



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126814** (13) **C2**
(51) МПК (2023.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

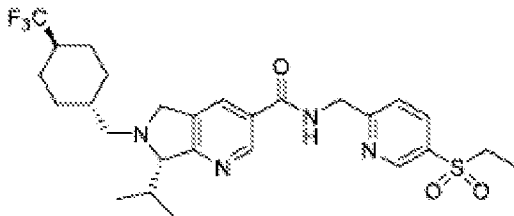
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2020 01242</p> <p>(22) Дата подання заявки: 24.07.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 09.02.2023</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: PCT/CN2017/094043</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.07.2017</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 12.05.2020, Бюл.№ 9</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 08.02.2023, Бюл.№ 6</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2018/043463, 24.07.2018</p>	<p>(72) Винахідник(и): Денг Чаої (CN), Хе Джун (CN), Ксю Бо (CN)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ВІТАЕ ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ЛЛС, 5 Giralda Farms, Madison, NJ 07940, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/116904 A1, 06.08.2015</p>
---	---

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА D СОЛІ БІС-ГІДРОБРОМІДУ - ІНГІБІТОРА ROR ГАММА

(57) Реферат:

Винахід стосується кристалічної форми D солі, що має формулу:



та способу її одержання.

UA 126814 C2

СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

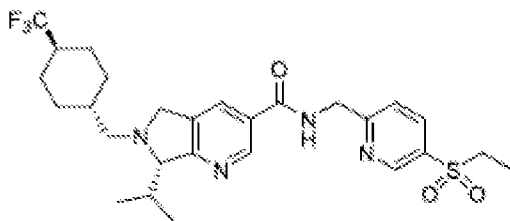
Згідно цієї заявці заявляється перевага пріоритету перед міжнародною заявкою РСТ/CN2017/094043, поданою 24 липня 2017 року, повний зміст якої включено в цей документ за допомогою посилання.

5 ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ЦЬОГО ВИНАХОДУ

Орфанові рецептори, асоційовані з рецепторами ретиноєвої кислоти (ROR), являють собою підсімейство факторів транскрипції в суперсімействі ядерних рецепторів стероїдних гормонів (Jetten & Joo (2006) *Adv. Dev. Biol.* 2006, 16, 313-355). Сімейство ROR складається з ROR альфа (ROR α), ROR бета (ROR β) та ROR гамма (ROR γ), кожен з яких кодується окремим геном (у людини: RORA, RORB та RORC відповідно; у миші: rora, rorb та rorc відповідно). ROR містять чотири основні домени, що використовуються спільно низкою ядерних рецепторів: N-кінцевий домен, висококонсервативний ДНК-зв'язуючий домен (DBD), що складається з двох мотивів цинкових пальців, шарнірний домен та ліганд-зв'язуючий домен (LBD). ROR γ має дві ізоформи: ROR γ 1 та ROR γ 2 (також відомий як ROR γ t). ROR γ 1 експресується в низці тканин, в тому числі тимусі, м'язової тканині, нирці та печінці, в той час як ROR γ t експресується виключно в клітинах імунної системи. ROR γ t має визначальну роль в тимопоезі та розвитку декількох вторинних лімфоїдних тканин, а також являє собою основний регулятор диференціювання Th17-клітин (Jetten 2009, *Nucl. Recept. Signal.*, 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 2009 Apr 3).

Th17-клітини являють собою підгрупу Т-хелперних клітин, які прийнятніше продукують прозапальні цитокіни IL-17A, IL-17F, IL-21 та IL-22. Th17-клітини та їх ефекторні молекули, такі як IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF та CCL20, асоційовані з патогенезом декількох аутоімунних та запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, псоріаз, запальне захворювання кишечника, алергія та астма (Maddur et al., 2012 *Am. J. Pathol.*, 181:8-18). Вони також важливі в патогенезі акне (Thiboutot et al., 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400; Agak et al., 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134(2):366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 2013 Aug 7), запалення, асоційованого з ендометріозом (Hirata et al., 2010, *Endocrinol.*, 151:5468-5476; Hirata et al., 2011, *Fertil Steril.*, Jul;96(1):113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 2011 May 20), та багатьох інших патологічних станів, таких як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, рак, метаболічний синдром, ожиріння, гепатостеатоз, інсулінорезистентність та цукровий діабет (Meissburger et al., 2011, *EMBO Mol. Med.*, 3:637-651; Tosolini et al., 2011, *Cancer Res.*, 71:1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 2011 Feb 8; Su et al., 2014, *Immunol. Res.*, 58:118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 2014 Jan 9; Carmi et al., 2011, *J. Immunol.*, 186:3462-3471, doi: 10.4049/jimmunol.1002901, Epub 2011 Feb 7; Chen et al., 2013, *Histopathology*, 63:225-233, doi: 10.1111/his.12156, Epub 2013 Jun 6).

Сполука 1 являє собою інгібітор ROR γ та володіє терапевтичними властивостями, спрямованими проти ряду опосередкованих ROR γ захворювань. Сполука 1 представлено як приклад в патенті США № 9266886 та має формулу:



40

Незважаючи на свою можливість комерційного використання, сполука 1 схильна до окислення, зокрема, в розчині. Це робить її складною для складання фармацевтично прийнятних солей та поліморфів, які можна виробляти та складати у великому масштабі. Таким чином, зберігається потреба в створенні альтернативних форм для зазначеного сильного інгібітору.

КОРОТКА СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Відповідно до одного аспекту в цьому документі передбачені стабільні форми солей гідроброміду сполуки 1. На відміну від інших форм солей, солі HBr, що розкриваються, можуть бути приготовлені з мінімальним занепокоєнням з приводу розпаду або мінімальною необхідністю в особливих запобіжних заходах, таких як робота в безкисневому атмосфері. Див., наприклад, розділ Приклади нижче.

Відповідно до іншого аспекту розкриті певні кристалічні солі моно- та біс- гідроброміду сполуки 1, а також способи їх приготування. Було виявлено, що з п'ятьох описаних форм

кристалічних солей форма D має значно меншу поправку на вологість, ніж інші тверді форми, та характеризується більшою відтворюваністю при серійному синтезі, таким чином, роблячи зазначену форму перспективним варіантом для комерційної обробки.

5 Під час отримання солі біс-гідроброміду в початкових спробах використовували двостадійний спосіб, починаючи зі сполуки 1. Зазначений спосіб включав до себе утворення та виділення солі моногідроброміду в результаті обробки бромоводневої кислотою з подальшою другою незалежною стадією обробки бромоводневою кислотою з утворенням солі біс-гідроброміду сполуки 1. Зазначений двостадійний спосіб використовували в зв'язку з тим, що початкові спроби отримати очищену версію солі біс-гідроброміду (тобто, без початкового виділення солі моноброміду) не призводили до необхідного рівня чистоти, який був потрібний для обробки великої партії. Двостадійний спосіб, що розкривається, вимагав застосування HBr та MeOH під час кінцевих стадій синтезу. Ця трансформація призводила до контамінації продукту в результаті утворення MeBr. Зазначену проблему згодом вирішували за допомогою суспендування продукту в суміші ізопропілацетату та води. Таким чином, крім двостадійного способу та утворення солі моно- та біс-гідроброміду, в цьому документі розкриті способи видалення метилброміду з композиції, що містить метилбромід та кристалічну форму D солі біс-гідроброміду сполуки 1.

Також був виявлений одностадійний спосіб утворення солі біс-гідроброміду, що розкривається, безпосередньо зі сполуки 1. Відповідно до цього аспекту нейтралізація відновлювальної суміші, отриманої в результаті відновлювального амінування, що тим самим призводить до осадження, призводила до утворення сполуки 1 як вільної основи з високим ступенем чистоти і високим виходом, зокрема, в більшому масштабі. Наприклад, реакції були ефективними при величині > 3 кг з 98 % виходом і з > 99 % ступенем чистоти. Див., наприклад, розділ Приклади. Виходячи з цього, обробка достатньою кількістю бромоводневої кислоти забезпечувала отримання необхідної солі біс-гідроброміду без необхідності використовувати MeOH. Незважаючи на те, що контамінація з боку MeBr, яка підлягала виявленню, не спостерігалася, зазначений спосіб призводив до утворення суміші кристалічних форм: форми E, форми F та форми G. У той же час ця проблема була вирішена в результаті суспендування продукту в суміші ізопропілацетату та води з отриманням однієї кристалічної форми біс-гідроброміду сполуки 1, тобто, форми D. Таким чином, крім одностадійного способу, в цьому документі передбачені способи перетворення кристалічних форм E, F та G солі біс-гідроброміду сполуки 1 в форму D кристалічної солі біс-гідроброміду сполуки 1.

Також в цьому документі передбачені способи застосування форм, що розкриваються, наприклад, для лікування захворювання або порушення, опосередкованих RORγ.

35 КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На Фіг. 1 зображений патерн порошкової рентгенівської дифрактометрії (XRPD) для форми A сполуки 1.

На Фіг. 2 зображений спектр диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми A сполуки 1.

40 На Фіг. 3 зображений патерн термічного гравіметричного аналізу (TGA) для форми A сполуки 1.

На Фіг. 4 зображений ізотермічний графік динамічної сорбції парів (DVS) для форми A сполуки 1.

45 На Фіг. 5 зображений патерн порошкової рентгенівської дифрактометрії (XRPD) для форми B сполуки 1.

На Фіг. 6 зображений спектр диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми B сполуки 1.

На Фіг. 7 зображений патерн термічного гравіметричного аналізу (TGA) для форми B сполуки 1.

50 На Фіг. 8 зображений ізотермічний графік динамічної сорбції парів (DVS) для форми B сполуки 1.

На Фіг. 9 зображений патерн порошкової рентгенівської дифрактометрії (XRPD) для форми C сполуки 1.

55 На Фіг. 10 зображений спектр диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми C сполуки 1.

На Фіг. 11 зображений патерн термічного гравіметричного аналізу (TGA) для форми C сполуки 1.

На Фіг. 12 зображений ізотермічний графік динамічної сорбції парів (DVS) для форми C сполуки 1.

60 На Фіг. 13 зображений патерн порошкової рентгенівської дифрактометрії (XRPD) для форми

D сполуки 1.

На Фіг. 14 зображений спектр диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми D сполуки 1.

На Фіг. 15 зображений патерн термічного гравіметричного аналізу (TGA) для форми D сполуки 1.

На Фіг. 16 зображений ізотермічний графік динамічної сорбції парів (DVS) для форми D сполуки 1.

На Фіг. 17 зображений патерн порошкової рентгенівської дифрактометрії (XRPD) для форми E сполуки 1.

На Фіг. 18 зображений спектр диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми E сполуки 1.

На Фіг. 19 зображений патерн термічного гравіметричного аналізу (TGA) для форми E сполуки 1.

На Фіг. 20 зображено накладення патерну порошкової рентгенівської дифрактометрії (XRPD) для форми A, форми B, форми C, форми D та форми E сполуки 1.

На Фіг. 21 зображено накладення спектра диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми A, форми B, форми C, форми D та форми E сполуки 1.

На Фіг. 22 зображено накладення патерну термічного гравіметричного аналізу (TGA) для форми A, форми B, форми C, форми D та форми E сполуки 1.

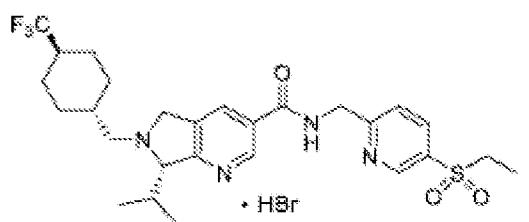
На Фіг. 23 зображений спектр $^1\text{H-NMR}$ для сполуки 1, отриманий в умовах, описаних в цьому документі.

На Фіг. 24 зображений спектр $^1\text{H-NMR}$ для форми B солі моногідроброміду сполуки 1, отриманий в умовах, описаних в цьому документі.

На Фіг. 25 зображений спектр XRPD для форми B солі моногідроброміду сполуки 1, отриманий в умовах, описаних в цьому документі.

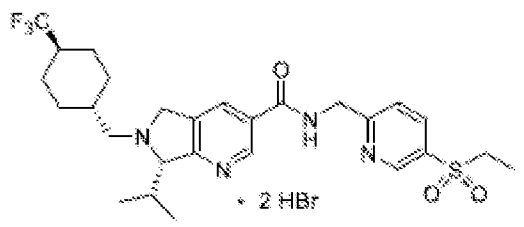
ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Відповідно до одного аспекту в цьому документі передбачена сіль моногідроброміду, що має формулу:



при цьому сіль моногідроброміду має ступінь чистоти $>95\%$, такий як, наприклад, $>96\%$, $>97\%$, $>98\%$, $>99\%$ або $99,5\%$ або більше.

