safsızlıklarda (HPLC tarafından %96.0 ve %94.5) olan soluk mor bir katı ve kahverengi bir katı olarak 0.90 g (%43) ve 1.50 g (%72) istenen bileşiği vermek üzere heptan ve bir etil asetat gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** 1.26 (3H, t) 2.29 (3H, s) 4.22 (2H, q) 4.62 (2H, s) 4.80 (2H, s) 6.79 (1H, dd) 6.86 (1H, ddd) 7.10 (1H, dd) 7.19 (1H, dd) 7.23-7.28 (2H, m) 7.36 (1H, dd) 8.05-8.11 (2H, m) 8.29 (1H, dd).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 10.4 (q) 14.2 (q) 25.3 (t) 45.2 (t) 61.9 (t) 103.4 (d) 103.6 (d) 108.0 (s) 108.1 (s) 109.1 (d) 109.2 (d) 109.5 (d) 109.8 (d) 116.2 (d) 116.4 (d) 127.0 (d) 128.5 (s) 128.6 (s) 132.2 (d) 132.3 (d) 133.3 (s) 135.1 (s) 136.4 (s) 136.6 (s) 139.4 (d) 146.2 (d) 156.2 (s) 157.0 (s) 159.4 (s) 164.7 (s) 167.3 (s) 168.6 (s).

iii. **[5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asit (Bileşik 1)**



### Yöntem A

5

KOH (0.34 g, 5.94 mmol), su (7 ml) içinde çözünmüştür ve ortamda nitrojen altında THF (21 ml) içinde iyice karıştırılmış bir [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asit etil ester (0.96 g, 1.98 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon, TLC ve LCMS ile görüntülenmiştir. 2 saat sonra solvent, 0.1M

10 HCl solüsyonu kullanılarak pH'nin 1.5'e ayarlanmasından önce *vakum ile* uzaklaştırılmıştır. Çökelti, emme filtrasyonu ile izole edilmeden önce 15 dakika boyunca iyice karıştırılmıştır. Toplanan katı, su ve akabinde MTBE ile yıkanmıştır, hava içine çekilerek kurutulmuştur ve akabinde pembe bir katı olarak 870 mg (%97) ürünü sağlamak üzere 50°C'de *vakum ile* kurutulmuştur (*MP* = 125-126°C; *IR* = 1729  $\text{cm}^{-1}$ ;

15 *HPLC* = 10.80 dakika %99.3).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz; DMSO):** 2.29 (3H, s) 4.56 (2H, s) 4.97 (2H, s) 6.85-6.91 (2H, m) 7.37-7.745 (2H, m) 7.47 (1H, dd) 7.51-7.57 (2H, m) 8.06-8.15 (2H, m) 8.36 (1H, dd).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO):** 10.5 (q) 25.0 (t) 45.5 (t) 102.7 (d) 102.9 (d) 107.7 (s) 107.8 (s) 108.8 (d) 109.1 (d) 110.9 (d) 111.0 (d) 117.1 (d) 117.3 (d) 128.1 (d) 128.2 (d) 128.3 (d) 132.7 (d) 132.8 (d) 133.8 (d) 135.5 (s) 136.8 (s) 138.1 (s) 140.4 (d) 147.0 (d) 155.9 (s) 156.6 (s) 158.9 (s) 164.6 (s) 167.1 (s) 171.1 (s).

20

Aşağıda kullanılan Bileşik 1'in Partileri 1 ve 3, WO2009/090414 içinde belirtilen yöntem ile aynı olan, yukarıda açıklanan yöntem ile hazırlanmıştır. Bileşik 1'in Partisi 2'ye 25 yönelik aşağıdaki prosedür kullanılmıştır.

### Yöntem B

KOH (0.514g, 9.16 mmol), su (11 ml) içinde çözünmüştür ve ortamda nitrojen altında THF (32 ml) içinde iyice karıştırılmış bir [5-floro-3-({2-[(4-florobenzen)sülfonil]piridin-3-

30

il}metil)-2-metilindol-1-il]-asetik asit etil ester (1.48g, 3.05 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. Reaksiyon, TLC ve LCMS ile görüntülenmiştir. 2 saat sonra reaksiyon haznesi, bileşik 1'in potasyum tuzunun bazik aköz solüsyonunu içermiştir. WO2009/090414 içinde belirtildiği üzere solventin uzaklaştırılması yerine aköz solüsyon, bir süspansiyon elde etmek üzere etil asetat ile yıkanmıştır. Çökeltile katı, filtrasyon ile uzaklaştırılmıştır ve aköz fazın pH'si, 0.1M HCl solüsyonu kullanılarak ve emme filtrasyonu ile izole edilmeden önce 15 dakika boyunca iyice karıştırılarak 1.5'e ayarlanmıştır. Toplanan katı, su ve akabinde MTBE ile yıkanmıştır, hava içine çekilerek kurutulmuştur ve akabinde pembe bir katı olarak 900 mg (%64) ürünü sağlamak üzere 50°C'de *vakum ile* kurutulmuştur.

## Örnek 2 - Örnek 1'in Ürününün Karakterizasyonu

Örnek 1'in yöntemi ile hazırlanan ürünün üç partisi, FT-Raman spektroskopisi, X-ışını tozu kırınımı (PXRD), Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (TG-FTIR), Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) ve DVS ile karakterize edilmiştir.

Şekil 1, Parti 1'in PXRD desenini gösterir. Numune, alındığı gibi ölçülmüştür. Materyal amorfudur. 28.4 °2 Teta ve 40.5 °2 Teta'da sinyaller büyük bir olasılıkla KCl'ya atanabilir.

Şekil 2, alındığı gibi ölçülen Parti 3'ün PXRD desenini gösterir. Numune amorfudur. 28.3 °2 Teta'da sinyal büyük bir olasılıkla KCl'ya atanabilir. Şekil 3, Parti 3'ün FT-Raman spektrumunu gösterir. Spektrum, başlangıç polimorfizm çalışmasına yönelik bir referans olarak kullanılmıştır. En belirgin Raman pikleri, şekilde etiketlenir.

Parti 3, 25°C ila 250°C sıcaklık aralığında ve 10°C/dakika ısıtma hızında TG-FTIR ile analiz edilmiştir. TG-FTIR, oda sıcaklığı ila 160°C'de ağırlıkça %1.2 kütle kaybı (kalıntı H<sub>2</sub>O) gösterir. ~160°C'nin üzerinde ayrışma meydana gelir. Bu nedenle materyal büyük olasılıkla solvatlı olmayan bir formdur. Bu, Şekil 4'te gösterilir.

Parti 1 aynı zamanda diferansiyel taramalı kalorimetre ile analiz edilmiştir ve Şekil 5, DSC kalıntısını gösterir. Birinci taramada (kırmızı kalıntı), yaklaşık 79°C'de cam geçişi noktası ( $\Delta C_p$ : 0.4 J/g°C) ve yaklaşık 155°C'de yeniden kristalleşme sinyali gözlemlenir. Soğutulduktan sonra numune kısmi olarak amorf olarak kalır. İkinci bir ısıtma adımı (mavi kalıntı) 0.2 J/g°C'lik bir  $\Delta C_p$  ile yaklaşık 73°C'de bir cam geçiş

sıcaklığı ve sonraki degradasyon ile yaklaşık 200°C'de bir erime sinyali gözlemlenir. Cam geçişi noktasının düşük sıcaklıklara geçişi büyük olasılıkla birinci ısıtma adımı sırasındaki kısmi ayrışmadan kaynaklanır.

- 5 Değişken su buharı basıncı varlığında Parti 1'in davranışını incelemek amacıyla numune, DVS ile analiz edilmiştir. Zamana karşı numune üzerindeki bağıl nem ve numune ağırlığı yüzdesi ile ortaya çıkan DVS eğrisi, Şekil 6'da gösterilir. Şekil 7, bağıl nem grafiğine karşı numune ağırlığı yüzdesini gösterir. Numune, saat başına %5 bağıl nem değişikliğinde bir tarama hızı ile önceden tanımlanan nem programına
- 10 başlanmadan önce %50 bağıl nemde koşullandırılmıştır. %50 bağıl nemin altında sürekli bir kütle kaybı gözlemlenir. Numune, ikinci adımda (%0 bağıl nem ile %95 bağıl nem) sürekli bir su alımı gösterir. %84 bağıl nemin üzerindeki bağıl nemlerde yüksek bir su alımı gözlemlenir. %95 bağıl nemde herhangi bir dengeye ulaşılmaz. Bu, amorf materyale yönelik tipiktir. Ölçme işleminin sonunda (nihai nem %50 bağıl nem)
- 15 numune, başlangıç materyali olarak %0.6 daha yüksek kütleyle sahiptir. Numune, FT-Raman (önceki ve sonraki DVS ölçümleri) ile kontrol edilmiştir. DVS'den geri kazanılan numune, herhangi bir faz geçişi göstermez.

Benzer sonuçlar, Parti 3'ten elde edilmiştir.

20

Partiler 1 ve 3'ün aksine Parti 2'nin PXRD deseni (Şekil 8), materyalin kristalin olduğunu göstermiştir. Materyal, yukarıda belirtilen alternatif prosedür, Yöntem B kullanılarak hazırlanmıştır.

### 25 **Örnek 3 - Bileşik 1'in Partisi 1'in Yeniden Kristalleştirilmesi**

- Tuzun elenmesinden önce KCl safsızlığı, etil asetat içinde Bileşik 1'in Partisi 1'in 5 g'sinin kristalleştirilmesi ile uzaklaştırılmıştır. Ürün, FT-Raman ve TG-FTIR ile karakterize edilmiştir. TG-FTIR ölçümü, kaynama noktasının üzerinde olan 140°C'de
- 30 %8.2 etil asetat kütle kaybını göstermiştir. Bu, solventin güçlü bir şekilde bağlandığını ve bir solvat formasyonuna yönelik tipik olduğunu gösterir. Numune, oda sıcaklığında vakum ile kurutulmuştur ve ürün, FT-Raman, TG-FTIR ve PXRD ile karakterize edilmiştir. Etil asetatın TG-FTIR tarafından tespit edilememesi nedeniyle kurutma işleminden sonra materyal, solvatlı olmayan bir forma değişmiştir. Şekil 9, yeniden
- 35 kristalleştirilen ürünün PXRD desenini gösterir. Materyal, kristalindir.

PXRD deseni, bu yeniden kristalleştirilen ve kurutulan ürünün Bileşik 1'in Partisi 2 ile aynı kristalin formu olduğunu ve bu kristalin formun, Form 1 olarak belirtildiğini göstermiştir.

#### 5 Örnek 4 - Süspansiyon Dengeleme ve Soğutma ile Kristalizasyon Deneyleri

Yaklaşık 100 mg Parti 3, solventlerin ve solventler karışımlarının içinde süspanse edilmiştir ve 22°C'de 17 gün boyunca karıştırılmıştır. Katılar filtrelenmiştir ve FT-Raman spektroskopisi (2 ölçüm: 1. yaş materyal, 2. kurutulmuş materyal) ile analiz edilmiştir.