Відповідно до іншого аспекту в цьому документі передбачена сіль біс-гідроброміду, що має формулу:



при цьому сіль біс-гідроброміду має ступінь чистоти $>95\%$, такий як, наприклад, $>96\%$, $>97\%$, $>98\%$, $>99\%$ або $99,5\%$ або більше.

Відповідно до інших аспектів в цьому документі передбачені кристалічні форми A, B, C, D та E сполуки 1.

Відповідно до ще одного аспекту в цьому документі передбачені способи виробництва одного або декількох з солі та кристалічних форм, описаних в цьому документі.

1. Визначення

При використанні окремо термін "форма A" відноситься до кристалічної поліморфної форми A сполуки 1. Терміни "форма A", "форма A сполуки 1" та "кристалічна форма A сполуки 1"

використовуються як взаємозамінні. Аналогічним чином, при використанні окремо термін "форма В" відноситься до кристалічної поліморфної формі В сполуки 1. Терміни "форма В", "форма В сполуки 1" та "кристалічна форма В сполуки 1" використовуються як взаємозамінні. Аналогічним чином, при використанні окремо термін "форма С" відноситься до кристалічної поліморфної формі С сполуки 1. Терміни "форма С", "форма С сполуки 1" та "кристалічна форма С сполуки 1" використовуються як взаємозамінні. Аналогічним чином, при використанні окремо термін "форма D" відноситься до кристалічної поліморфної формі D сполуки 1. Терміни "форма D", "форма D сполуки 1" та "кристалічна форма D сполуки 1" використовуються як взаємозамінні. Аналогічним чином, при використанні окремо термін "форма E" відноситься до кристалічної поліморфної формі E сполуки 1. Терміни "форма E", "форма E сполуки 1" та "кристалічна форма E сполуки 1" використовуються як взаємозамінні.

Термін "аморфний" означає тверду речовину, що міститься в некристалічному стані або формі. Аморфні тверді речовини являють собою неупорядковані структури молекул і, таким чином, не мають помітної кристалічної ґратки або елементарної комірки і, отже, не мають визначеного далекого порядку. Порядок кристалічного стану твердих речовин може бути визначений за допомогою стандартних методик, відомих в цій області техніки, наприклад, за допомогою порошкової рентгенівської дифрактометрії (XRPD) або диференціальної скануючої калориметрії (DSC). Аморфні тверді речовини також можна диференціювати від кристалічних твердих речовин, наприклад, за допомогою подвійного променезаломлення із застосуванням поляризаційної світлової мікроскопії.

[0042] При використанні щодо солей моно- і біс-гідроброміду сполуки 1, а також поліморфних форм, описаних в цьому документі, але без включення сольватованих форм зазначених сполук, термін "ступінь чистоти" виражається у відсотку і він може бути розрахований шляхом ділення маси солей моно- та біс-гідроброміду сполуки 1 на загальну масу зразка, і потім множення цього числа на 100. Таким чином, чистий на 90 % або ступінь чистоти, яка становить 90 %, означає, що певна форма солі моно- або біс-гідроброміду сполуки 1, або певна поліморфна форма становить 90 % від маси зразка. Відповідно до одного аспекту ступінь чистоти солі та кристалічних форм, описаних в цьому документі, становить >90 %, >95 %, >97 % та >99 % (наприклад, >99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % та 99,9 %) від маси. Відповідно до одного аспекту ступінь чистоти солі та кристалічних форм, описаних в цьому документі, становить >90 %, >95 %, >97 % та >99 % (наприклад, >99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % та 99,9 %) від маси та не включає до себе іншої солі або поліморфних форм.

Якщо ступінь чистоти визначена з точки зору площі, такої як площа, що становить >99 %, буде зрозуміло, що це відноситься до ступеня чистоти ідентифікованої сполуки, визначеної за допомогою відсотка площі піку при HPLC.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" відноситься до нетоксичного носію, допоміжної речовини або основи, які не впливають негативно на фармакологічну активність сполуки, з якою їх складають, і які також є безпечними для застосування у людини. Фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини та основи, які можуть бути використані в композиціях за цим розкриттям, включають до себе без обмеження іонообмінні речовини, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, стеарат магнію, лецитин, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінову кислоту, сорбат калію, часткові гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, моногідрофосфат натрію, гідроортофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, моногідрат лактози, лаурилсульфат натрію та натрію кроскармелозу), поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліакрилати, воски, блок-полімери поліетилену та поліоксипропілену, поліетиленгліколь та вовняний жир.

Терміни "лікування", "лікувати" і "що надає лікування" відносяться до зворотного розвитку, нормалізації, уповільнення настання або пригнічення прогресування захворювання або порушення, або одного або декількох їх симптомів, описаних в цьому документі. Відповідно до одного варіанту здійснення лікування може бути призначено після розвитку одного або декількох симптомів, тобто, представляти собою терапевтичне лікування. Відповідно до інших варіантів здійснення лікування може бути призначено при відсутності симптомів. Наприклад, лікування може бути призначено сприйнятливому індивідууму до настання симптомів (наприклад, в світлі анамнезу симптомів та/або в світлі генетичних або інших чинників сприйнятливості), тобто, представляти собою профілактичне лікування. Лікування також може бути продовжено після зникнення симптомів, наприклад, з метою зменшення ймовірності

виникнення або затримки повторного розвитку.

2-Тета значення патернів порошкової рентгенівської дифрактометрії для кристалічних форм, описаних в цьому документі, можуть злегка варіювати від одного пристрою до іншого, а також залежати від варіацій в приготуванні зразків та варіацій від партії до партії. Таким чином, патерни/розподіли XRPD, цитовані в цьому документі, не слід розглядати як абсолютні і вони можуть варіювати на $\pm 0,2$ градуса.

Термін "по суті такий же самий патерн XRPD" означає, що для порівняльних цілей присутні щонайменше 90 % представлених піків. Крім того, слід розуміти, що для порівняльних цілей допускається деяка варіабельність в інтенсивності піків по відношенню до представлених піків, така як $\pm 0,2$ градуса.

2. Сполуки

Відповідно до одного аспекту в цьому розкритті передбачені кристалічна форма А, кристалічна форма В, кристалічна форма С, кристалічна форма D та кристалічна форма Е сполуки 1.

Відповідно до одного аспекту кристалічна форма А сполуки 1 характеризується щонайменше трьома, щонайменше чотирма або щонайменше п'ятьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , вибраних з $14,90^\circ$, $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $22,00^\circ$, $23,34^\circ$ та $26,46^\circ$. Як альтернатива кристалічна форма А сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що становлять $14,90^\circ$, $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $22,00^\circ$, $23,34^\circ$ та $26,46^\circ$. Як інша альтернатива кристалічна форма А сполуки 1 характеризується щонайменше трьома, щонайменше чотирма, щонайменше п'ятьма, щонайменше шістьма, щонайменше сім'ю, щонайменше вісьмома, щонайменше дев'ятьма, щонайменше десятьма, щонайменше одинадцятьма, щонайменше дванадцятьма, щонайменше тринадцятьма, щонайменше чотирнадцятьма, щонайменше п'ятнадцятьма, щонайменше шістнадцятьма, щонайменше сімнадцятьма, щонайменше вісімнадцятьма, щонайменше дев'ятнадцятьма, щонайменше двадцятьма, щонайменше двадцятьма одним, щонайменше двадцятьма двома, щонайменше двадцятьма трьома, щонайменше двадцятьма чотирма, щонайменше двадцятьма п'ятьма, щонайменше двадцятьма шістьма, щонайменше двадцятьма сім'ю, щонайменше двадцятьма вісьмома, щонайменше двадцятьма дев'ятьма, щонайменше тридцятьма, щонайменше тридцятьма одним, щонайменше тридцятьма двома, щонайменше тридцятьма трьома, щонайменше тридцятьма чотирма, щонайменше тридцятьма п'ятьма, щонайменше тридцятьма шістьма, щонайменше тридцятьма сім'ю або щонайменше тридцятьма вісьмома піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , вибраними з Табл. 4. Як інша альтернатива кристалічна форма А сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що становлять $7,54^\circ$, $8,04^\circ$, $14,24^\circ$, $14,90^\circ$, $16,32^\circ$, $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $22,00^\circ$, $23,34^\circ$ та $26,46^\circ$. Як інша альтернатива кристалічна форма А сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії, представленими в Табл. 4. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма А сполуки 1 має патерн XRPD, який по суті являє собою такий же самий патерн XRPD, як показано на Фіг. 1. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма А сполуки 1 має патерн DSC, який по суті являє собою такий же самий патерн DSC, як показано на Фіг. 2. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма А сполуки 1 має патерн TGA, який по суті являє собою такий же самий патерн TGA, як показано на Фіг. 3. Відповідно до одного аспекту кристалічна форма А сполуки 1 являє собою сіль біс-гідроброміду, що характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище.

Відповідно до одного аспекту кристалічна форма В сполуки 1 характеризується щонайменше трьома, щонайменше чотирма або щонайменше п'ятьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , вибраних з $5,24^\circ$, $7,98^\circ$, $12,12^\circ$, $19,42^\circ$, $21,18^\circ$ та $21,52^\circ$. Як альтернатива кристалічна форма В сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що становлять $5,24^\circ$, $7,98^\circ$, $12,12^\circ$, $19,42^\circ$, $21,18^\circ$ та $21,52^\circ$. Як інша альтернатива кристалічна форма В сполуки 1 характеризується щонайменше трьома, щонайменше чотирма, щонайменше п'ятьма, щонайменше шістьма, щонайменше сім'ю, щонайменше вісьмома, щонайменше дев'ятьма, щонайменше десятьма, щонайменше одинадцятьма, щонайменше дванадцятьма, щонайменше тринадцятьма, щонайменше чотирнадцятьма, щонайменше п'ятнадцятьма, щонайменше шістнадцятьма, щонайменше сімнадцятьма, щонайменше вісімнадцятьма, щонайменше дев'ятнадцятьма, щонайменше двадцятьма, щонайменше двадцятьма одним, щонайменше двадцятьма двома, щонайменше двадцятьма трьома, щонайменше двадцятьма чотирма, щонайменше двадцятьма п'ятьма, щонайменше двадцятьма шістьма, щонайменше двадцятьма сім'ю, щонайменше двадцятьма вісьмома, щонайменше двадцятьма дев'ятьма, щонайменше тридцятьма, щонайменше тридцятьма одним, щонайменше тридцятьма двома, щонайменше тридцятьма трьома,

щонайменше тридцятьма чотирма, щонайменше тридцятьма п'ятьма, щонайменше тридцятьма шістьма, щонайменше тридцятьма сім'ю, щонайменше тридцятьма вісьмома, щонайменше тридцятьма дев'ятьма, щонайменше сорока або щонайменше сорока одним піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , вибраних з Табл. 5. Як інша альтернатива кристалічна форма В сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що становлять $3,94^\circ$, $5,24^\circ$, $7,98^\circ$, $12,12^\circ$, $16,64^\circ$, 10 $19,42^\circ$, $21,18^\circ$, $21,52^\circ$, $26,18^\circ$ та $27,80^\circ$. Як інша альтернатива кристалічна форма В сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії, представленими в Табл. 5. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма В сполуки 1 має патерн XRPD, який по суті являє собою такий же самий патерн XRPD, як показано на Фіг. 5. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма В сполуки 1 має патерн DSC, який по суті являє собою такий же самий патерн DSC, як показано на Фіг. 6. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма В сполуки 1 має патерн TGA, який по суті являє собою такий же самий патерн TGA, як показано на Фіг. 7. Відповідно до одного аспекту кристалічна форма В сполуки 1 являє собою сіль моногідроброміду, що характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище. Відповідно до одного аспекту кристалічна форма В сполуки 1 являє собою сольват, що характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма В сполуки 1 являє собою ізопропанольний сольват, що характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище. Відповідно до ще 20 одного аспекту кристалічна форма В сполуки 1 являє собою ізопропанольний сольват солі моногідроброміду, що характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище.

Відповідно до одного аспекту кристалічна форма С сполуки 1 характеризується щонайменше трьома, щонайменше чотирма або щонайменше п'ятьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , вибраних з $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $23,18^\circ$, $23,34^\circ$, $25,24^\circ$ та $26,46^\circ$. Як альтернатива кристалічна форма С сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що становлять $20,28^\circ$, $20,70^\circ$, $23,18^\circ$, $23,34^\circ$, $25,24^\circ$ та $26,46^\circ$. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма С сполуки 1 має патерн XRPD, який по суті являє собою такий же самий патерн XRPD, як показано на Фіг. 9. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма С сполуки 1 має патерн DSC, який по суті являє собою такий же самий патерн DSC, як показано на Фіг. 10.

Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма С сполуки 1 має патерн TGA, який по суті являє собою такий же самий патерн TGA, як показано на Фіг. 11. Відповідно до одного аспекту кристалічна форма С сполуки 1 являє собою сіль біс-гідроброміду, що характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище.

Відповідно до одного аспекту кристалічна форма D сполуки 1 характеризується щонайменше трьома, щонайменше чотирма або щонайменше п'ятьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , вибраних з $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$ та $22,46^\circ$. Як альтернатива кристалічна форма D сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що становлять $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$ та $22,46^\circ$. Як інша альтернатива кристалічна форма D сполуки 1 характеризується щонайменше трьома, щонайменше чотирма, щонайменше п'ятьма, щонайменше шістьма, щонайменше сім'ю, щонайменше вісьмома, щонайменше дев'ятьма, щонайменше десятьма, щонайменше одинадцятьма, щонайменше дванадцятьма, щонайменше тринадцятьма, щонайменше чотирнадцятьма, щонайменше п'ятнадцятьма, щонайменше шістнадцятьма, щонайменше сімнадцятьма, щонайменше вісімнадцятьма, щонайменше дев'ятнадцятьма, щонайменше двадцятьма, щонайменше двадцятьма одним, щонайменше двадцятьма двома, щонайменше двадцятьма трьома, щонайменше двадцятьма чотирма, щонайменше двадцятьма п'ятьма, щонайменше двадцятьма шістьма, щонайменше двадцятьма сім'ю, щонайменше двадцятьма вісьмома, щонайменше двадцятьма дев'ятьма, щонайменше тридцятьма, щонайменше тридцятьма одним, щонайменше тридцятьма двома, щонайменше тридцятьма трьома, щонайменше тридцятьма чотирма, щонайменше тридцятьма п'ятьма або щонайменше тридцятьма шістьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , вибраних з Табл. 12. Як інша альтернатива кристалічна форма D сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що становлять $7,58^\circ$, $9,02^\circ$, $14,56^\circ$, $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $17,16^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$, $20,14^\circ$ та $22,46^\circ$. Як інша альтернатива кристалічна форма D сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що становлять $7,58^\circ$, $9,02^\circ$, $14,56^\circ$, $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $17,16^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$, $20,14^\circ$, $22,46^\circ$, $20,70^\circ$, $21,02^\circ$, $21,70^\circ$, $24,36^\circ$ та $24,58^\circ$. Як інша альтернатива кристалічна форма D сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що

становлять 7,58°, 9,02°, 14,56°, 14,24°, 15,24°, 15,90°, 17,16°, 18,54°, 18,82°, 20,14°, 22,46°, 20,70°, 21,02°, 21,70°, 24,36°, 24,58°, 25,66°, 25,82°, 26,51°, 26,82°, 29,68° та 33,70°. Як інша альтернатива кристалічна форма D сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії, представленими в Табл. 12. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма D сполуки 1 має патерн XRPD, який по суті являє собою такий же самий патерн XRPD, як показано на Фіг. 13. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма D сполуки 1 має патерн DSC, який по суті являє собою такий же самий патерн DSC, як показано на Фіг. 14. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма D сполуки 1 має патерн TGA, який по суті являє собою такий же самий патерн TGA, як показано на Фіг. 15. Відповідно до одного аспекту кристалічна форма D сполуки 1 являє собою сіль біс-гідроброміду, що характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище. Відповідно до одного аспекту форма D сполуки 1 являє собою гідрат (наприклад, дигідрат), що характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище. Відповідно до іншого аспекту форма D сполуки 1 являє собою сіль біс-гідроброміду та характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище.

Відповідно до одного аспекту кристалічна форма E сполуки 1 характеризується щонайменше трьома, щонайменше чотирма або щонайменше п'ятьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2 Θ , вибраних з 4,1°, 8,3°, 12,70°, 16,64°, 16,98° та 21,32°. Як альтернатива кристалічна форма E сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2 Θ , що становлять 4,1°, 8,3°, 12,70°, 16,64°, 16,98° та 21,32°. Як інша альтернатива кристалічна форма E сполуки 1 характеризується щонайменше трьома, щонайменше чотирма, щонайменше п'ятьма, щонайменше шістьма, щонайменше сім'ю, щонайменше вісьмома, щонайменше дев'ятьма, щонайменше десятьма, щонайменше одинадцятьма, щонайменше дванадцятьма, щонайменше тринадцятьма, щонайменше чотирнадцятьма, щонайменше п'ятнадцятьма, щонайменше шістнадцятьма, щонайменше сімнадцятьма, щонайменше вісімнадцятьма, щонайменше дев'ятнадцятьма, щонайменше двадцятьма, щонайменше двадцятьма одним, щонайменше двадцятьма двома, щонайменше двадцятьма трьома, щонайменше двадцятьма чотирма, щонайменше двадцятьма п'ятьма, щонайменше двадцятьма шістьма, щонайменше двадцятьма сім'ю, щонайменше двадцятьма вісьмома, щонайменше двадцятьма дев'ятьма, щонайменше тридцятьма, щонайменше тридцятьма одним, щонайменше тридцятьма двома, щонайменше тридцятьма трьома, щонайменше тридцятьма чотирма, щонайменше тридцятьма п'ятьма або щонайменше тридцятьма шістьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2 Θ , вибраних з Табл. 10. Як інша альтернатива кристалічна форма E сполуки 1 характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії, представленими в Табл. 10. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма E сполуки 1 має патерн XRPD, який по суті являє собою такий же самий патерн XRPD, як показано на Фіг. 17. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма E сполуки 1 має патерн DSC, який по суті являє собою такий же самий патерн DSC, як показано на Фіг. 18. Відповідно до іншого аспекту кристалічна форма E сполуки 1 має патерн TGA, який по суті являє собою такий же самий патерн TGA, як показано на Фіг. 19. Відповідно до одного аспекту кристалічна форма E сполуки 1 являє собою сіль біс-гідроброміду, що характеризується одним або декількома піками XRPD, визначеними вище.

Для легкості порівняння накладення XRPD, DSC та TGA поліморфних форм представлені на Фіг. 20-22.

Відповідно до одного аспекту кожна з форм A, C, D та E може незалежно являти собою сольват, наприклад, сольватований з водою (тобто, гідрат).

3. Шляхи застосування, складання та введення

Відповідно до одного аспекту передбачені способи лікування суб'єкта (наприклад, людини) з захворюванням або порушенням, опосередкованими ROR γ , за допомогою однієї з форм сполуки 1, що розкриваються; або композиції, що містить одну або декілька з форм сполуки 1 та фармацевтично прийняттого носія. Відповідно до одного аспекту кількість форму, що розкривається, є такою, що вона є ефективною як зворотній агоніст або антагоніст ROR γ в біологічному зразку або в організмі суб'єкта. Відповідно до певних аспектів передбачена композиція складена для введення суб'єкту, який потребує такої композиції. Відповідно до деяких аспектів передбачена композиція складена для перорального введення суб'єкту.

Композиції, описані в цьому документі, можуть бути введені перорально, парентерально, за допомогою інгаляційного спрею, місцево, ректально, назально, букально, вагінально або з використанням імплантованого резервуара. Термін "парентеральний", що використовується в цьому документі, включає до себе підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньосуглобові, внутрішньосиновіальні, інтрастернальні, інтратекальні,

внутрішньопечінкові, внутрішньовогнищеві та внутрішньочерепні способи введення ін'єкцій або інфузій.

Конкретна доза та режим лікування для певного суб'єкта буде залежати від низки факторів, у тому числі віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, раціону, часу введення, швидкості екскреції, лікарської комбінації, розсуду лікаря, а також тяжкості певного захворювання, що підлягає лікуванню. Кількість передбаченої сполуки в композиції буде також залежати від певної сполуки в композиції.

Захворювання та порушення, що підлягають лікуванню за допомогою одного або декількох з розкритих форм сполуки 1, включають до себе без обмеження запальні, метаболічні та автоімунні патологічні стани, опосередковані ROR γ . Зазначені патологічні стани включають до себе без обмеження астму, хронічну обструктивну хворобу легенів (COPD), бронхіт, алергічний риніт, атопічний дерматит, контактний дерматит, акне, кістозний фіброз, відторгнення алотрансплантату, розсіяний склероз, склеродермію, артрит, ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозуючий спондиліт, системний червоний вовчак (SLE), псоріаз, хворобу Хашимото, панкреатит, автоімунний діабет, цукровий діабет I типу, автоімунну хворобу очей, виразковий коліт, хворобу Крона, регіонарний ентерит, запальне захворювання кишечника (IBD), синдром подразненого кишечника (IBS), синдром Шегрена, неврит зорового нерва, ожиріння, гепатостеатоз, запалення, асоційоване з жировою тканиною, інсулінорезистентність, цукровий діабет II типу, нейромієліт зорового нерва, міастенію гравіс, вікову макулярну дегенерацію, синдром сухого ока, увеїт, синдром Гісна-Барре, псоріаз, псоріатичний артрит (PsA), стероїд-резистентну астму, хворобу Грейвса, склерит, ендометріоз, синдром обструктивного апное сну (OSAS), хворобу Бехчета, дерматоміозит, поліміозит, хворобу "трансплантат проти хазяїна", первинний біліарний цироз, фіброз печінки, неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), саркоїдоз, первинний склерозуючий холангіт, автоімунне захворювання щитоподібної залози, автоімунний поліендокринний синдром I типу, автоімунний поліендокринний синдром II типу, целіакію, нейромієліт, ювенільний ідіопатичний артрит, системний склероз, інфаркт міокарда, легенева гіпертензія, остеоартрит, шкірний лейшманіоз, сіноназальний поліпоз та рак, в тому числі без обмеження рак легені, рак шлунка, рак молочної залози та рак товстого кишечника.

Також передбачені патологічні стани, які пов'язані з регулюванням циркадіанного ритму індивідуумів, та включають до себе, наприклад, великий депресивний розлад, сезонний афективний розлад, посттравматичний стресовий розлад (PTSD), біполярні розлади, аутизм, епілепсію, хворобу Альцгеймера та інші порушення центральної нервової системи (CNS), асоційовані з порушенням сну та/або циркадіанних ритмів.

Відповідно до одного аспекту захворювання та порушення, що підлягають лікуванню за допомогою форми сполуки 1, що розкривається, включають до себе, наприклад, астму, атопічний дерматит, акне, хворобу Крона, регіонарний ентерит, виразковий коліт, синдром Шегрена, увеїт, хворобу Бехчета, дерматоміозит, розсіяний склероз, анкілозуючий спондиліт, системний червоний вовчак (SLE), склеродермію, псоріаз, псоріатичний артрит (PsA), стероїд-резистентну астму та ревматоїдний артрит у пацієнта.

Відповідно до одного аспекту суб'єкта-людину лікують за допомогою форми сполуки 1, що розкривається, при цьому зазначена форма присутня в кількості для лікування однієї або декількох захворювань або порушень, цитованих вище.

Відповідно до одного аспекту суб'єкта-людину лікують за допомогою композиції, що містить форму сполуки 1, що розкривається, при цьому зазначена форма присутня в кількості для лікування однієї або декількох захворювань або порушень, цитованих вище.

Відповідно до одного аспекту передбачено застосування форми сполуки 1, що розкривається, для виробництва лікарського препарату для лікування одного або декількох захворювань та порушень, цитованих вище.

Відповідно до одного аспекту передбачена форма сполуки 1, що розкривається, для застосування в лікуванні одного або декількох захворювань та порушень, цитованих вище.

Кількість передбаченої форми сполуки 1, яке можна комбінувати з речовинами-носіями з утворенням лікарської форми, буде варіювати в залежності від пацієнта, який підлягає лікуванню, та конкретного способу введення. Передбачені композиції можуть бути складені таким чином, що доза від 0,001 до 100 мг/кг маси тіла/день інгібітора може бути введена пацієнту, який отримує зазначені композиції.

Конкретна доза та режим лікування для певного пацієнта буде залежати від низки факторів, у тому числі віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, раціону, часу введення, швидкості екскреції, лікарської комбінації, розсуду лікаря, а також тяжкості певного захворювання, що підлягає лікуванню.