10

Üretim prosesine göre ek bir süspansiyon dengeleme deneyi (Deney P23) gerçekleştirilmiştir. 250 mg Parti 3'e 62.5 µL su ve 440 µL formik asit (%98) eklenmiştir. Sarımsı kahverengi bir süspansiyon gözlemlenmiştir. 95 µL toluen eklenmiştir. Kısa selenleme işleminden sonra çökelti elde edilmiştir. Karıştırma mümkün olmamıştır. Ek olarak 1 mL H<sub>2</sub>O ve 80 µL toluen eklenmiştir. Sıcaklık, toplamda üç gün boyunca olmak üzere bir saat boyunca 25°C ile iki saat boyunca 50°C (iki saatlik yükseltme süreleri kullanılarak) arasında değiştirilmiştir.

15

Soğutma ile kristalizasyon deneylerine yönelik yaklaşık 100 mg Parti 3, doymuş bir solüsyon elde etmek üzere uygun miktarlarda solvent içinde daha yüksek sıcaklıklarda çözünmüştür. Tohumuz bir solüsyon hazırlamak üzere sıcaklık ayrıca 5°C yükseltilmiştir. Solüsyonlar akabinde 5°C'ye soğutulmuştur. Katılar filtrelenmiştir ve FT-Raman spektroskopisi (2 ölçüm: 1. yaş materyal, 2. kurutulmuş materyal) ile analiz edilmiştir. Herhangi bir katının gözlemlenmemesi halinde solüsyonlar 5°C'de karıştırılmıştır veya saklanmıştır ve herhangi bir çökeltinin gözlemlenmemesi halinde solüsyonlar, oda sıcaklığında nitrojen altında buharlaştırılmıştır.

20

25

Yeni formlar ayrıca PXRD ve TG-FTIR ile karakterize edilmiştir. Tablo 1, süspansiyon dengeleme ve soğutma ile kristalizasyon deneylerinin sonuçlarını kısaca açıklar.

30

**Tablo 1:** Süspansiyon dengeleme ve soğutma ile kristalizasyon deneylerinin sonuçları.

| Deney Tür 1)<br># | Solvent | T<br>[°C] 2) | Raman PXRD Yorumlar<br>2) |
|-------------------|---------|--------------|---------------------------|
|-------------------|---------|--------------|---------------------------|

| Deney # | Tür 1) | Solvent                   | T [°C] | Raman 2) | PXRD 2)       | Yorumlar                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|--------|---------------------------|--------|----------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P2      | SL     | Benzil alkol              | 22     | Yeni     | Yeni          | yüksek olasılıkla benzil alkol solvat;                                                                                                                                                                                                                    |
| P3      | SL     | DMF/TMBE 1:5              | 22     | Yeni     | Yeni          | büyük olasılıkla DMF solvata; TG-FTIR, ayrışma ile birlikte bir DMF kaybı gösterir.                                                                                                                                                                       |
| P4      | SL     | DMSO                      | 22     | Yeni     | Yeni          | DMSO solvata; TG-FTIR, ayrışma ile birlikte bir DMSO kaybı gösterir                                                                                                                                                                                       |
| P5      | SL     | DMSO/toluen 1:19          | 22     | P4       | ---           | Deney P4 ile aynı                                                                                                                                                                                                                                         |
| P6      | SL     | Metiletilketon            | 22     | Yeni     | Yeni          | solvatlı olmayan form<br><b>Form 2 + Form 3</b>                                                                                                                                                                                                           |
| P7      | SL     | THF                       | 22     | Yeni     | <sup>3)</sup> | TG-FTIR, %12.4 THF kaybı $\geq 100^{\circ}\text{C}$ gösterir; (mono solvata yönelik teorik içerik: %13.6); kurutma işleminden sonra FT Raman, Parti 2'ninki ve Örnek 3'ün yeniden kristalleştirilen ürünü, diğer bir ifadeyle <b>Form 1</b> ile uyumludur |
| P8      | SL     | NMP/sikloheksan 1:1       | 22     | Yeni     | Yeni          | Solvat                                                                                                                                                                                                                                                    |
| P9      | SL     | su/asetonitril (aw:~0.92) | 1:1 22 | Yeni     | Yeni          | Solvatlı olmayan form:<br><b>Form 2</b>                                                                                                                                                                                                                   |

| Deney # | Tür 1) | Solvent           | T [°C] | Raman 2) | PXRD 2)       | Yorumlar                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|--------|-------------------|--------|----------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P10     | SL     | su/THF<br>(aw:~1) | 1:1 22 | Yeni     | Yeni          | TG-FTIR, %42.5 su kaybı gösterir; büyük olasılıkla hidrat + yüzey bağlı su                                                                                                                                                                                 |
| P11     | SL     | metanol           | 22     | Yeni     | Yeni          | TG-FTIR, %6.4 MeOH kaybı $\geq 110^{\circ}\text{C}$ gösterir; (mono solvata yönelik teorik içerik: %6.6)                                                                                                                                                   |
| P12     | SL     | Asetonitril       | 22     | P9       | ---           | Deney P9, diğer bir ifadeyle <b>Form 2</b> ile uygundur                                                                                                                                                                                                    |
| P13     | SL     | Aseton            | 22     | Yeni     | <sup>3)</sup> | TG-FTIR, %7.7 aseton kaybı $\geq 110^{\circ}\text{C}$ gösterir; (hemi solvata yönelik teorik içerik: %6.6); kurutma işleminden sonra FT Raman, Parti 2'ninki ve Örnek 3'ün yeniden kristalleştirilen ürünü, diğer bir ifadeyle <b>Form 1</b> ile uyumludur |
| P14     | SL     | Formik asit       | 22     | Yeni     | <sup>3)</sup> | TG-FTIR, %8.2 formik asit kaybı $\geq 110^{\circ}\text{C}$ gösterir; büyük olasılıkla solvat + yüzeye bağlı solvent; kurutma işleminden sonra FT Raman, Parti 2'ninki ve Örnek 3'ün yeniden kristalleştirilen                                              |

| Deney # | Tür 1)                | Solvent                | T [°C]       | Raman 2) | PXRD 2)       | Yorumlar                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|-----------------------|------------------------|--------------|----------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                       |                        |              |          |               | ürünü, diğer bir ifadeyle Form 1 ile uyumludur                                                                                                                                                                                                                  |
| P15     | SL                    | Diklorometan           | 22           | Form 1   | ----          | FT Raman, Parti 2'ninki ve Örnek 3'ün yeniden kristalleştirilen ürünü, diğer bir ifadeyle <b>Form 1</b> ile uyumludur                                                                                                                                           |
| P16     | SL                    | 2-propanol             | 22           | Yeni     | Yeni          | TG-FTIR, %11.9 2-PrOH kaybı $\geq 100^{\circ}\text{C}$ gösterir; (mono solvata yönelik teorik içerik: %11.6)                                                                                                                                                    |
| P17     | COL<br>/buharlaştırma | su/aseton<br>(aw:~0.9) | 1:1 55-<br>5 | Yeni     | Yeni          | TG-FTIR, %22.0 su kaybı gösterir; büyük olasılıkla hidrat + yüzey bağlı su                                                                                                                                                                                      |
| P18     | COL<br>/buharlaştırma | TBME/Dioksan<br>1:3    | 55-<br>5     | ---      | ---           | jel                                                                                                                                                                                                                                                             |
| P20     | COL                   | Etanol                 | 75-<br>5     | Yeni     | <sup>3)</sup> | TG-FTIR, %27.7 etanol kaybı $\geq 110^{\circ}\text{C}$ gösterir; büyük olasılıkla solvat + yüzeye bağlı solvent; kurutma işleminden sonra FT Raman, Parti 2'ninki ve Örnek 3'ün yeniden kristalleştirilen ürünü, diğer bir ifadeyle <b>Form 1</b> ile uyumludur |

| Deney # | Tür 1)                | Solvent                  | T [°C] | Raman 2) | PXRD 2) | Yorumlar                                                                                                      |
|---------|-----------------------|--------------------------|--------|----------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P21     | COL                   | DMSO/toluen 1:9          | 80-5   | P4       |         | Deney P4 ile benzer, PXRD'de az derecede farklar                                                              |
| P22     | COL<br>/buharlaştırma | Formik asit              | 80-5   | Yeni     | ---     | degradasyon                                                                                                   |
| P23     | SL                    | su/formik<br>asit/toluen | 25-50  | Yeni     | Yeni    | TG-FTIR, su kalıntısı ile %9.4 toluen kaybı $\geq$ 150°C gösterir; (hemi solvata yönelik teorik içerik: %9.2) |

<sup>1)</sup> Tür: SL = süspansiyon dengeleme deneyi; COL: soğutma ile kristalizasyon deneyi

<sup>2)</sup> yeni: Form 1'inki (Parti 2 ve Örnek 3'ün yeniden kristalleştirilen ürünü) ile aynı olan, başlangıç materyalinden farklı spektrum/desen gözlemlenir.

<sup>3)</sup> PXRD, Bileşik 1, Parti 2 ile benzerdir. PXRD'den geri kazanılmış materyal, FT Raman tarafından ölçülmüştür. Spektrumlar, Bileşik 2, Parti 2 ve Örnek 3'ün yeniden kristalleştirilen ürünü ile uyumludur.

Kısaca:

Deneyler P2, P3, P4, P5, P8, P10, P11, P16, P17, P21 ve P23, solvatların (hidratlar dahil olmak üzere) veya hemisolvatların formasyonuna neden olmuştur;

Deney P18, bir jel ürününü ortaya çıkartmıştır;

Deney P22, degrade olan bir ürüne neden olmuştur;

10

Deneyler P7, P13, P14, P15 ve P20, kristalin Form 1'i (diğer bir ifadeyle, Bileşik 1'in Parti 2'si ve Örnek 3'ün ürünü ile aynı polimorfik form) ortaya çıkartmıştır;

15

Deneyler P9 ve P12, Form 2 olarak belirtilen yeni bir kristalin formu ortaya çıkartmıştır; ve

Deney P6, Form 3 olarak belirtilen üçüncü bir polimorfik form ile karışım halinde polimorfik Form 2'nin formasyonuna neden olmuştur.

### Örnek 5 - Polimorfik Formların Karakterizasyonu

5

#### i. Polimorfik Form 1

Yukarıda detaylı olarak açıklandığı üzere Örnek 3'ün yeniden kristalleştirme deneyi, büyük olasılıkla bir etil asetat solvat olan bir ürün ortaya çıkartmıştır. Ancak kurutulması üzerine bu, Form 1 olarak belirtilen solvatlı olmayan bir forma değişmiştir. Kurutma işleminden sonra Deneyler P7 (THF solvat), P13 (aseton solvat), P14 (formik asit solvat), P15 (diklorometan solvat) ve P20'nin (etanol solvat) ürünleri, Raman spektrumundan Bileşik 1'in Partisi 2 ve Örnek 3'ün yeniden kristalleştirilen ürünü ile aynı özelliklere sahip olduğu görünen bir kristalin formu kabul etmiştir. Stabilitesizlik nedeniyle solvatların stokiometrisinin belirlenmesi mümkün olmamıştır.