4. Загальні способи одержання

В цьому документі передбачені способи отримання солей моно- та біс-гідроброміду сполуки 1. Вихідні речовини та способи синтезу для отримання сполуки 1 та речовини-попередники можна знайти, наприклад, в Загальній процедурі В патенту США № 9266886, зміст якого

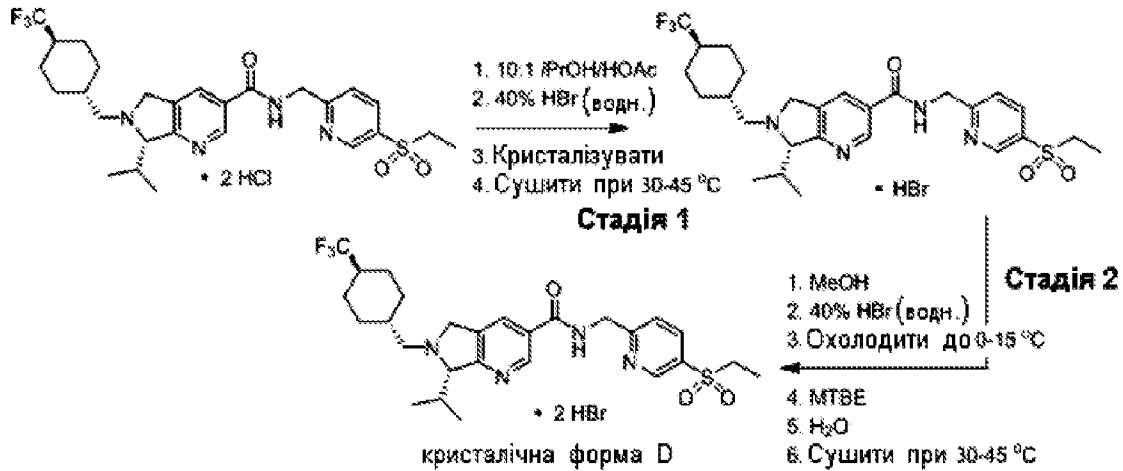
5

А. Двостадійний спосіб

Двостадійний спосіб спочатку розробляли з метою утворення солі біс-гідроброміду сполуки 1. Див., наприклад, Схему 5 в розділі Приклади, частина з якої представлена в цьому документі у вигляді Схеми 1. Зазначений спосіб включав до себе спочатку утворення та виділення солі моногідроброміду сполуки 1 з подальшим перетворенням солі моногідроброміду в сіль біс-гідроброміду сполуки 1.

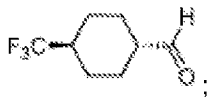
10

Схема 1



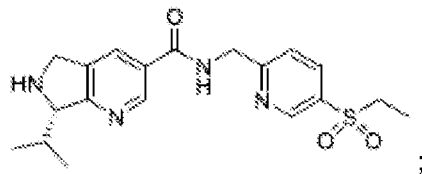
15

В цьому документі передбачені способи утворення солі моногідроброміду сполуки 1, що включають стадії i) відновлювального амінування альдегідної сполуки, представленої наступною структурною формулою:



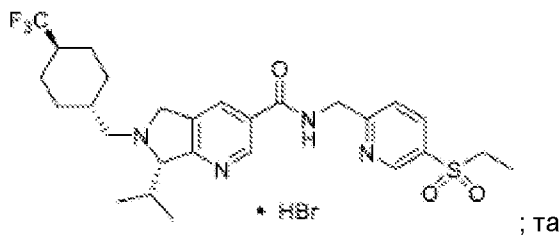
20

при цьому амінна сполука представлена наступною структурною формулою:



25

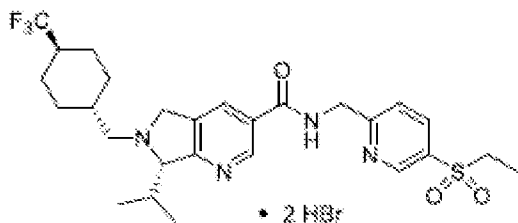
при цьому відновлювальне амінування здійснюється в присутності імін-відновлюючого засобу з утворенням сполуки 1; ii) додавання після утворення сполуки 1 достатньої кількості гідробромної кислоти з утворенням солі моногідроброміду сполуки 1, що має формулу:



30

iii) виділення солі моногідроброміду сполуки 1. У деяких випадках сіль моногідроброміду

сполуки 1 є аморфною. Відповідно до одного аспекту на стадії ii) сполуку 1 розчиняють в суміші ізопропанолу та оцтової кислоти перед додаванням гідробромної кислоти. Відповідно до іншого аспекту на стадії ii) сіль моногідроброміду сполуки 1 осаджують шляхом додавання гідробромної кислоти. Відповідно до одного аспекту амінна сполука утворюється *in situ* в результаті обробки форми кислої солі (наприклад, солі хлористоводневої кислоти, такої як солі дигідрохлористої кислоти) аміну основою третинного аміну (наприклад, триметиламіну або диізопропіламіну). Відповідно до одного аспекту вищевказаний спосіб додатково включає стадію iv) розчинення виділеної солі моногідроброміду сполуки 1 в розчиннику (наприклад, в MeOH) та додавання до розчину MTBE та достатньої кількості гідробромної кислоти з утворенням кристалічної форми D солі біс-гідроброміду сполуки 1, що має формулу:



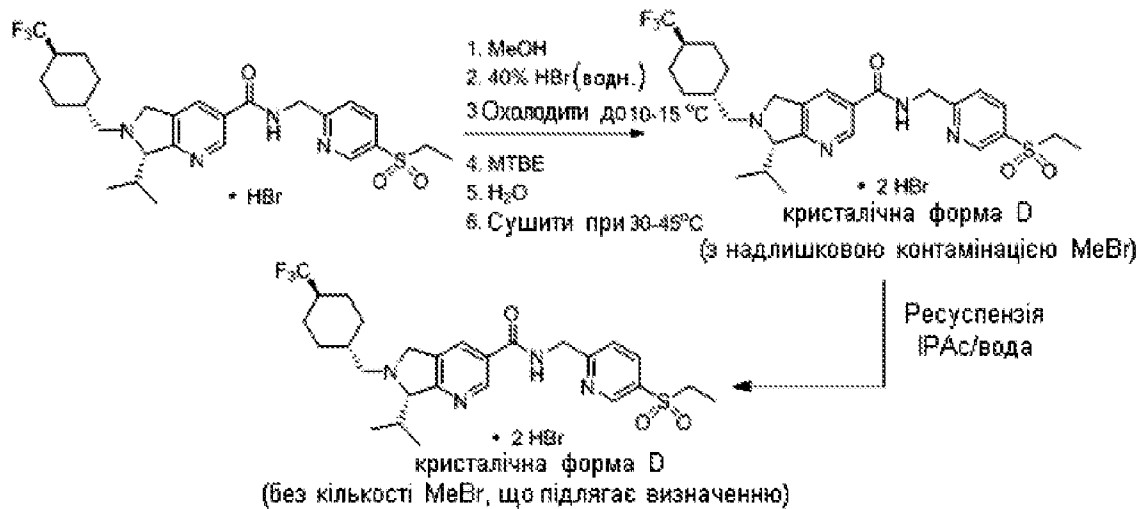
Відповідно до одного аспекту розчин на стадії iv) висівають. Відповідно до одного аспекту кристалічна форма D солі біс-гідроброміду сполуки 1 осідає з розчину на стадії iv) при охолодженні (наприклад, до 5 °C по 30 хв/5-6 год.) та фільтрується.

Відновлюючі засоби для здійснення відновлювального амінування відомі та включають до себе без обмеження триацетоксидборгідрид натрію (NaBH(OAc)₃), боргідрид натрію (NaBH₄), паладієвий каталізатор на вуглецевому носії з H₂ та платиновий каталізатор на вуглецевому носії з H₂. Див., наприклад, March's Advanced Organic Chemistry, fifth edition, John Wiley & Sons 2001. В одному прикладі відновлюючий засіб являє собою NaBH(OAc)₃.

Кількість та концентрація гідробромної кислоти, які є достатніми для утворення солі моно- або біс-гідроброміду можуть варіювати. Наприклад, може бути використана 35 % -55 % гідробромна кислота, може бути використана 37 %-53 % гідробромна кислота або може бути використана 40 %-48 % гідробромна кислота. Відповідно до одного аспекту використовується 40 % або 48 % гідробромна кислота. Кількості гідробромної кислоти можуть варіювати від 0,8 еквівалентів до 1,4 еквівалентів. Наприклад, може бути використано від 0,9 до 1,3 еквівалентів, від 1,0 до 1,3 еквівалентів або від 1,0 до 1,2 еквівалентів. Відповідно до одного аспекту використовується 1,0 або 1,2 еквіваленти гідробромної кислоти. Відповідно до одного аспекту використовується 1,2 еквіваленти 40 % гідробромної кислоти. Відповідно до іншого аспекту використовується 1,0 еквівалента 48 % гідробромної кислоти. Зазначені кількості та концентрації застосовуються незалежно для стадій утворення як солі моно-, так і солі біс-гідроброміду. Відповідно до одного аспекту концентрація та кількість гідробромної кислоти, які є достатніми для утворення як солей моно-, так і солей біс-гідроброміду сполуки 1, є однаковими і включають до себе, наприклад, 1,2 еквіваленти 40 % гідробромної кислоти або 1,0 еквівалента 48 % гідробромної кислоти для застосування на обох стадіях. Відповідно до одного аспекту гідробромна кислота являє собою суміш гідроброміду в оцтовій кислоті або водну гідробромну кислоту.

Незважаючи на те, що спочатку зазначений спосіб виявився придатним для утворення необхідного продукту, комбінація HBr та MeOH призводила до контамінації продукту, тобто, надлишок метилброміду був присутній в спочатку виділеному продукті. Тільки після значних зусиль було виявлено, що суспендування продукту в суміші ізопропілацетату та води є ефективним для видалення надлишку метилброміду. Незважаючи на те, що було виявлено, що суміш гептану та води також є ефективною, розчинність солі кристалічної форми D біс-гідроброміду була вище в суміші ізопропілацетат/вода, та, таким чином, зазначена суміш була вибрана для цілей великомасштабного виробництва. Схематичне представлення зазначеного способу показано нижче у вигляді Схеми 2.

Схема 2



В цьому документі передбачено спосіб видалення метилброміду з композиції, що містить метилбромід та сіль біс-гідроброміду сполуки 1 (наприклад, кристалічну форму D солі біс-гідроброміду сполуки 1), що включає i) ресуспендування композиції в суміші ізопропілацетат/вода або суміші гептан/вода; та ii) відділення солі біс-гідроброміду сполуки з суміші ізопропілацетат/вода або суміші гептан/вода.

Відповідно до одного аспекту видалення метилброміду з композиції, що містить метилбромід та сіль біс-гідроброміду сполуки 1 включає до себе ресуспендування композиції в суміші ізопропілацетату, що містить від 0,25 % до 2,5 % об./об. води; та ii) відокремлення солі біс-гідроброміду сполуки з суміші ізопропілацетат/вода. Відповідно до одного аспекту суміш містить ізопропілацетат, що містить від 0,5 % до 2,0 % об./об. води, від 0,7 % до 1,7 % об./об. води, від 0,8 % до 1,5 % об./об. води, від 0,9 % до 1,3 % об./об. води, від 0,9 % до 1,1 % об./об. води, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % або 1,5 %.

Відповідно до деяких аспектів перед ресуспендуванням композиції метилбромід, присутній в композиції, становить більше 45 ч./млн., більше 50 ч./млн., більше 55 ч./млн. або більше 60 ч./млн. Наприклад, кількість метилброміду, присутнього в композиції, може становити від 50 ч./млн. до 1000 ч./млн. Кількість метилброміду, присутнього в композиції перед ресуспендуванням, відноситься до кількості, присутньої в висушеній композиції, наприклад, перед ресуспендуванням композицію сушать (наприклад, при від приблизно 15 до 50 °C, наприклад, від 20 до 25 °C) при приблизно -0,096 МПа в вакуумі протягом 20 годин або довше. Відповідно до додаткового аспекту перед ресуспендуванням композиції метилбромід, присутній в композиції, становить більше 45 ч./млн., більше 50 ч./млн., більше 55 ч./млн., більше 60 ч./млн. або від 50 ч./млн. до 1000 ч./млн.; та суміш містить ізопропілацетат, що містить від 0,5 % до 2,0 % об./об. води, від 0,7 % до 1,7 % об./об. води, від 0,8 % до 1,5 % об./об. води, від 0,9 % до 1,3 % об./об. води, від 0,9 % до 1,1 % об./об. води, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % або 1,5 %.

Відповідно до деяких аспектів відокремлення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду від суміші призводить до утворення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду, яка характеризується присутністю менше 45 ч./млн. метилброміду. Наприклад, відповідно до визначених варіантів здійснення відокремлення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду з суміші призводить до утворення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду, яка характеризується присутністю менше 40 ч./млн., менше 30 ч./млн., менше 20 ч./млн., менше 10 ч./млн., менше 5 ч./млн. або менше 1 ч./млн. метилброміду. Відповідно до одного аспекту відокремлення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду від суміші призводить до утворення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду, яка характеризується присутністю кількості метилброміду, яке становить менше межі виявлення.

Відповідно до деяких аспектів відокремлення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду з суміші призводить до утворення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду, яка характеризується присутністю менше 45 ч./млн., менше 40 ч./млн., менше 30 ч./млн., менше 20 ч./млн., менше 10 ч./млн., менше 5 ч./млн. або менше 1 ч./млн. метилброміду, або кількістю метилброміду, яке становить менше межі виявлення; і при цьому перед ресуспендуванням композиції метилбромід, присутній в композиції, становить понад 45 ч./млн., більше 50 ч./млн., більше 55 ч./млн., більше 60 ч./млн. або від 50 ч./млн. до 1000 ч./млн. Відповідно до деяких

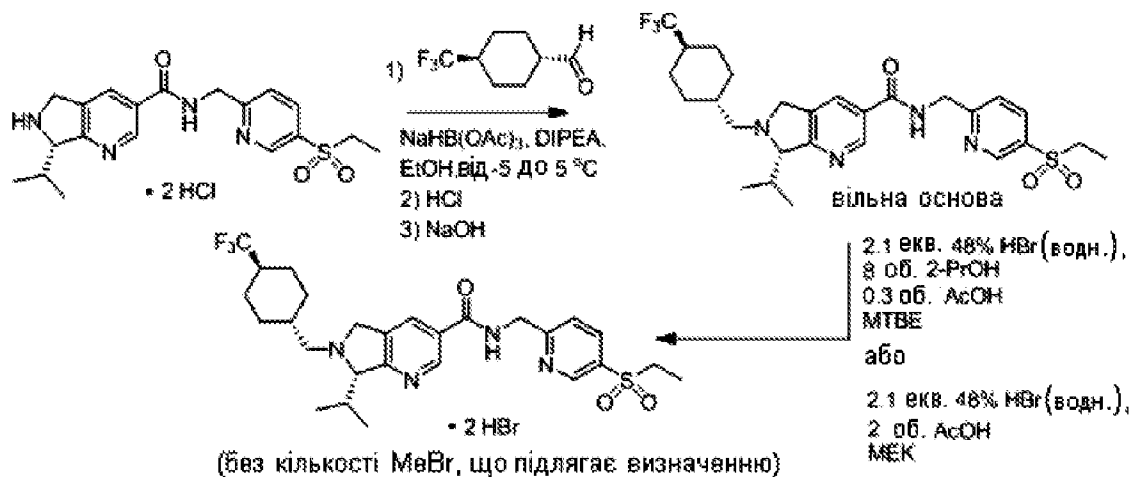
аспектів відокремлення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду з суміші призводить до утворення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду, яка характеризується присутністю менше 45 ч./млн., менше 40 ч./млн., менше 30 ч./млн., менше 20 ч./млн., менше 10 ч./млн., менше 5 ч./млн. або менше 1 ч./млн. метилброміду, або кількістю метилброміду, яке становить менше межі виявлення; при цьому перед ресуспендуванням композиції метилбромід, присутній в композиції, становить понад 45 ч./млн., більше 50 ч./млн., більше 55 ч./млн., більше 60 ч./млн. або від 50 ч./млн. до 1000 ч./млн.; і при цьому суміш містить ізопропілацетат, що містить від 0,5 % до 2,0 % об./об. води, від 0,7 % до 1,7 % об./об. води, від 0,8 % до 1,5 % об./об. води, від 0,9 % до 1,3 % об./об. води, від 0,9 % до 1,1 % об./об. води, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % або 1,5 %.

Додаткові детальні процедури зазначеного двостадійного способу передбачені в розділі Приклади нижче.

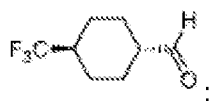
В. Одностадійний спосіб

Також було визначено одностадійний спосіб одержання солі біс-гідроброміду сполуки 1. У цьому випадку було виявлено, що зміна розчинника з CH₂Cl₂ на EtOH в реакції відновлювального амінування з наступною нейтралізацією суміші, отриманої в результаті відновлювального амінування, а осадження отриманої вільної основи призводило до утворення високоочищеного продукту у вигляді вільної основи, або щонайменше досить чистої форми, з тим щоб її безпосередньо перетворювали в сіль біс-гідроброміду без окремої стадії виділення солі моногідроброміду. Зазначений спосіб описаний у Схемі 6 нижче, частина з якого представлена у вигляді Схеми 3.

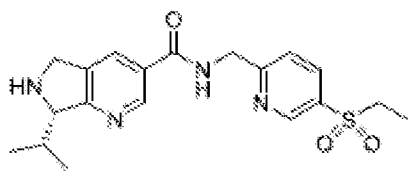
Схема 3



Таким чином, відповідно до одного аспекту в цьому документі передбачені альтернативні способи одержання форми вільної основи сполуки 1, при цьому спосіб включає i) відновлювальне амінування альдегідної сполуки, представленої наступною структурною формулою:



при цьому амінна сполука представлена наступною структурною формулою:



при цьому відновлювальне амінування здійснюють в присутності етанолу та в присутності імін-відновлюючого засобу; ii) гасіння суміші, отриманої в результаті відновлювального амінування,

кислотою; iii) нейтралізацію отриманого в результаті розчину основою, при цьому осідає форма вільної основи сполуки; та iv) виділення осадженої форми вільної сполуки з розчину. Відповідно до одного аспекту розчин альдегідної сполуки в ізопропілацетаті додають до суспензії імін-відновлюючого засобу в розчині триалкіламіну та аміної сполуки в етанолі. Відповідно до

одного аспекту кислота, яка використовується для гасіння, являє собою хлористоводневу кислоту. Відповідно до одного аспекту основа, що використовується, являє собою водну основу, таку як розчин водного гідроксиду натрію. Відповідно до одного аспекту розчин нейтралізують на стадії iii) до значення pH від 5 до 7. Відповідно до одного аспекту амінна сполука утворюється *in situ* в результаті обробки форми кислої солі (наприклад, солі хлористоводневої

кислоти, такої як солі дигідрохлористої кислоти) аміну основою третинного аміну. Крім того, третинні аміни для здійснення відновлювального амінування відомі та включають до себе без обмеження триалкіламіни, такі як диізопропілетиламін (DIPEA 20 або iPr₂NET) та триметиламін (TEA). Див., наприклад, March's Advanced Organic Chemistry, fifth edition, John Wiley & Sons 2001. В одному випадку амін, що використовується, являє собою DIPEA.

Крім того, відновлюючі засоби для здійснення відновлювального амінування відомі та включають до себе без обмеження триацетоксиборгідрид натрію (NaBH(OAc)₃), борогідрид натрію (NaBH₄), паладієвий каталізатор на вуглецевому носії з H₂ та платиновий каталізатор на вуглецевому носії з H₂. Див., наприклад, March's Advanced Organic Chemistry, fifth edition, John Wiley & Sons 2001. В одному прикладі відновлюючий засіб являє собою NaBH(OAc)₃.

З вільної основи сіль біс-гідроброміду потім може бути отримана безпосередньо (тобто, без початкового виділення солі моногідроброміду) в результаті додавання достатньої кількості гідробромної кислоти до вільної основи з утворенням солі біс-гідроброміду. Відповідно до одного аспекту утворення солі біс-гідроброміду з вільної основи додатково передбачає додавання суміші ізопропанолу, MTBE та оцтової кислоти. Відповідно до іншого аспекту утворення солі біс-гідроброміду з вільної основи додатково передбачає додавання суміші оцтової кислоти та МЕК.

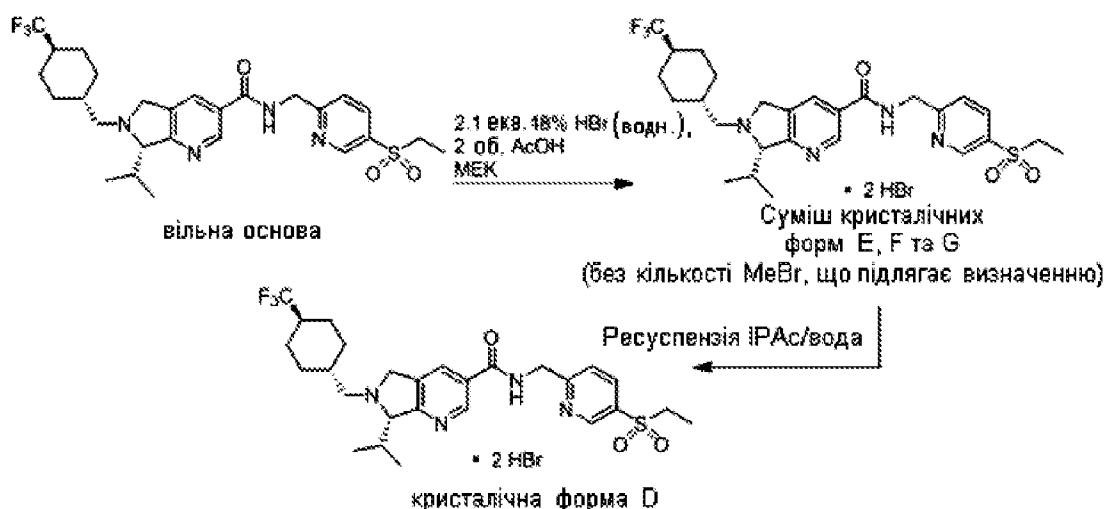
В цьому документі кількість та концентрація гідробромної кислоти, які є достатніми для утворення солі біс-гідроброміду, можуть варіювати, однак в типовому випадку становлять від 2 до 5 еквівалентів, наприклад, використовується 35 %-55 % гідробромна кислота, 37 %-53 % гідробромна кислота або 40 %-48 % гідробромна кислота. Відповідно до одного аспекту використовується 40 % або 48 % гідробромна кислота. Відповідно до одного аспекту використовується від 2 до 4 еквівалентів, від 2 до 3 еквівалентів, від 2 до 2,5 еквівалентів або 2,1 еквівалент 40 % або 48 % гідробромної кислоти.

Незважаючи на усунення необхідності початкового виділення солі моногідроброміду перед

утворенням солі біс-гідроброміду в результаті одностадійного способу та відсутність контамінації продукту метилбромідом в зв'язку з виключенням MeOH, визначали, що вихідна сіль біс-гідроброміду існувала у вигляді суміші кристалічних форм E, F та G. Форми F та G додатково не характеризували. Для подолання зазначеної проблеми було виявлено, що ресуспендування суміші кристалічних форм в суміші ізопропілацетат/вода призводило до

утворення однієї кристалічної форми D солі біс-гідроброміду. Див., наприклад, Схему 4 нижче.

Схема 4



Таким чином, відповідно до одного аспекту в цьому документі передбачено спосіб

перетворення кристалічних форм E, F та G солі біс-гідроброміду сполуки 1 в кристалічну форму D солі біс-гідроброміду, що включає i) ресуспендування композиції, що містить одну або декілька кристалічних форм E, F та G в суміші ізопропілацетат/вода, що містить 0,25 %-2,5 % об./об.; та ii) відокремлення (наприклад, шляхом фільтрації) кристалічної форми D солі біс-гідроброміду сполуки від суміші ізопропілацетат/вода.

Відповідно до одного аспекту суміш містить ізопропілацетат, що містить від 0,5 % до 2,0 % об./об. води, від 0,7 % до 1,7 % об./об. води, від 0,8 % до 1,5 % об./об. води, від 0,9 % до 1,3 % об./об. води, від 0,9 % до 1,1 % об./об. води, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % або 1,5 %.

Відповідно до одного аспекту кількість форми E, F та G, присутня в композиції, становить більше 90 % за масою, наприклад, більше 91 %, більше 92 %, більше 93 %, більше 94 %, більше 95 %, більше 96 %, більше 97 %, більше 98 % або більше 99 %.