Bu polimorfik form, Form 1 olarak belirtilmiştir ve ayrıca PXRD ile karakterize edilmiştir. PXRD'nin indekslenmesi, verilen bir desenin saf bir katı faza karşılık gelip gelmediğini belirlemek üzere kullanılabilir. Yeniden kristalleştirilen materyalin PXRD deseni (dosya: H906) başarılı bir şekilde indekslenmiştir ve kafesin triklinik olduğu bulunmuştur. Ortaya çıkan kafes parametreleri, Tablo 2'de görülebilir. Gözlemlenen ve hesaplanan kırınım desenleri arasındaki nihai uyum, Şekil 10'da gösterilir ve düşük R-değerleri (bakınız Tablo 2), iyi uyumu doğrular. Bu, Form 1'in formların bir karışımına değil ancak doğru bir polimorfik forma karşılık geldiğini doğrular.

25

**Tablo 2:** Oda sıcaklığında elde edilen Form 1'e yönelik laboratuvar PXRD verilerine yönelik kafes parametreleri ve LeBail-Uyumu detayları.

| dosya    | H906                       |
|----------|----------------------------|
| a        | $10.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ |
| b        | $12.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ |
| c        | $9.1 \pm 0.1 \text{ \AA}$  |
| $\alpha$ | $102 \pm 1^\circ$          |
| $\beta$  | $112 \pm 1^\circ$          |

|                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| <b>dosya</b>             | <b>H906</b>         |
| Y                        | $89 \pm 1^\circ$    |
| hücre hacmi              | $1.116 \text{ Å}^3$ |
| R <sub>P</sub>           | %3.8                |
| ağırlıklı R <sub>P</sub> | %6.7                |

<sup>1</sup>H NMR, DMSO-d<sub>6</sub> içinde Deney P15'in (Polimorfik Form 1) ürününden kaydedilmiştir. Spektrum, Kimyasal bütünlüğü (bakınız Şekil 11) onaylar.

5

## ii. Polimorfik Form 2

Form 2, su/asetonitril (1:1) (Deney P9) ve asetonitril (Deney P12) içinde oda sıcaklığında faz dengeleme deneyleri ile elde edilmiştir. Etil metil keton (Deney P6) içinde oda sıcaklığında faz dengeleme deneyi aynı zamanda diğer bir yeni form (Form 3) ile karışım halinde Form 2'yi ortaya çıkartmıştır.

Örnek 4'ün (Form 2) Deneyi P9'un ürününün FT-Raman Spektrumu, Şekil 12'de gösterilir ve bunun PXRD deseni, Şekil 13'te gösterilir. Bu başarılı bir şekilde indekslenebilmiştir ve bu, Form 2'nin formların bir karışımına değil ancak doğru bir polimorfik forma karşılık geldiğini doğrular.

Bir <sup>1</sup>H NMR, DMSO-d<sub>6</sub> (bakınız Şekil 14) içinde Örnek 4'ün (Form 1) Deneyi P9'un ürününden kaydedilmiştir. Spektrum, kimyasal bütünlüğü doğrular.

20

## iii. Polimorfik Form 3

Form 3, etil metil keton (Örnek 4, Deney P6) içinde oda sıcaklığında bir faz dengeleme deneyi ile form 2 ile bir karışım olarak elde edilmiştir. Şekil 15, Ürün P6'nın (Form 2 ile bir karışım halinde Form 3) FT-Raman spektrumunu gösterir. En belirgin Raman pikleri, şekilde etiketlenir.

25

Ürün P6'nın PXRD'si, materyalin kristalin olduğunu göstermiştir ve Şekil 16, Ürün P9'unki (Form 2) ile karşılaştırıldığında Ürün P6'nın PXRD desenini gösterir. Ürün 6,

Ürün P9'un bütün sinyallerini ve aynı zamanda ek sinyalleri gösterir. Bu, Ürün P6'nın Form 2 ve diğer bir formun karışımı olduğunu gösterir. Bu diğer form, Form 3 olarak belirtilmiştir.

## 5 Örnek 6 - Saf Polimorfik Form 3'ün Hazırlanışı

A. 20.8 mg Bileşik 1, Formlar 2 ve 3'ün karışımı (Örnek 4, P6'nın yöntemi ile elde edilen ile benzer) ve 21.4 mg Bileşik 1, Form 2 (Örnek 4, P9'un yöntemi ile elde edilen ile benzer), 0.2 mL MEK içinde süspansiyon edilmiştir ve karışım, 70°C'ye ısıtılmıştır. Bileşik 1 neredeyse tam olarak çözündüğünde 9.8 mg Bileşik 1, Form 2+Form 3 (Örnek 4, P6 ile elde edilen ile benzer) ve 10.3 mg Bileşik 1, Form 1 (Örnek 4, P9'unki ile benzer) eklenmiştir. Solvent, nitrojen akışı altında kısmi olarak buharlaştırılmıştır, ayrıca 0.1 mL MEK eklenmiştir ve karışım, sarımsı kahverengi bir süspansiyon elde etmek üzere 75°C'de 25-26 saat boyunca karıştırılmıştır. Katı, filtreli santrifüjleme (5000 rpm, 0.2 µm PTFE, 22°C) ile geri kazanılmıştır ve materyal, PXRD ile analiz edilmiştir ve Bileşik 1, polimorfik Form 3 olduğu gösterilmiştir.

B. Daha saf bir Form 3 ürünü elde etmek amacıyla yukarıdaki A'dan elde edilen kristaller, aşağıdaki gibi hazırlanan doymuş bir solüsyonu tohumlandırmak üzere kullanılmıştır. 286.0 mg Bileşik 1, Form 1, 0.2 mL MEK içinde süspansiyon edilmiştir. Karışım, ~1 dakika boyunca selenlenmiştir ve çökelti gözlemlenmiştir. Bunun akabinde ilave bir 0.1 mL MEK eklenmiştir, solüsyon, 75°C'ye ısıtılmıştır ve yukarıdaki A'dan elde edilen ~1 mg kristal ile tohumlandırılmıştır. Solüsyon, 75°C'de ~22 boyunca karıştırılmıştır ve bir katı, filtreli santrifüjleme (0.2 µm PTFE, 1 dakika, 15000 rpm, 25°C) ile geri kazanılmıştır; hazne, 0.05 mL MEK ile temizlenmiştir. Materyal, oda sıcaklığında vakum ile ~24 saat boyunca kurutulmuştur ve katı ürün, FT Raman ve PXRD ile analiz edilmiştir ve Bileşik 1, Form 3 olduğu gösterilmiştir.

C. Daha saf olan Form 3 ürününü elde etmek amacıyla 149.7 mg Bileşik 1, Polimorfik Form 1, 0.15 mL MEK içinde süspansiyon edilmiştir. Karışım, ~1 dakika boyunca selenlenmiştir, bundan sonra çökelti gözlemlenmiştir. İlave bir 0.075 mL MEK eklenmiştir ve karışım, 75°C'ye ısıtılmıştır. Solvent, buharlaştırılan nitrojen akışı altında kısmi olarak buharlaştırılmıştır; 0.05 mL MEK eklenmiştir

- ve karışım, yukarıdaki B'de elde edilen ~2 mg kristal ile tohumlanmıştır. Solüsyon akabinde 75°C'de ~8 saat boyunca karıştırılmıştır ve bir katı, filtreli santrifüjleme (0.2 µm PTFE, 1 dakika, 15000 rpm) ile geri kazanılmıştır. Materyal, oda sıcaklığında vakum ile bir gece boyunca kurutulmuştur ve katı ürün, PXRD (Şekil 18) FT Raman (Şekil 19) ile analiz edilmiştir ve Bileşik 1'in Polimorfik Formu 3 olduğu gösterilmiştir.

### Örnek 7 - Polimorfik Formların Termodinamik Stabilitesi

- Örnek 4, Deney 15 (Form 1), Örnek 4, Deney 9 (form 2 + x) ve Örnek 4, Deney 6'nın (Form 2 + Form 3) ürünlerinin benzer oranlarının bir karışımı, asetonitril içinde süspanse edilmiştir ve Ürün P24 olarak belirtilen bir ürünü vermek üzere 22°C'de 13 boyunca çalkalanmıştır. Katı, filtreli santrifüjleme ile geri kazanılmıştır ve PXRD ile karakterize edilmiştir. Şekil 16, Örnek 4'ün Deneyi P9'un ürünününki ile karşılaştırılarak Ürün P24'ün PXRD desenini gösterir. Ürün P9'unun birkaç ilave sinyal göstermesine rağmen iki PXRD deseni esas olarak aynıdır. Bu sinyaller, (i) diğer bir kristalin formuna atabilir veya (ii) sinyaller, kırınım görüntüsünün daha düşük bir yoğunluğa sahip olması nedeniyle Ürün P24'e yönelik tespit edilemeyebilir.
- Bu nedenle 22°C'de 13 gün sonra PXRD, Form 2'ninkine karşılık gelir. Bu sonuca bağlı olarak Form 2'nin oda sıcaklığında en stabil form olduğu sonucuna varılabilir.

- PXRD'nin indekslenmesi, verilen bir desenin saf bir katı faza karşılık gelip gelmediğini belirlemek üzere kullanılabilir. Ürün P24'ün PXRD deseni (dosya: J893) başarılı bir şekilde indekslenmiştir ve kafesin triklinik olduğu bulunmuştur. Ortaya çıkan kafes parametreleri, Tablo 3'te görülebilir. Gözlemlenen ve hesaplanan kırınım desenleri arasındaki nihai uyum, Şekil 17'de gösterilir ve düşük R-değerleri (bakınız Tablo 3), iyi uyumu doğrular. Bu, Form 2'nin formların bir karışımına değil ancak doğru bir polimorfik forma karşılık geldiğini doğrular.

- Örnek 4'ün Ürünü P9 aynı zamanda aynı uzay grubunda ve benzer kafes parametrelerinde indekslenebilir. Ancak ürün P9'un birkaç sinyali indekslenmeyebilir. Bu sinyaller, diğer bir kristalin formuna (örneğin, polimorf, safsızlık veya degradasyon) atanabilir.

**Tablo 3:** Oda sıcaklığında elde edilen Form 2'ye yönelik laboratuvar PXRD verilerine yönelik kafes parametreleri ve LeBail-Uyumu detayları.

| Numune       | Ürün P24                   |
|--------------|----------------------------|
| dosya        | J893                       |
| a            | $10.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ |
| b            | $13.9 \pm 0.1 \text{ \AA}$ |
| c            | $7.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$  |
| $\alpha$     | $101. \pm 1^\circ$         |
| $\beta$      | $110 \pm 1^\circ$          |
| $\gamma$     | $79 \pm 1^\circ$           |
| hücre hacmi  | $1.068 \text{ \AA}^3$      |
| RP           | %4.9                       |
| Ağırlıklı RP | %7.1                       |

#### Örnek 8 - Polimorfik Formların Çözünürlüğü

5

Form 1, Form 2 ve Form 3'ün çözünürlüğü, 25°C'de açlık durumu ile simüle edilmiş bağırsak sıvısında (FaSSIF) ve tokluk durumu ile simüle edilen bağırsak sıvısında (FeSSIF) HPLC ile belirlenmiştir. FaSSIF ve FeSSIF, PHARES, İsviçre'de mevcut olan, SIF tozundan hazırlanmıştır. Her iki formun süspansiyonu hazırlanmıştır ve 25°C'de 24

saat boyunca dengelenmiştir. Süspansiyonlar filtrelenmiştir. Ortaya çıkan doymuş solüsyonların pH değerleri ölçülmüştür. Filtratlar seyreltilmiştir ve genel, optimize edilmemiş bir yöntem kullanılarak HPLC ile analiz edilmiştir. Aşağıda listelenen değerler, birçok tekrar üzerine ortalama değerlerdir. Ek olarak geri kazanılan katıların Raman spektrumları kaydedilmiştir.