Відповідно до одного аспекту в способах, описаних в цьому документі, якщо утворений продукт являє собою кристалічну форму D солі біс-гідроброміду, то цей продукт може бути додатково охарактеризований піками XRPD та даними, описаними в цьому документі, наприклад, щонайменше трьома, щонайменше чотирма або щонайменше п'ятьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , вибраних з $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$ та $22,46^\circ$; або піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , що становлять $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$ та $22,46^\circ$; або щонайменше трьома, щонайменше чотирма, щонайменше п'ятьма, щонайменше шістьма, щонайменше сім'ю, щонайменше вісьмома, щонайменше дев'ятьма, щонайменше десятима, щонайменше одинадцятьма, щонайменше дванадцятьма, щонайменше тринадцятьма, щонайменше чотирнадцятьма, щонайменше п'ятнадцятьма, щонайменше шістнадцятьма, щонайменше сімнадцятьма, щонайменше вісімнадцятьма, щонайменше дев'ятнадцятьма, щонайменше двадцятьма, щонайменше двадцятьма одним, щонайменше двадцятьма двома, щонайменше двадцятьма трьома, щонайменше двадцятьма чотирма, щонайменше двадцятьма п'ятьма, щонайменше двадцятьма шістьма, щонайменше двадцятьма сімома, щонайменше двадцятьма вісьмома, щонайменше двадцятьма дев'ятьма, щонайменше тридцятьма, щонайменше тридцятьма одним, щонайменше тридцятьма двома, щонайменше тридцятьма трьома, щонайменше тридцятьма чотирма, щонайменше тридцятьма п'ятьма або щонайменше тридцятьма шістьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2Θ , вибраних з Табл. 12; або піками рентгенівської порошкової дифрактометрії, представленими в Табл. 12.

Аналогічно, кристалічні форми E, F та G, на які посилаються в способах, описаних в цьому документі, можуть бути додатково охарактеризовані піками XRPD та даними, описаними в цьому документі для кожної із зазначених форм.

Інші способи, сполуки та композиції описано нижче в розділі Приклади і включено в цей документ.

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади, що не обмежуються, представлені для додаткової ілюстрації цього розкриття.

Сполуки/способи

Диференціальна скануюча калориметрія (DSC)

DSC здійснювали за допомогою диференціального скануючого калориметра TA Instruments 2920. Калібрування температури виконували за допомогою каліброваного за еталонами NIST металу індію. Зразок поміщали в алюмінієвий завальцьований тигель Tzero (T0C) та точно записували масу. Зважений алюмінієвий тигель, який має конфігурацію тигелю для зразків, поміщали на еталонну сторону комірки. Параметри отримання даних та конфігурація тигелей для кожної термограми відображені в зображенні на фігурі. Код способу на термограмі являв собою скорочену назва початкової та кінцевої температури, а також швидкості нагрівання; наприклад, (-30)-250-10 означає "від -30°C до 250°C , при $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ ".

Термічний гравіметричний аналіз (TG)

TG аналіз здійснювали за допомогою термогравіметричного аналізатора TA Instruments Q5000 IR. Калібрування температури виконували за допомогою нікелю та Alumel™. Кожен зразок поміщали в платиновий тигель. Зразок герметично закривали, кришку проколювали, потім поміщали в TG піч. Піч нагрівали в атмосфері азоту. Параметри отримання даних для кожної термограми відображені в зображенні на фігурі. Код способу на термограмі являв собою скорочену назву початкової та кінцевої температури, а також швидкості нагрівання; наприклад, (00)-350-10 означає "від температури навколишнього середовища в $^\circ\text{C}$ до 350°C , при $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ ".

Порошкова рентгенівська дифрактометрія (XRPD)

Патерни XRPD отримували за допомогою дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD із

застосуванням падаючого пучка випромінювання Cu, що утворюється за допомогою Optix long, джерела точного фокусування. Еліптично розташоване багат шарове дзеркало використовували для фокусування Cu K α рентгенівських променів через зразок та на детектор. Перед виконанням аналізу кремнійорганічний зразок (NIST SRM 640e) аналізували з метою перевірки того, що спостережуване положення піку Si 111 відповідає положенню, сертифікованому NIST. Пробу зразка затискали між шарами товщиною 3 мкм та аналізували з використанням геометрії пропускання. Поглинач пучка, короткий антирозсіюючий подовжувач, антирозсіюючий ніж використовували для зведення до мінімуму фону, утвореного повітрям. Щілини Солера для падаючих та відбитих пучків використовували для зведення до мінімуму розширення, що утворюється в результаті осьового відхилення. Патерни дифракції збирали за допомогою детектора, чутливого до позиції зчитування (X'CeLerator), розташованого на 240 мм від зразка, та комп'ютерної програми Data Collector версії 2.2b. Параметри збору даних для кожного патерну відображені вище зображення в розділі Дані цього опису, в тому числі щілину розбіжності (DS) перед дзеркалом.

15 Утворення та аналіз форм солей

Оскільки сполука 1 є високосприятливою до окислення, особливо в розчині, було особливо складним отримання стабільної форми солі зазначеної сполуки.

Скринінг сумішей сіль/співкристал проводили при 127 умовах з 20 сумішами 15 сіль/співкомпонент для утворення співкристалів та сім'ю системами розчинників. Для кожної умови приблизно 20 мг сполуки 1 диспергували у вибраному розчиннику в скляній пробірці та потім додавали суміш сіль/співкомпонент для утворення співкристалів. Після спостереження суспензій слідували виділення та аналіз твердих речовин, що утворюються в результаті. Навіть незважаючи на те, що деякі кристалічні тверді речовини виділялися та аналізували за допомогою XRPD, також спостерігали знебарвлення, можливо, асоційоване з розкладанням (Табл. 1). Експерименти по скринінгу солей, результатом яких був унікальний патерн XRPD, аналізували за допомогою HPLC-UV, та як було визначено, всі вони головним чином складалися з деградантів. Повторне приготування та розширене виробництво адипінової кислоти в жорсткій атмосфері азоту, як і раніше, призводили до утворення головним чином деградантів та надалі їх не розглядали.

30

Таблица 1

Експ. №		A	B	C	D	E	F	G
	Кислоти, молярне співвідношення (API/кислота)	EtOH	ACN	Ацетон	THF	THF/вода 3:1	THF/вода 1:1	EtOH/вода 9:1
0	Контроль	YS	WS	OS	YS	OS	YD	WS
1	Хлористоводнева кислота (1:1)	YS	RD	RS	RG	OS	YE	YD
2	Хлористоводнева кислота (2:1)	OS	US	OS	BG	RG	YE	YD
3	Сірчана кислота (1:1)	YS	YD	RG	OG	OG	YE	YD
4	Сірчана кислота (2:1)	YD	YG	RG	OG	OG	YE	YD
5	Фосфорна кислота (1:1)	YS	YG	RD	BG	BG	YE	WS
6	Фосфорна кислота (2:1)	YS	OG	RD	OG	BD	YE	YD
7	CH ₃ SO ₃ H (1:1) Толуолсульфо-	YS	YD	YD	YG	YG	Н.п.	YD
8	фо кислота* NaO(1:1)	YS	YD	YD	YG	YG	Н.п.	OD

Таблиця 1

Експ. №		A	B	C	D	E	F	G
9	Фумарова кислота (1:1)	YS	YS	OS	YS	BG	Н.п.	OD
10	L-винна кислота (1:1)	YS	BD	RD	YS	WS	Н.п.	OD
11	Малеїнова кислота (1:1)	RS	RD	BD	BG	BG	Н.п.	OD
12	Адипінова кислота (1:1)	YS	YS	YS	OS	OD	Н.п.	OD
13	Гентизинова кислота (1:1)	YD	RD	BD	BG	RD	Н.п.	OD
14	Глутамінова кислота	YS	YS	OS	OS	MS	Н.п.	WS
IS	Лимонна кислота (1:1)	YS	OD	OD	OG	BD	Н.п.	OD
16	L-яблучна кислота (1:1)	YS	YD	YS	YS	OS	Н.п.	OD
17	DL-молочна кислота (1:1)	OS	RD	OD	OS	WS	Н.п.	OD
18	Янтарна кислота (1:1)	YS	YS	WS	YS	OG	Н.п.	OD
19	Бензойна кислота (1:1) L-	YS	YD	OD	OS	OG	Н.п.	OD
20	аскорбінова кислота (1:1)	YS	OD	BS	OS	BG		OD
Кл	Кольори: (W)hite (білий), (Y)ellow (жовтий), (O)range (помаранчевий), (R)ed(червоний), B(rown) (коричневий)							
юч	Фізична (S)olid (тверда речовина), (G)el (гель), (D)issolved (роччинена форма: речовина), (E)mulsion (емульсія); 11.п. не перевіряли							

5 За винятком солі HBr, скринінг солей не був ефективним при визначенні додаткових варіантів нових форм сполуки 1 внаслідок руйнування. Незважаючи на те, що солі HCl та сульфати, що характеризуються меншим руйнуванням, ніж інші, спочатку виявилися перспективними, були потрібні додаткові методики для зниження окислення під час їх отримання. Наприклад, системи розчинників, в яких сполука 1 характеризувалася обмеженою розчинністю, вибирали для утворення солей HCl та сульфатів з метою обмеження окислення, при цьому забезпечуючи достатню розчинність, щоб активувати перетворення в кристалічні солі. У той же час, цей підхід є часозатратним та таким, що не відповідає для великомасштабних способів виробництва. Крім того, було виявлено, що для аналога солі HBr були не потрібні такі підходи, оскільки він був стабільним в атмосфері кисню та не призводив до руйнування під час отримання або після сушіння на повітрі.

10 Під час здійснення способу та, як описано, детально нижче, отримували сіль як моно-, так і біс-гідроброміду сполуки 1. Незважаючи на те, що обидві з цих форм не руйнувалися під час отримання, сіль моногідроброміду поглинала приблизно в два рази більше кількості води, ніж відповідна форма біс-гідроброміду. Див., наприклад, Фіг. 8 та 16. Фактично, сіль біс-гідроброміду характеризувалася не більше 5 % зміною маси. Це було значною перевагою, оскільки більш високе вологовбирання може призводити до зниження терміну зберігання та небажаного перетворення в інші форми та/або розпаду.

20 Утворення та аналіз кристалічних форм

Проводили експерименти з суспензіями, починаючи з аморфної солі гідроброміду сполуки 1 в різних розчинниках з різною активністю води. В цілому п'ять кристалічних форм солі гідроброміду (як солей моно-, так і біс-HBr) виявили та класифікували у вигляді форми А, форми В, форми С, форми D та форми Е. Коротка інформація про кожну з цих п'яти форм описана нижче. Аморфну сіль гідроброміду сполуки 1 отримували відповідно до Загальної процедури В, описаної в патенті США № 9266886, зміст якого включено в цей документ за допомогою посилання. [00103] Із зазначених форм кристалічна форма D солі біс-гідроброміду сполуки 1 виявилася найбільш придатною, особливо з точки зору її переваг над іншими чотирма

формами. Перш за все, вологопоглинання форми D було значно меншим, ніж інших форм. Пор., наприклад, ізотермічний графік DVS форми D (Фіг. 16) з формою A (Фіг. 4), формою B (Фіг. 8) та формою C (Фіг. 12).

Крім того, з точки зору виробництва було виявлено, що форма D є відтворюваною в великому масштабі. Наприклад, під час отримання форми A вихідною отриманою речовиною було масло. Незважаючи на те, що в кінцевому підсумку воно перетворювалося на тверду речовину, проходження через стадію масла під час виробничих операцій могло призводити до проблем з утворенням продукту в великому масштабі. Крім того, щодо форм C та E зазначені форми містили залишковий ацетон, що не є прийнятним для виробничого отримання API.

Нарешті, форма D характеризувалася високою температурою плавлення. Це сприяло додатковій стабільності під час виробництва, транспорту та зберігання. Більш конкретні деталі про кожну з п'яти форм солей гідроброміду наведені далі.

Форма A та форма B

Аморфнусіль НВг сполуки 1 суспендували в різних розчинниках. 50 мг аморфних солей НВг суспендували в етилацетаті (EA), розчинниках на основі етанолу (EtOH), метил-трет-бутилефіру (MtBE або MTBE), ізопропілацетату (IPAc), метилетилкетону (MEK) та метилізобутилкетону (MIBK) (приблизно 10 об.) при 10 °C протягом 20 годин. Зразки витягували з суспензій під захистом азоту та висушували при 50 °C протягом 10 хвилин. Всі залишкові тверді речовини, як і раніше, були аморфними. [00107] Досліджували змішані розчинники з різними кількостями води. 50 мг аморфної солі НВг поміщали в системи розчинник/вода та суспензії повторно ресуспендували при 10 °C протягом 2 днів. Речовину фільтрували та XRPD проводили у вологому стані. Потім речовину висушували в печі при 50 °C протягом 10 хвилин та суху тверду речовину аналізували за допомогою XRPD. У Табл. 1a нижче показані результати вказаних досліджень. Ізопропанол позначено IPA.