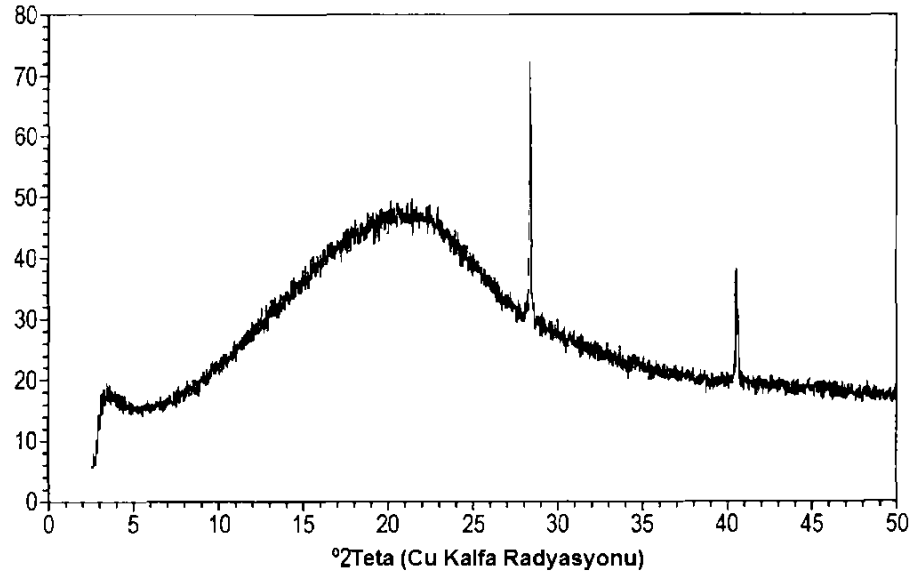
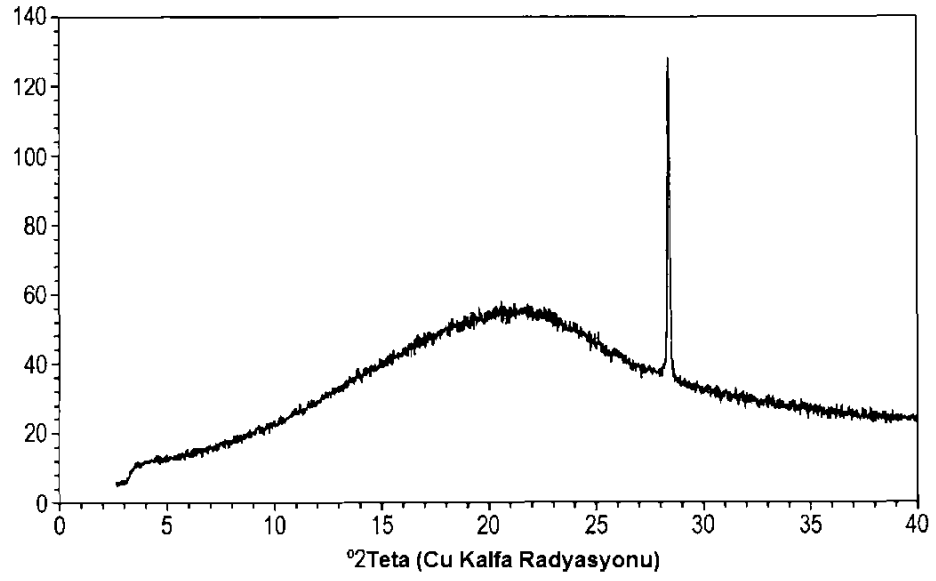
15

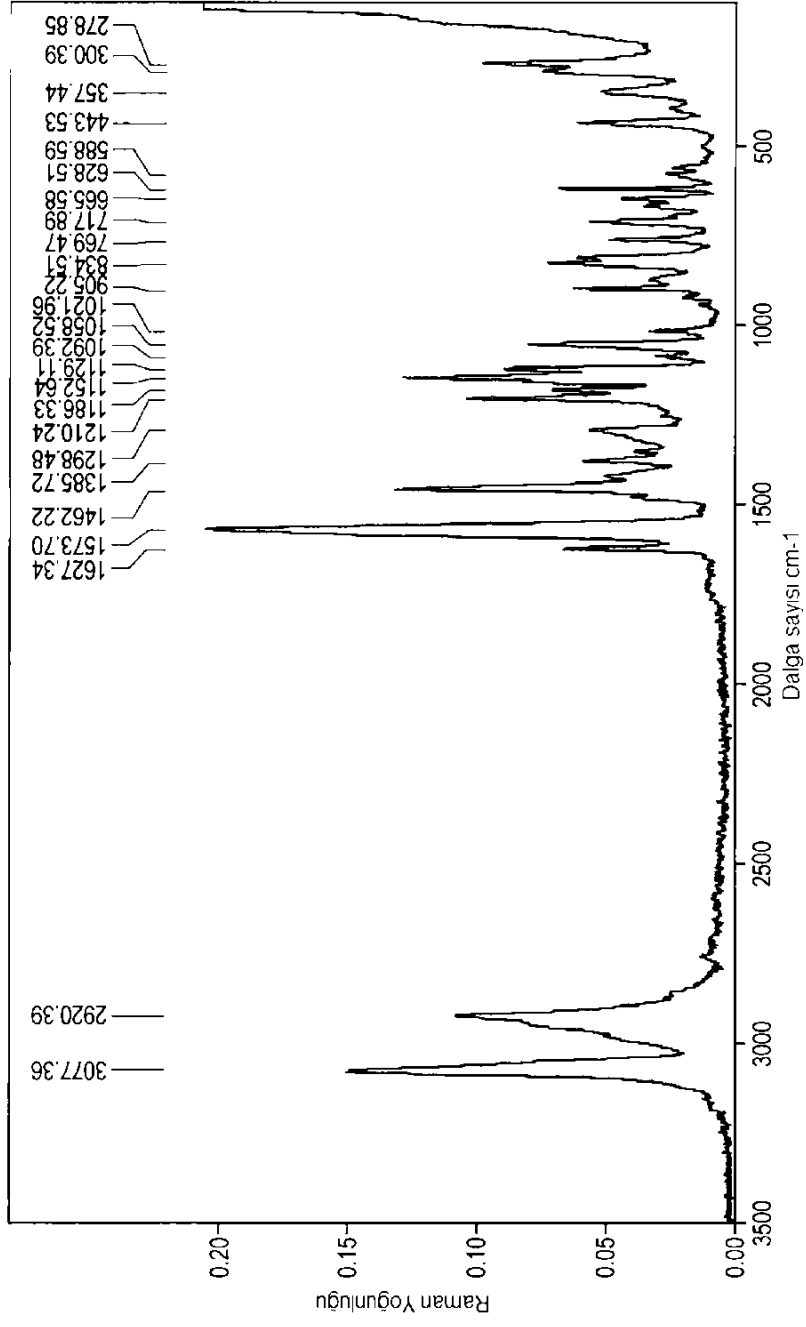
**Tablo 4**

| Kristalin Form | Solvent Çözünürlük (mg/mL) | FT Raman          | Doymuş solüsyonun pH'si |
|----------------|----------------------------|-------------------|-------------------------|
| Form 2         | FeSSIF 0.35                | Form 2 ile uyumlu | 5.0                     |
| Form 1         | FeSSIF 1.18                | Form 1'den        | 4.9                     |

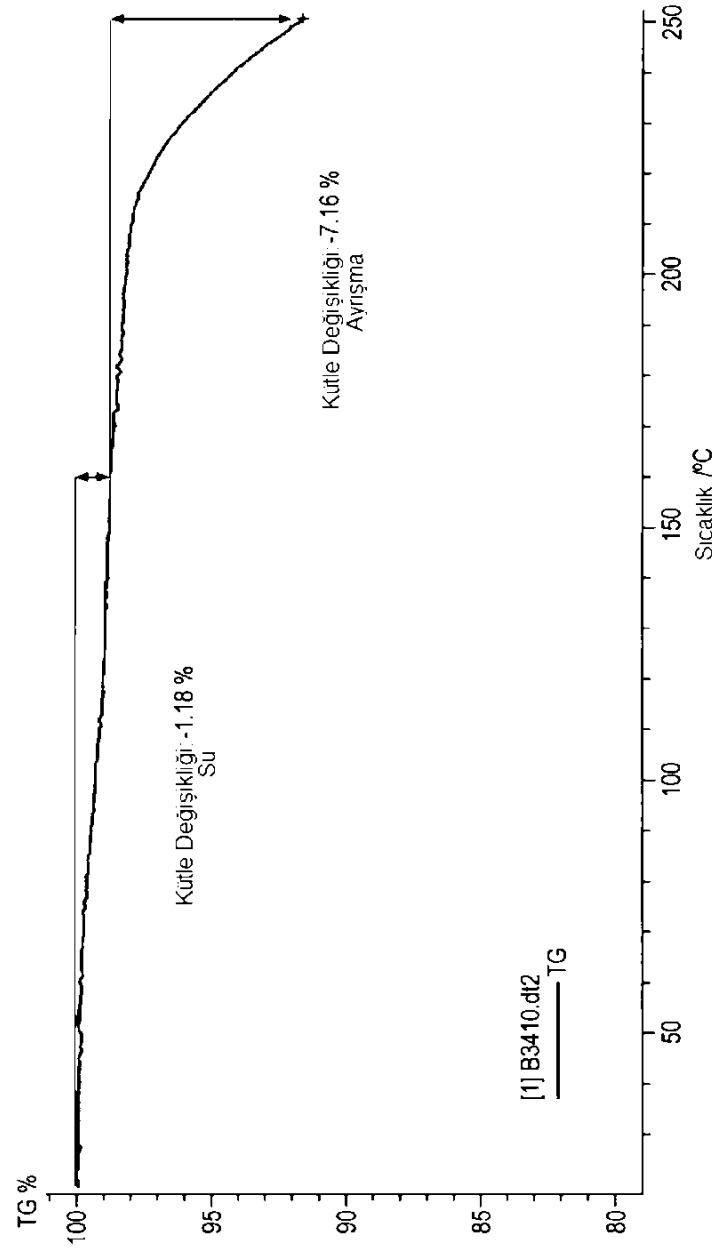
| Kristalin Form | Solvent | Çözünürlük (mg/mL) | FT Raman farklılıklar | Doymuş solüsyonun pH'si |
|----------------|---------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| Form 3         | FeSSIF  | 2.12               | Form 3 ile uyumlu     | 5.0                     |
| Form 2         | FaSSIF  | 0.55               | Form 2 ile uyumlu     | 6.1                     |
| Form 1         | FaSSIF  | 0.72               | Form 1 ile uyumlu     | 5.7                     |
| Form 3         | FaSSIF  | 1.31               | Form 3 ile uyumlu     | 5.4                     |

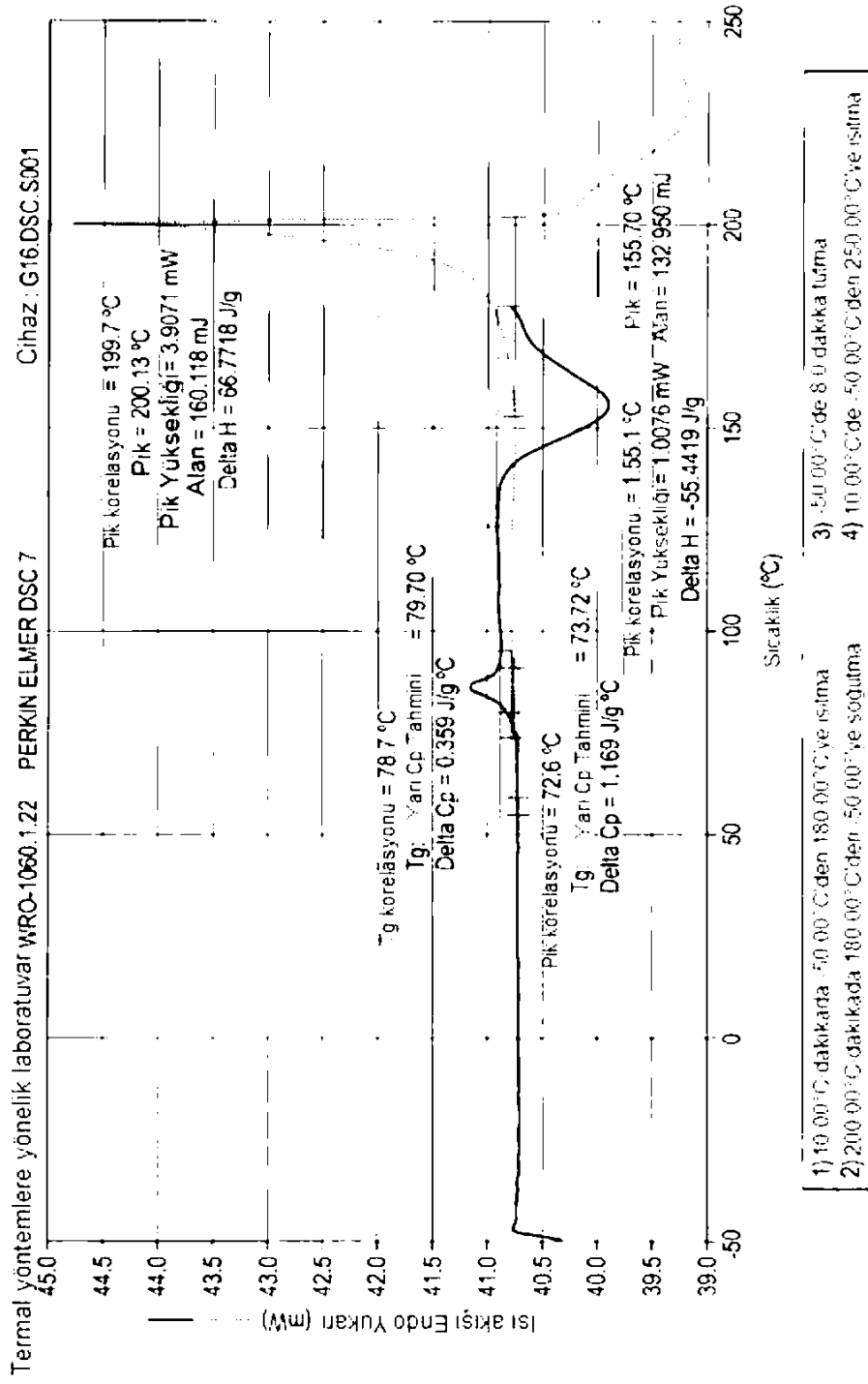
Tablo 4'te belirtilen sonuçlar, Form 3'ün FaSSIF ve FeSSIF içinde daha fazla çözünür olduğunu gösterir. Bu artmış çözünürlük, Form 3'ün formülasyonunu daha kolay hale getirecektir ve bunun bileşiğin oral formülasyonlarına yönelik artmış biyoyararlanıma neden olabilmesi mümkündür.