Таблиця 1a

Розчинник	Форма перед висушуванням	Форма після висушування
MtBE/вода = 97/3	Форма A	Форма A
MtBE/вода = 94/6	Форма A	Форма A
MtBE/вода = 90/10	Форма A	Форма A
EA/вода = 97/3	Форма A	Форма A
EA/вода = 94/6	Форма A	Форма A
EA/вода = 90/10	Форма A	Форма A
EtOH/вода = 97/3	Прозорий розчин	Прозорий розчин
EtOH/вода = 94/6	Прозорий розчин	Прозорий розчин
EtO/вода = 90/10	Прозорий розчин	Прозорий розчин
IPA/вода = 97/3	Форма B	Форма B
IPA/вода = 94/6	Форма B	Форма B
IPA/вода = 90/10	Форма B	Форма B
IP Ac/вода = 97/3	Форма A	Форма A
IPAc/вода = 94/6	Форма A	Форма A
IPAc/вода = 90/10	Форма A	Форма A

Форма A та форма B також можуть бути приготовані виходячи з аморфної сполуки 1, тобто, форми вільної основи замість форми солі НВг. У цьому випадку було визначено, що форма A являє собою сіль біс-гідроброміду, та було визначено, що форма B являє собою сіль моногідроброміду. Процедури утворення є наступними. [00109] У разі форми A визначене у вигляді солі біс-гідроброміду 1 г аморфної вільної основи (тобто, сполуки 1) розчиняли/суспендували в 10 об. етилацетату при кімнатній температурі. Потім по краплях при кімнатній температурі додавали 40 % розчин НВг/вода (0,66X; 2,00 екв.). Затравки форми A додавали та суміш охолоджували до 10 °C та суспендували протягом ночі. Потім суміш фільтрували та висушували при кімнатній температурі протягом ночі.

З метою підтвердження утворення форми A в більшому масштабі проводили експеримент в масштабі 5 г. 5 г форми B завантажували в реактор при кімнатній температурі. 10 об. суміші ВА/вода = 97/3 додавали при кімнатній температурі з подальшим додаванням по краплях 40 % розчину НВг/вода (0,2X; 0,7 екв.) при кімнатній температурі. Затравки форми A додавали та охолоджували до 10 °C. Систему захищали N₂ та суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували та висушували при 40° C водою в печі. У Табл. 2 показані дані аналізу типового зразка форми A. Вміст бромиду (Br) становив 21,1 %, тим самим вказуючи на сіль біс-

гідроброміду. Вміст IPA та EA підтверджував, що форма А не представляє собою сольват IPA або EA.

Таблиця 2

Залишковий розчинник на основі IPA	Залишковий розчинник на основі EA	Залишковий Br (%), визначений за допомогою 1C	Ступінь чистоти
13 ч./млн.	Н.в.	21,1 %	96,3 %

5 Якщо форму А (біс-форму солі) отримували безпосередньо з аморфної вільної основи сполуки 1, то очищення було задовільним. Таким чином, форму А спочатку отримували з форми В солі моногідроброміду. Сканування з використанням DVS показало, що форма А поглинає близько 20 % води при 90 % відносній вологості. Форма А є хімічно стабільною при кімнатній температурі та 50 °С в вакуумі. У той же час деяка ступінь кристалічності втрачалася при 50 °С (патерн XRPD злегка змінювався). Крім того, під час процедури утворення солі речовина трансформувалася в масло та потім перетворювалася на тверду речовину (форма А).

10 У разі форми В визначене у вигляді солі моногідроброміду 1 г аморфної вільної основи (тобто, сполуки 1) розчиняли/суспендували в 10 об. ізопропанолу при кімнатній температурі. 35 % суміш HBr/AsOH (0,48X, 1,15 екв.) додавали по краплях в реактор при кімнатній температурі. Затравки форми В додавали та суміш охолоджували до 10 °С та суспендували протягом ночі. Потім суміш фільтрували та висушували при кімнатній температурі протягом ночі.

15 3 метою підтвердження того, що форму В солі моногідроброміду можна отримувати з вільної основи сполуки 1, проводили великомасштабний експеримент. 5 г вільної основи розчиняли/суспендували в 10 об. суміші IPA/3 % води при кімнатній температурі. 35 % суміш HBr/AsOH (0,48X, 1,15 екв.) додавали по краплях в реактор при кімнатній температурі. Затравки форми В додавали та суміш охолоджували до 10 °С. Суміш захищали за допомогою N₂ та суспендували протягом ночі. Суміш фільтрували та висушували при 50 °С протягом 5 годин. У Табл. 3 показані дані аналізу типового зразка форми В. Як показано в Табл. 3, вміст IPA становив близько 4 %. Після висушування твердої речовини при 50 °С тверда речовина перетворювалося в аморфну, та вміст IPA знижувався до 3800 ч./млн. Таким чином, форма В являла собою потенційний сольват IPA. Вміст бромиду в твердій речовині форми В (або аморфній, отриманій в результаті перетворення) становив 12 %. Це підтверджувало, що тверда речовина форми В (або аморфна) являла собою моноформу солі та не являла собою стабільну структуру (внаслідок перетворення). Сканування з використанням DVS показало, що форма В поглинає близько 10 % води при 90 % відносній вологості.

Таблиця 3

Залишковий розчинник на основі IPA	Залишковий Br (%), визначений за допомогою 1C	Ступінь чистоти	Форма XRPD
~4 % (у вигляді форми В) 3800 ч./млн. (у вигляді аморфної речовини)	12,0 %	97,6 %	Форма В (волога) Аморфна (суха)

Ілюстративні піки XRPD для форми А та форми В представлені в Табл. 4 та 5 нижче.

35

Таблиця 4

Форма А

2-Тета	d(A)	Висота	1 %
7,541	11,714	26	25,2
8,04	10,9878	27	26,2
10,495	8,4226	20	19,4
13,061	6,773	22	21,4
14,242	6,2136	26	25,2
14,899	5,9413	55	53,4
16,317	5,428	32	31,1

Форма А

2-Тета	d(A)	Висота	1 %
17,72	5,001	11	10,7
17,94	4,9403	15	14,6
18,648	4,7543	9	8,7
19,405	4,5705	13	12,6
19,542	4,5387	13	12,6
20,28	4,3752	103	100
20,699	4,2876	61	59,2
22	4,037	69	67
22,8	3,897	7	6,8
23,182	3,8337	46	44,7
23,341	3,808	73	70,9
23,745	3,744	13	12,6
25,084	3,5472	21	20,4
25,242	3,5253	26	25,2
26,02	3,4216	9	8,7
26,459	3,3658	55	53,4
27,121	3,2852	26	25,2
27,5	3,2407	2	1,9
28,981	3,0785	27	26,2
29,161	3,0599	27	26,2
29,381	3,0374	29	28,2
30,52	2,9266	6	5,8
30,82	2,8988	8	7,8
31,444	2,8427	12	11,7
32,322	2,7675	16	15,5
32,501	2,7526	17	16,5
32,784	2,7295	16	15,5
33,823	2,648	14	13,6
34,203	2,6194	13	12,6
34,799	2,5759	17	16,5
35,23	2,5454	8	7,8
35,457	2,5296	12	11,7

Таблиця 5

Форма В

2-Тета	d(A)	Висота	1 %
3,94	22,4078	151	74
5,24	16,8507	117	57,4
6,897	12,8053	20	9,8
7,98	11,0698	204	100
10,622	8,3222	46	22,5
11,182	7,9062	15	7,4
12,119	7,2968	130	63,7
13,462	6,5718	11	5,4
14,02	6,3114	52	25,5
14,42	6,1374	8	3,9
14,861	5,9564	41	20,1
15,24	5,8089	5	2,5
15,58	5,6831	47	23
16,1	5,5004	79	38,7
16,641	5,3229	132	64,7

Форма В

2-Тета	d(A)	Висота	1 %
17,62	5,0294	65	31,9
18,56	4,7767	9	4,4
19,04	4,6573	51	25
19,42	4,567	143	70,1
20,48	4,333	75	36,8
21,18	4,1914	111	54,4
21,518	4,1262	113	55,4
22,681	3,9172	46	22,5
23,159	3,8374	80	39,2
23,74	3,7448	8	3,9
24,101	3,6896	65	31,9
24,58	3,6187	68	33,3
24,938	3,5676	68	33,3
25,34	3,5119	21	10,3
25,641	3,4713	58	28,4
26,181	3,401	87	42,6
26,9	3,3117	46	22,5
27,8	3,2065	88	43,1
28,36	3,1444	28	13,7
28,782	3,0993	75	36,8
29,678	3,0077	50	24,5
30,602	2,919	27	13,2
30,824	2,8984	32	15,7
31,138	2,8699	36	17,6
32,295	2,7697	29	14,2
33,118	2,7027	52	25,5
34,122	2,6254	15	7,4

Форма С та форма Е

5 Як викладено вище, під час експериментів кристалізації в разі форми Л речовину спочатку перетворювали в масло. Після суспендування масла протягом декількох годин масло поступово перетворювали на тверду речовину. Незважаючи на те, що в цьому документі не було визначено, що це є проблемою, проходження через стадію масла під час виробничих операцій могло призводити до проблем в утворенні продуктів у великому масштабі. Для подолання зазначеної потенційної проблеми вивчали інші системи розчинників, які в кінцевому результаті призвели до виявлення нової форми, форми С

10 У зазначених експериментах 100 мг солі моногідроброміду форми В завантажували в реактор при кімнатній температурі. 10 об. суміші ацетон/вода = 97/3; DCM/вода = 97/3; EtOH/вода = 97/3; або ACN/вода = 97/3 додавали в реактор при кімнатній температурі. 40 % розчин HBr/вода додавали по краплях при кімнатній температурі (для отримання загальної кількості HBr у вигляді 2,0 екв. молю). Затравки солі біс-гідроброміду форми А додавали та суміш охолоджували до 5 °C та суспендували протягом ночі. Результати наведені нижче в Табл. 6.

Таблиця 6

Система розчинників	Форма
Ацетон/вода	Форма С
DCM/вода	Форма А
EtOH/вода	Прозорий розчин
Ацетонітрил/вода	Прозорий розчин

20 Як показано вище, утворення твердої речовини з системи EtOH/вода або ацетонітрил/вода було відсутнє. Система DCM/вода призводила до утворення біс-форми солі (форма А), однак

зазначений експеримент також проходив через стадію масла. Система ацетон/вода кристалізувалася без масла з питання, при цьому призводила до утворення нової форми (званою формою С). Після виявлення утворення форми С оптимізували наступним чином.

5 У разі форми С 1 г аморфної солі моногідроброміду форми В завантажували в реактор при кімнатній температурі. 10 об. суміші ацетон/вода = 97/3 додавали після додавання по краплях 40 % розчину НВг/вода (з отриманням загальної кількості НВг у вигляді 2,0 екв. молю) при кімнатній температурі. Додавали затравки форми С, суміш охолоджували до 5 °С та суспендували протягом 2-3 годин. Суміш висушували при 50 °С протягом ночі.

10 У разі форми Е 1 г аморфної солі моногідроброміду форми В завантажували в реактор. 10 об. ацетону додавали в реактор при кімнатній температурі після додавання по краплях 40 % розчину НВг/вода (з отриманням загальної кількості НВг у вигляді 2,0 екв. молю) при кімнатній температурі. 10 об. Додавали затравки форми Е, суміш охолоджували до 5 °С, суспендували протягом ночі та потім висушували при 50 °С протягом ночі.

15 Сканування з використанням DVS форми З показало, що тверда речовина поглинає 9 % води при 90 % відносної вологості. Після висушування вологий осад форм С та Е при 50 °С деякі частинки коричневого/чорного кольору виявляли на поверхні сухого осаду. Незважаючи на те, що утворення частинок коричневого/чорного кольору можна було попередити в результаті оптимізації процедури висушування (більш низька температура висушування та захист N₂), зазначена процедура висушування не призводила до повного видалення залишкового ацетону (залишковий ацетон в твердій речовині >2,4 %). Див., наприклад, Табл. 7 нижче. У зв'язку з проблемою з утворенням частинок коричневого/чорного кольору форми С або Е (система ацетон/вода) не вибирали в якості кінцевої форми для отримання API.

Таблиця 7

Спостереження сухого залишку	Вміст Br	Залишковий розчинник
Тверда речовина білого кольору	20,8 %	Ацетон: 2,4 %
Тверда речовина білого кольору	22,4 %	Ацетон: 2,7 %

25 Дані аналізу типового зразку форми С показані в Табл. 8. Вміст бром у твердій речовині становив, як правило, 17,8 %-22,4 %. Форма С характеризувалася широкою ендотермою в діапазоні від 50 до 100 °С при скануванні з використанням DSC, а сканування з використанням TGA показувало 2,3 % втрату маси в зазначеному температурному діапазоні. Сканування з використанням DVS також показало, що тверда речовина поглинає 9 % води при 90 % відносної вологості.