**ŞEKİL 1****ŞEKİL 2**

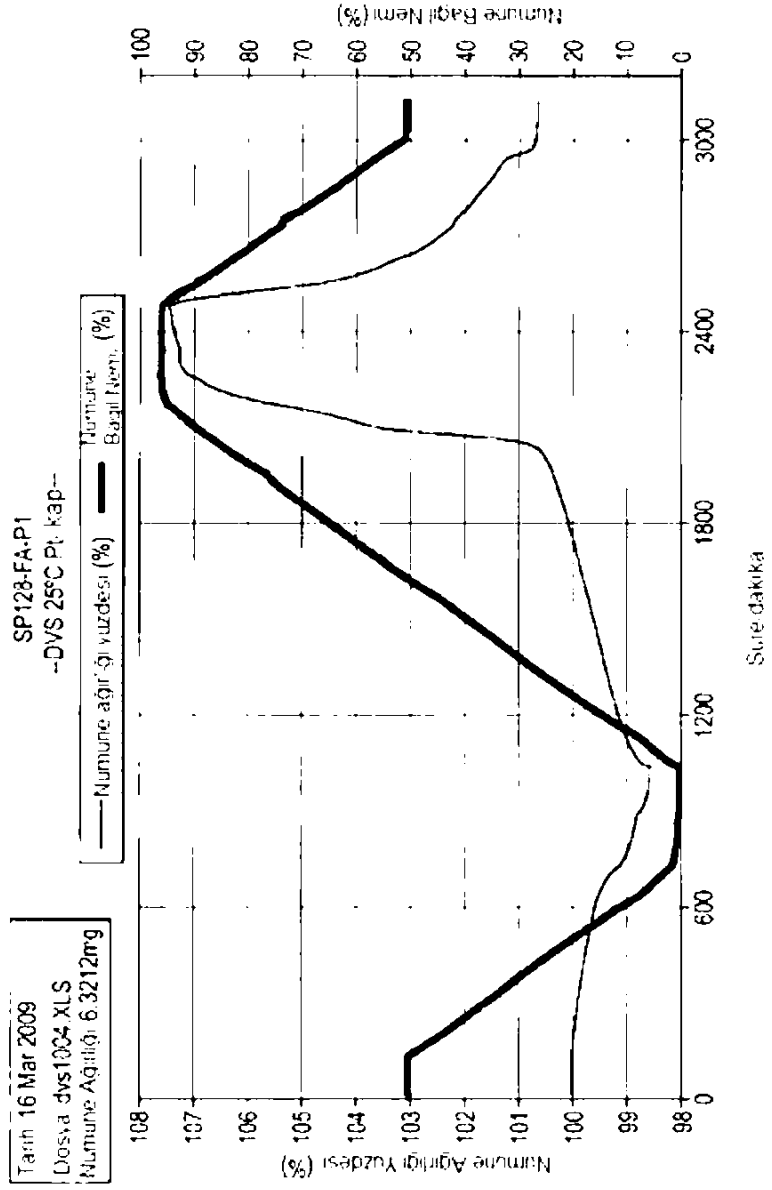


ŞEKİL 3

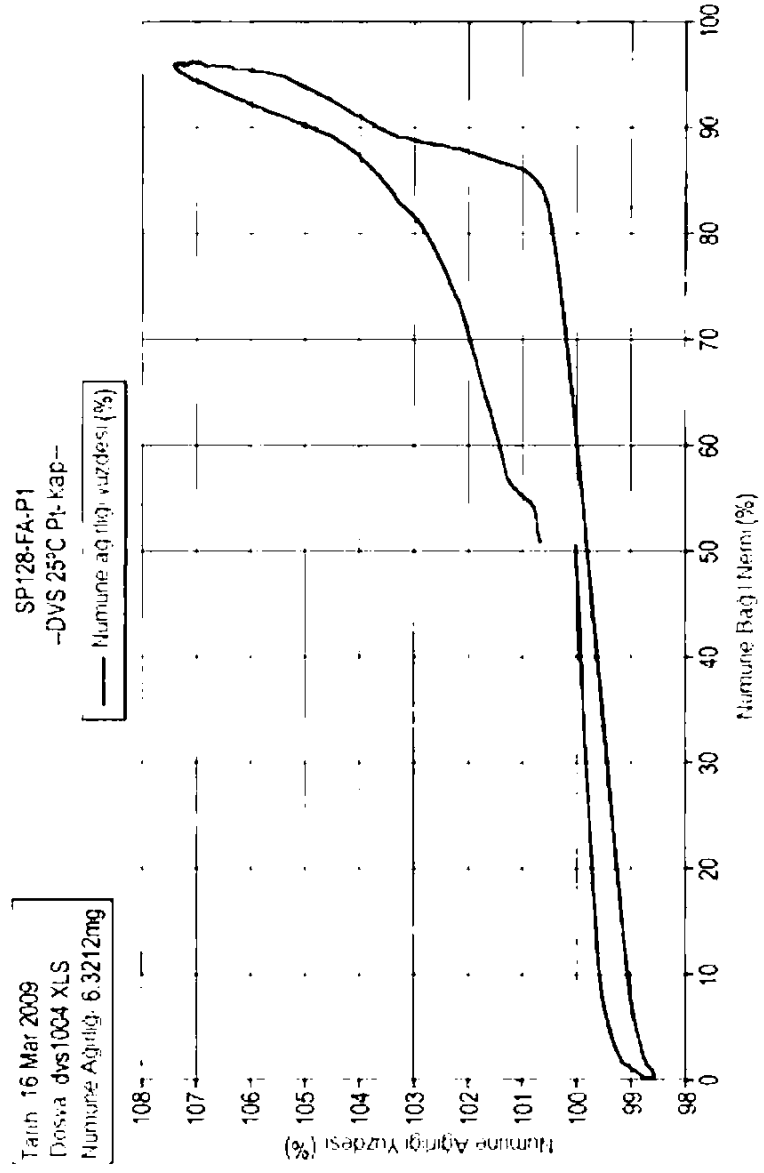
**ŞEKİL 4**



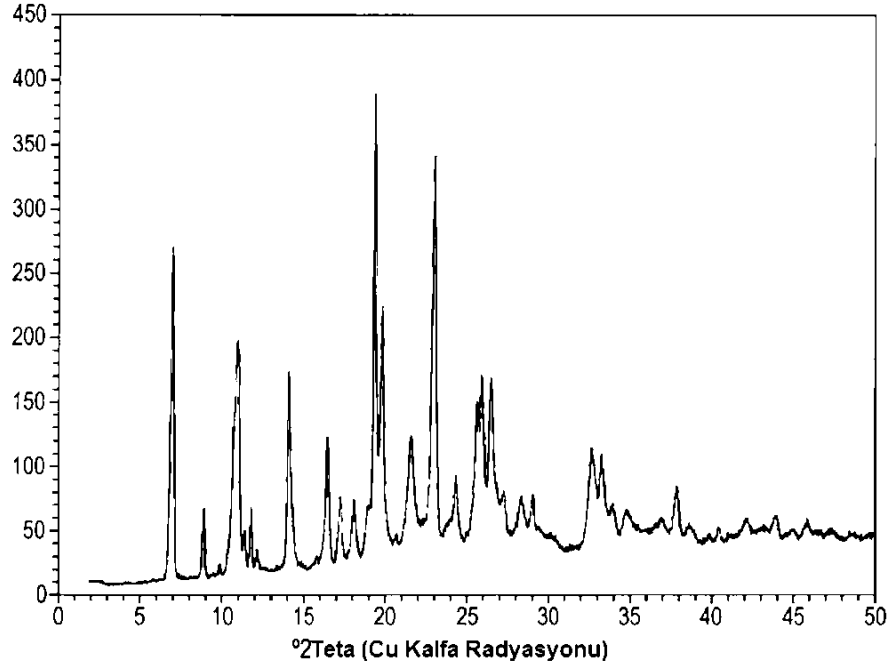
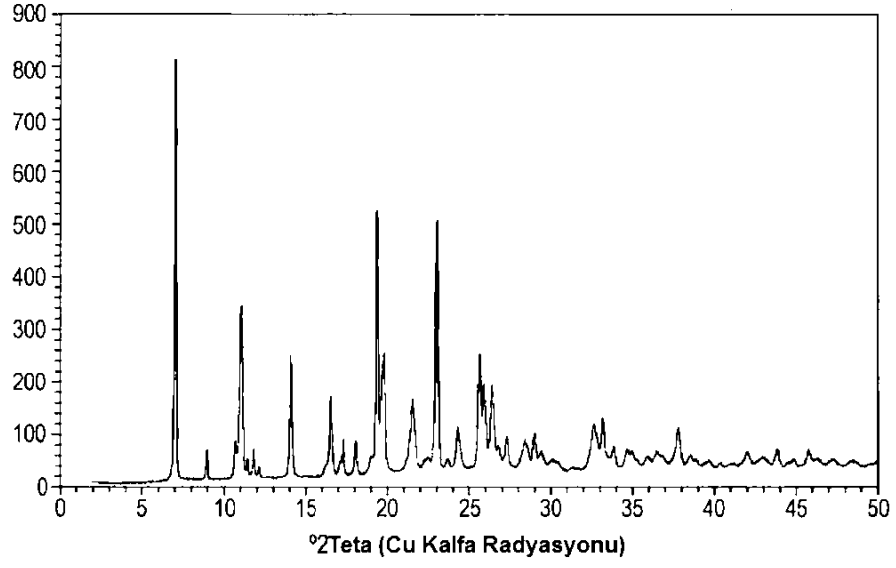
ŞEKİL 5

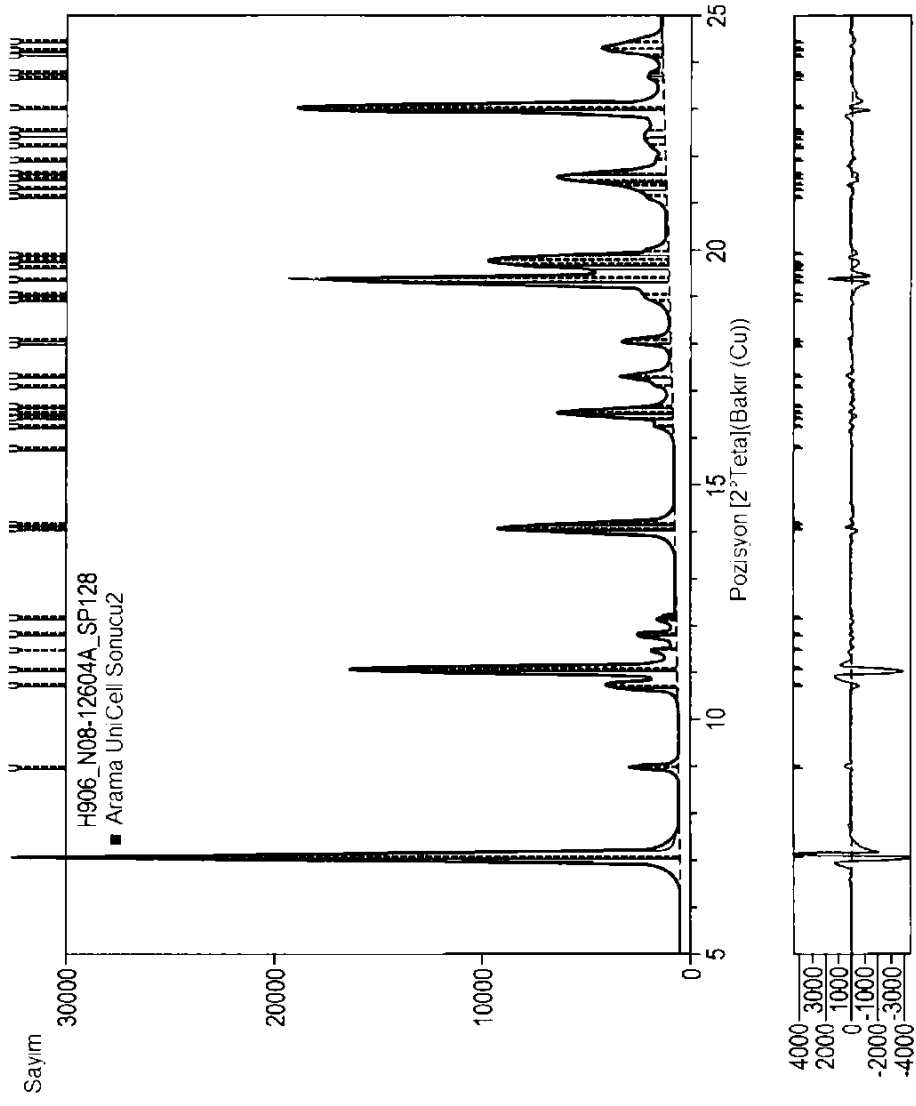


ŞEKİL 6

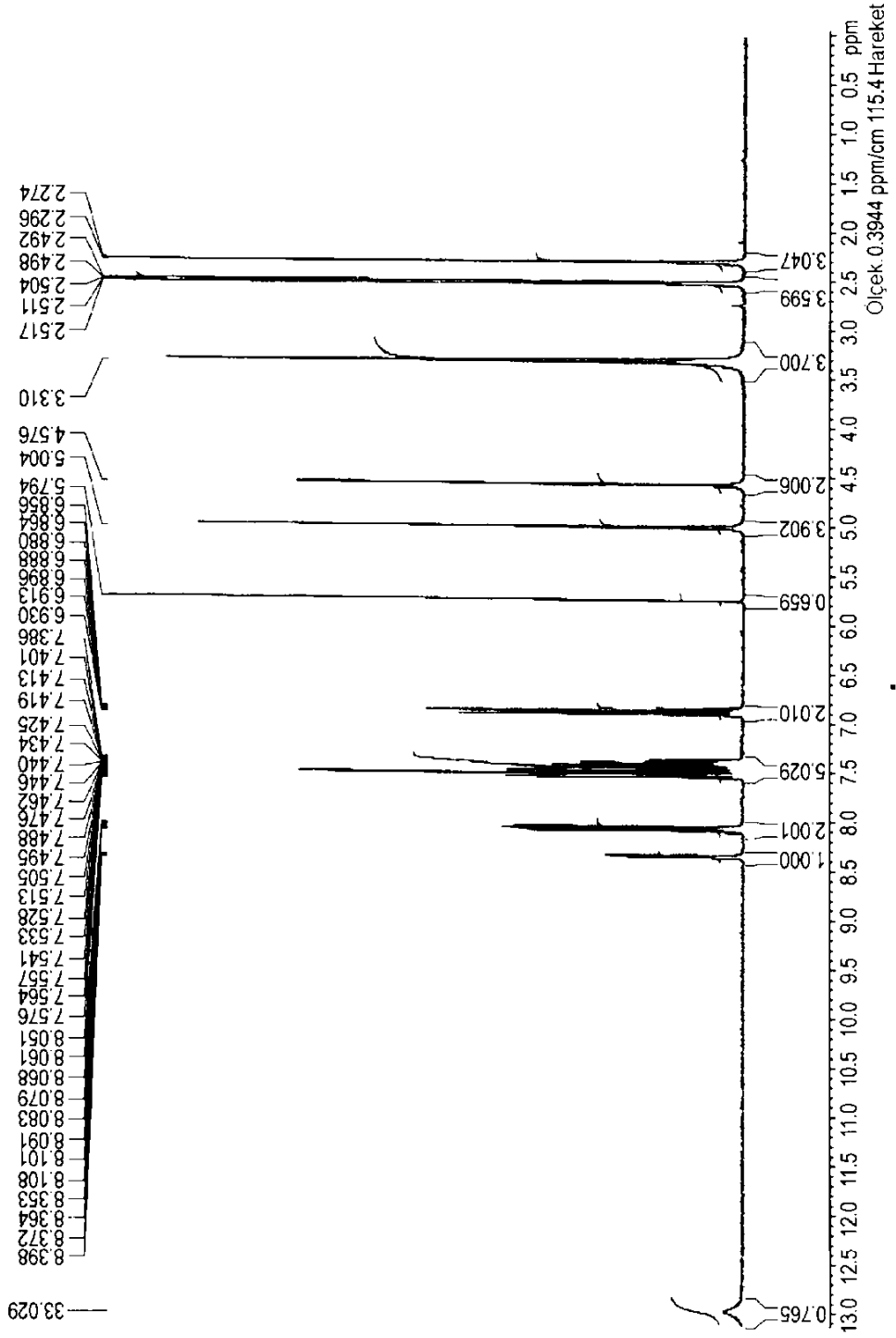


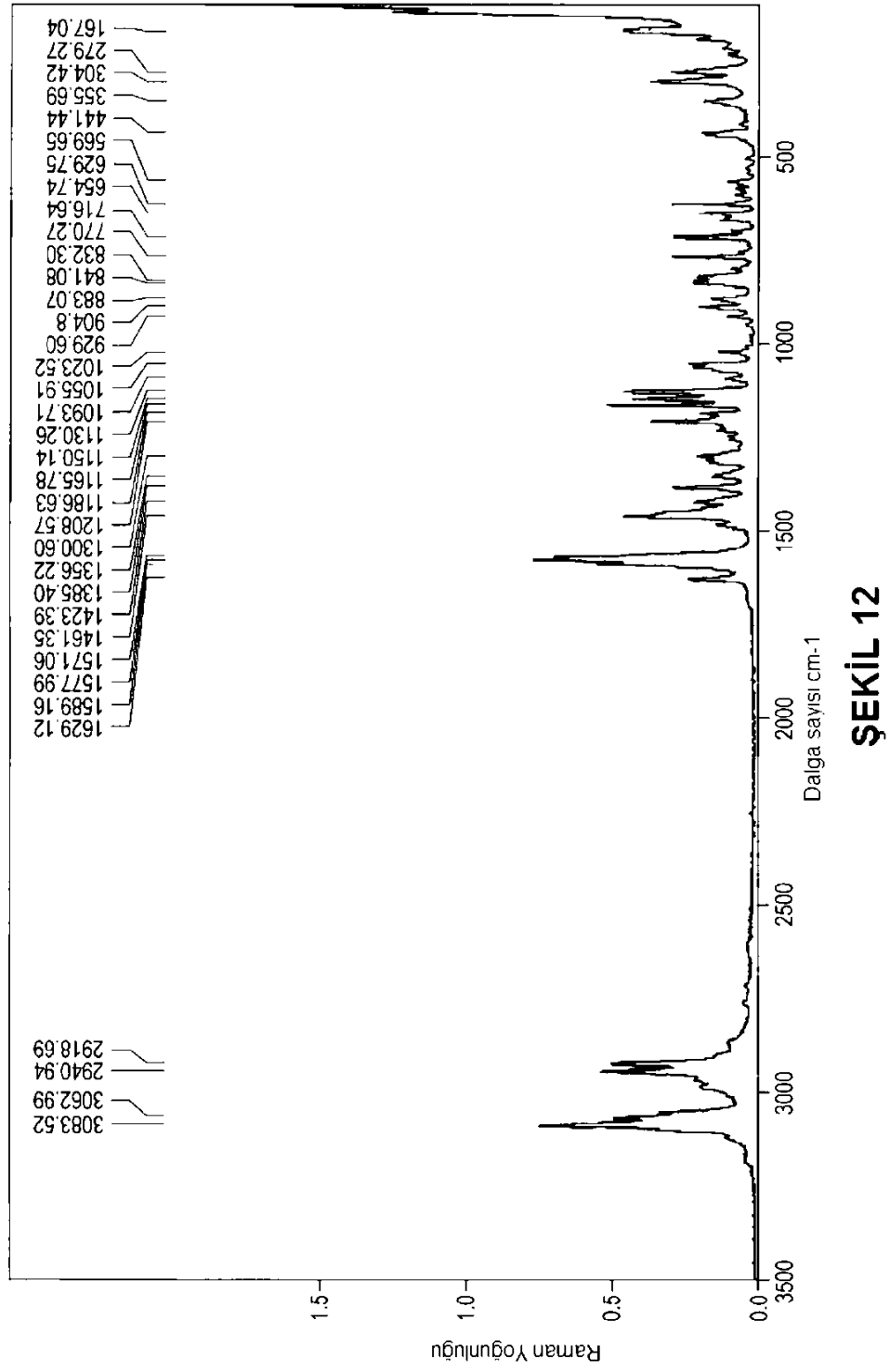
ŞEKİL 7

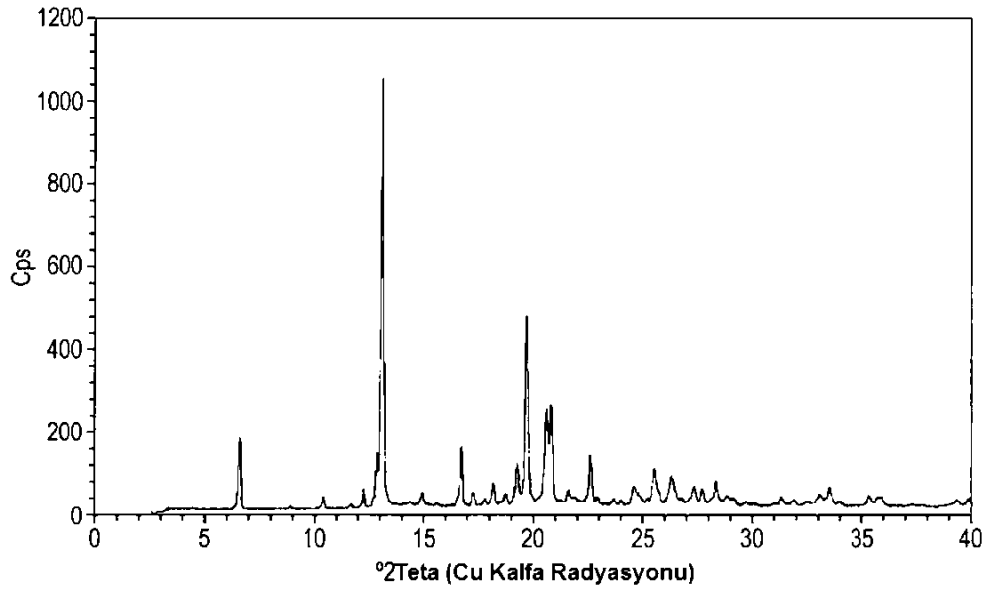
**ŞEKİL 8****ŞEKİL 9**

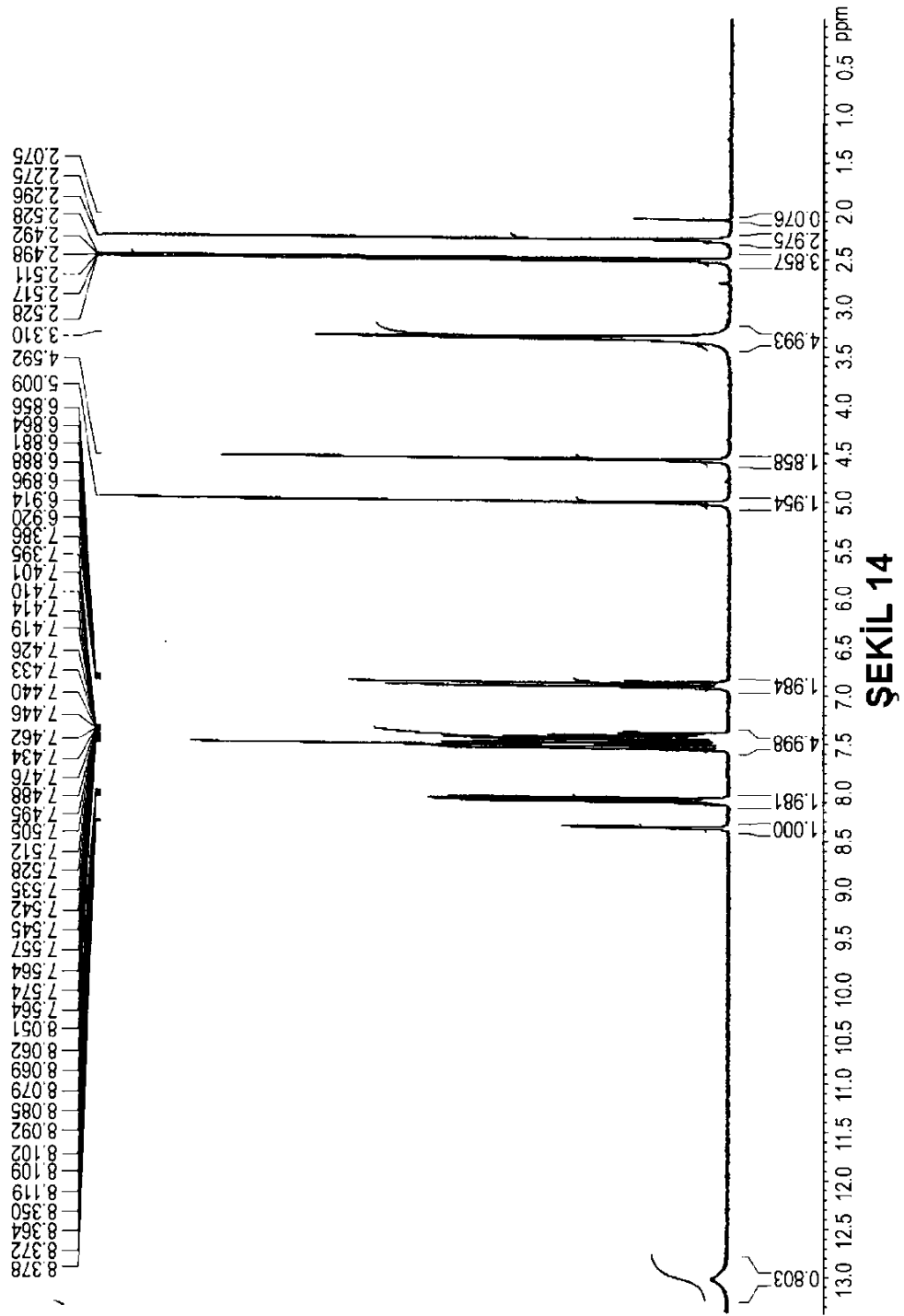


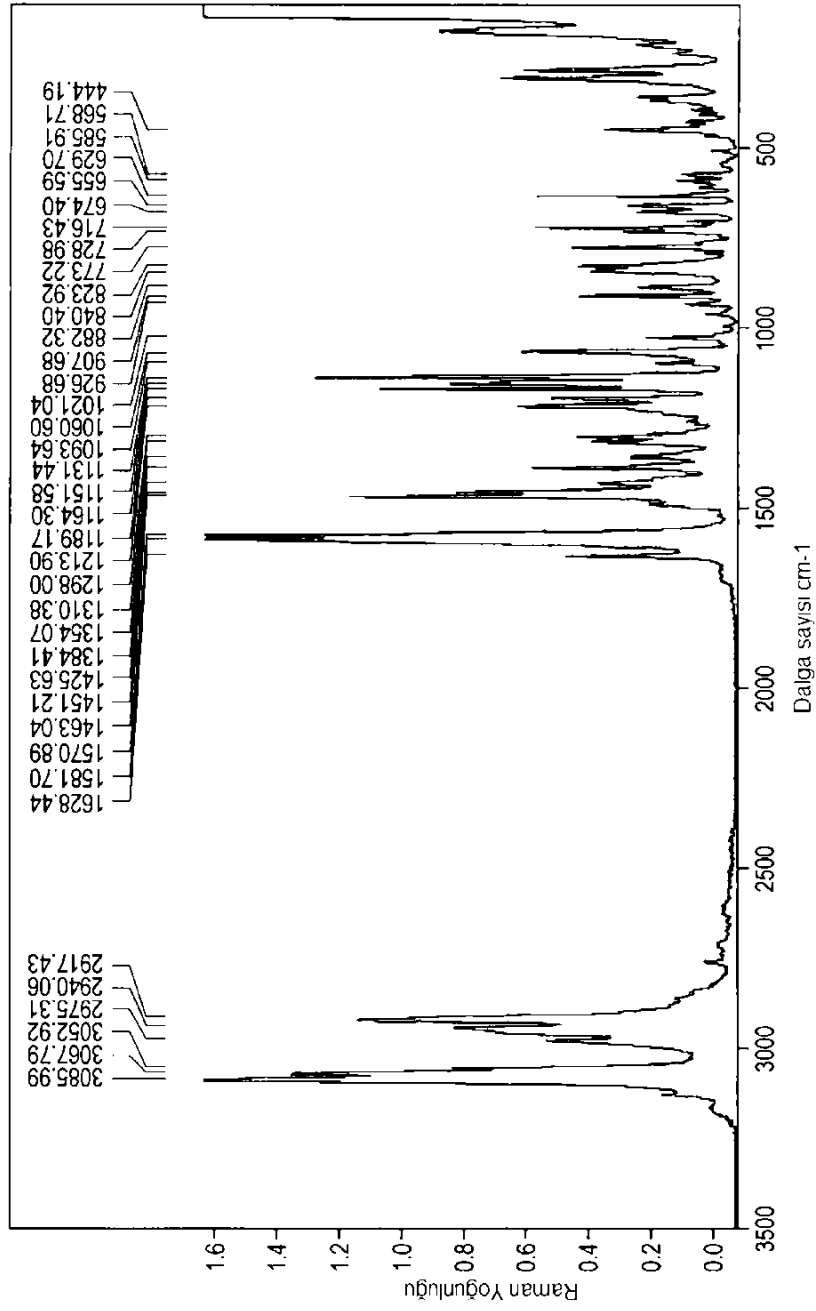
ŞEKİL 10



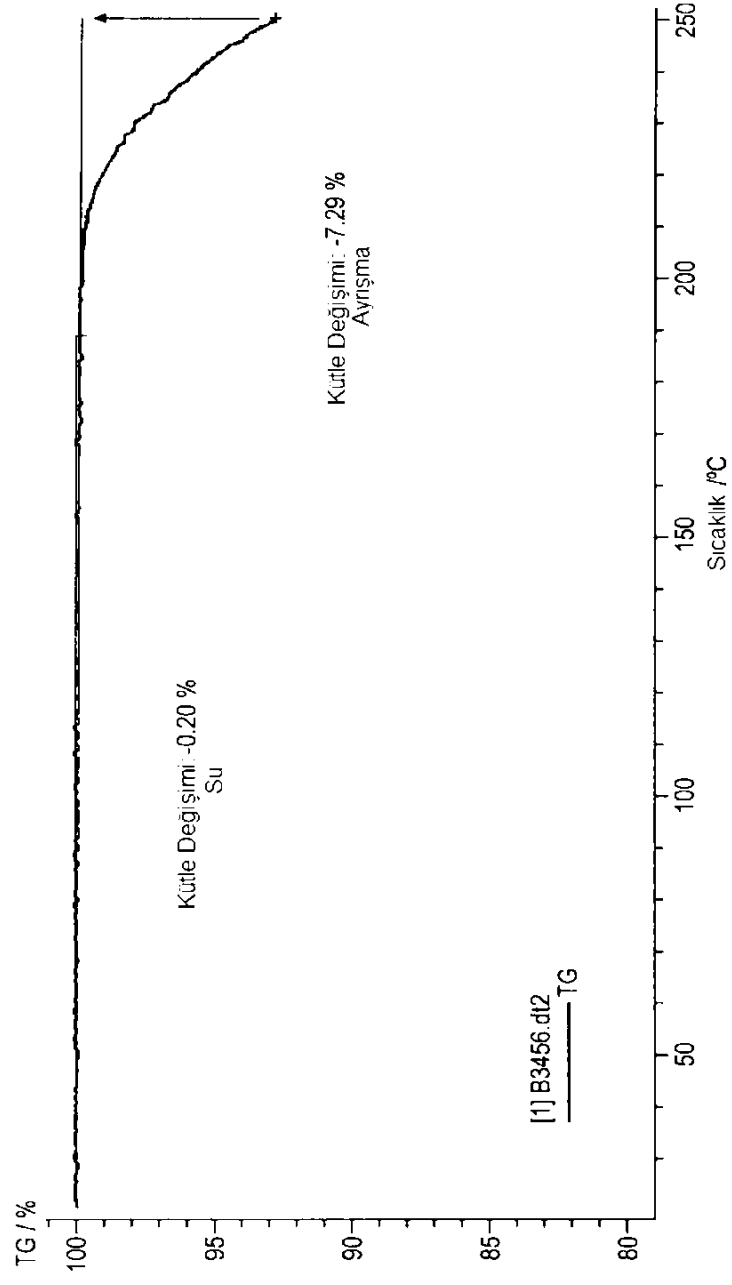


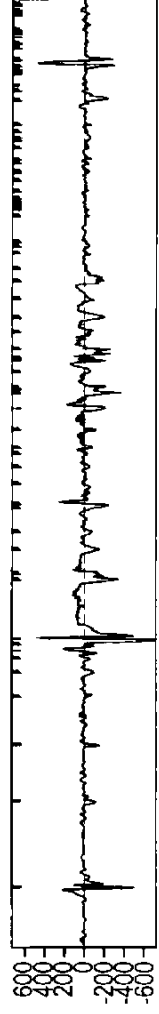
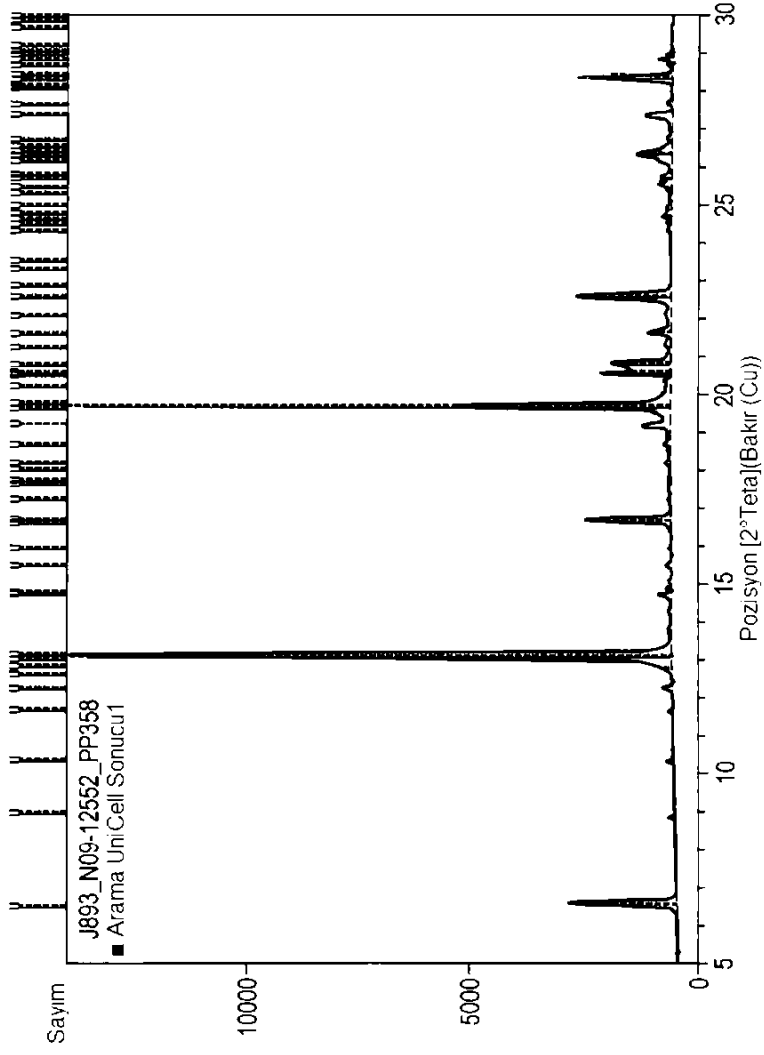
**ŞEKİL 13**



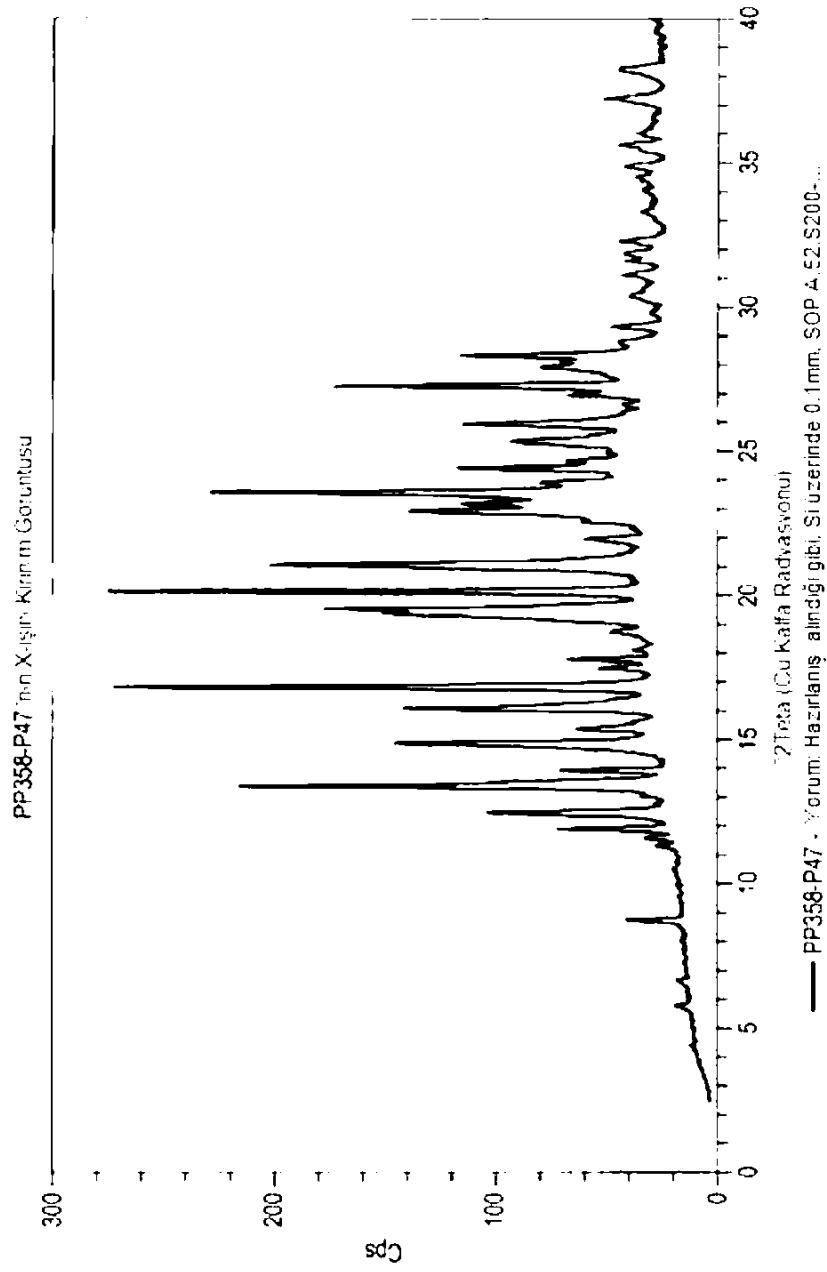


ŞEKİL 15

**ŞEKİL 16**



ŞEKİL 17

**ŞEKİL 18**