Таблиця 8

Залишковий розчинник	Форма	Вміст Br	Ступінь чистоти
Ацетон: 1000 ч./млн. IPA: Н.в. KF:2,8 %	Форма С	17,8 %	99,2 %

Дані аналізу типового зразку форми И показані в Табл. 9.

Таблиця 9

Залишковий розчинник	Форма	Вміст Br	Вивільнення (за допомогою ML)	Ступінь чистоти
Ацетон: 5800 ч./млн. IPA: Н.в. KF: 2,5 %	Форма Е	н/д	97 %	98,4 %

35

Ілюстративні піки XRPD для форми Е представлені в Табл. 10 нижче.

Форма Е

2-Тета	d(A)	Висота	1 %
4,1	21,5348	75	41
5,662	15,5969	17	9,3
5,801	15,2235	16	8,7
8,3	10,6434	157	85,8
11,781	7,5054	15	8,2
12,659	6,9866	183	100
14,008	6,3168	13	7,1
14,241	6,214	12	6,6
14,403	6,1446	13	7,1
14,677	6,0305	11	6
15,7	5,6398	16	8,7
16,34	5,4203	5	2,7
16,644	5,3219	26	14,2
16,98	5,2174	84	45,9
17,523	5,0569	12	6,6
18,388	4,8209	10	5,5
19,015	4,6635	9	4,9
19,16	4,6284	6	3,3
19,44	4,5624	5	2,7
20,02	4,4315	7	3,8
20,579	4,3123	17	9,3
21,323	4,1636	40	21,9
21,68	4,0957	30	16,4
21,9	4,0551	16	8,7
22,487	3,9506	10	5,5
22,914	3,8779	10	5,5
23,685	3,7535	11	6
24,18	3,6777	8	4,4
24,419	3,6422	22	12
24,779	3,5901	31	16,9
24,779	3,5901	31	16,9
25,72	3,4609	20	10,9
26,499	3,3608	10	5,5
27,041	3,2947	14	7,7
27,204	3,2753	17	9,3
28,14	3,1685	6	3,3
28,604	3,1181	13	7,1

Форма D

- 5 Для отримання форми D 1 г аморфної солі моногідроброміду форми В завантажували в реактор. Додавали 5 об. MeOH при кімнатній температурі до тих пір, поки тверда речовина повністю не розчинялася. Додавали 40 % розчин HBr/вода (1,2 екв.) при кімнатній температурі з подальшим додаванням 8-9 об. MtBE та висівали. Суміш витримували протягом від 30 хвилин до 1 години, охолоджували до 5 °C до 30 хв./5-6 год. (два окремих експерименти; швидка/повільна швидкість охолодження) та суспендували протягом ночі. Додавали 14-15 об.
- 10 MtBE протягом 2-3 годин, суміш суспендували протягом 2-3 годин, фільтрували та потім висушували при 45 °C.

- 15 Розширене виробництво форми D здійснювали наступним чином. 2 г аморфної моноформи солі форми В завантажували в реактор при кімнатній температурі. 5 об. MeOH додавали та перевіряли, щоб тверда речовина повністю розчинилася. 40 % розчин HBr/вода (1,2 екв.) додавали по краплях при кімнатній температурі з подальшим додаванням 13 об. MtBH з затравкою (спочатку додавали 4 об. та затравку, потім 2 об. та затравку, потім 2 об. та затравку і т.д.). Суміш суспендували протягом півгодини, охолоджували до 5 °C протягом 2 годин,

суспендували протягом ночі, 10 об. МтВh додавали протягом 2-3 годин та суміш суспендували протягом вихідних. Потім суміш фільтрували та висушували при 60 °С та кімнатній температурі протягом 5 годин. Результати показані в Табл. 11.

Таблиця 11

Партія	Форма	Ступінь чистоти
1	Форма D	99,5 %
2	Форма D	99,5 %

5

Форму D також можна виділити з аморфної солі біс-гідроброміду сполуки 1 в експерименті з суспензією, що містить суміш ацетон/вода (1: 1 об./об.). Наприклад, насичений розчин аморфної форми солі біс-гідроброміду, що містить суміш ацетон/вода (1: 1 об./об.), суспендували протягом одного тижня при температурі навколишнього середовища та тверду речовину витягували з отриманням форми D. Активність води (a_w) рівної об'ємної суміші ацетону та води становила 0,91. Див. внутрішній звіт SSCI, Water Activity Calculations using UNIFAC Calculator, SR-20150515.01, від 23 червня 2015 року. При обліку поліморфів, що не містять розчинника, відносну термодинамічну стабільність двох поліморфів визначали за допомогою різниці вільної енергії Гіббса при певній температурі та тиску. У той же час при обліку форм гідратів активність води в розчиннику сприяла відносній фізичній стабільності і, таким чином, утворенню отриманої форми. Див. Qu H, Louhi-Kultanen M, Kallas J. Solubility and stability of anhydrate/hydrate in solvent mixtures. Int J Pharm. 2006; 321:101-107, та Zhu H, Grant DJW. Influence of water activity in organic solvent+water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. 2. Ampicillin. Int J Pharm. 1996; 139:33-43. Зазначений результат відповідав формі D у вигляді гідрату та вказував на те, що гідрат був стабільним при $a_w=0,91$. [00127] Ілюстративні піки XRPD для форми D представлені в Табл. 12 нижче.

10

15

20

Таблиця 12

Форма D

2-Тета	d(A)	Висота	1 %
7,579	11,655	45	36
9,02	9,7963	64	51,2
13,403	6,6006	15	12
14,24	6,2147	85	6X
14,562	6,0778	31	24,8
15,241	5,80 × 7	125	100
15,9	5,5692	103	82,4
16,8	5,2729	22	17,6
17,162	5,1624	44	35,2
17,342	5,1092	26	20,8
18,54	4,7817	55	44
18,818	4,7117	53	42,4
19,279	4,6001	13	10,4
19,643	4,5157	20	16
20,14	4,4054	48	38,4
20,7	4,2873	49	39,2
21,02	4,2229	42	33,6
21,699	4,0921	49	39,2
22,46	3,9553	88	70,4
23,362	3,8045	24	19,2
23,698	3,7513	17	13,6
24,362	3,6505	41	32,8
24,578	3,619	29	23,2
24,799	3,5873	11	8,8
25,237	3,526	35	28
25,406	3,503	18	14,4
25,659	3,4689	42	33,6

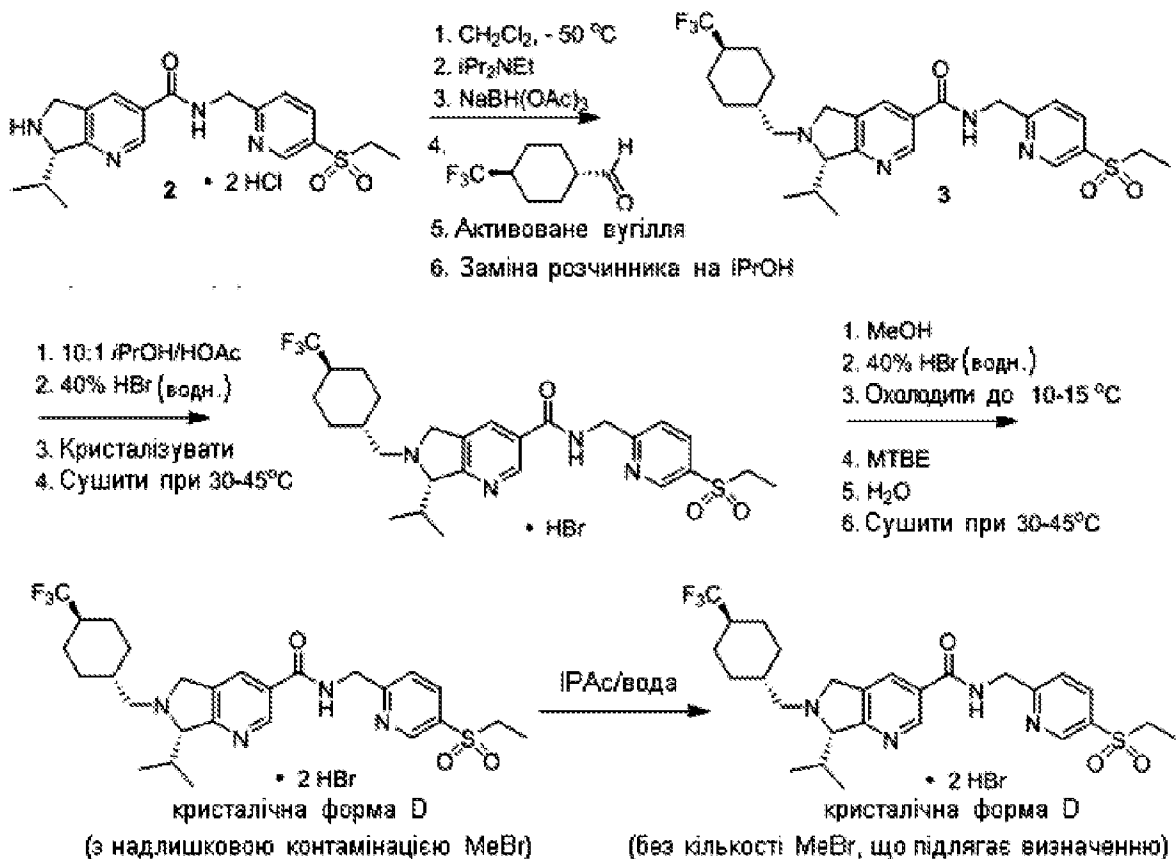
Форма D

2-Тета	d(A)	Висота	1 %
25,822	3,4474	59	47,2
26,102	3,411	25	20
26,506	3,36	27	21,6
26,82	3,3213	67	53,6
27,122	3,285	19	15,2
27,562	3,2336	10	8
28,004	3,1835	19	15,2
28,604	3,1182	20	16
29,679	3,0076	35	28
33,701	2,6573	48	38,4

Двостадійне утворення

Двостадійне утворення з отриманням форми D показано нижче на Схемі 5. Проміжний продукт 2 отримували відповідно до Загальної процедури В в патенті № 9266886, зміст якого включено в цей документ за допомогою посилання.

Схема 5



Проміжний продукт 2 суспендували в дихлорметані та амін вивільнявся у результаті обробки діізопропілетиламіном. Розчин охолоджували до -50°C та потім обробляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ та альдегідом. Після завершення реакції відновлювального амінування біс-гідробромід виділяли за допомогою наступної послідовності операцій. Розчин дихлорметану 3 підкислювали оцтовою кислотою, обробляли активним вуглецем та фільтрували. Розчинник міняли на ізопропанол. Додавання 40 % водного розчину HBr (1,4 еквівалента), охолодження до $10-15^\circ\text{C}$, висівання та безперервне витримання призводило до утворення солі моно- HBr . Зазначену речовину виділяли за допомогою центрифугування та висушували при $30-45^\circ\text{C}$ у

вакуумі. Потім сіль моно-НВг перетворювали в сіль біс-НВг шляхом розчинення моноформи солі в метанолі, додавання 1,1 екв. 40 % водного розчину НВг, подальшого висівання, після чого додавали МТВЕ та воду. Сіль біс-НВг виділяли шляхом фільтрування та висушування при 30-45 °С у вакуумі. Кінцевий продукт виділяли у вигляді форми D солі біс-гідроброміду з контамінацією MeBr (приблизно 40 ч./млн. або більше в лабораторному масштабі та приблизно 227 ч./млн. або більше при виробничому отриманні в кількості 100 грам або більше). [00130] Після численних спроб та різних умов було виявлено, що суспендування форми D солі біс-гідроброміду з ізопропілацетату, що містить 1 % води, при кімнатній температурі призводило до ефективного утворення вільної форми D солі біс-гідроброміду з кількостей метилброміду, що підлягають визначенню. Комбінація гептану та води також призводила до видалення метилброміду, проте зазначену комбінацію в подальшому не розглядали. Коротка інформація про експерименти, які призводять до вказаних висновків, представлена нижче.

На підставі попереднього дослідження залишковий MeBr можна було ефективно видаляти шляхом рекристалізації з MeOH/МТВЕ/H₂O = 1,75 об./12 об./0,15 об. У той же час, з огляду на потенційний ризик того, що MeOH може вступати в реакцію з НВг, що міститься в сполуці 1, МТВЕ випробували в якості єдиного розчинника ресуспензії. Зазначені дві реакції здійснювали в різній атмосфері N₂: перемішування при приблизно 30-35 °С протягом 96 годин, залишковий MeBr становив 65 ч./млн. та 40 ч./млн. відповідно. Див. Табл. 13. Після ресуспендування з 20 об. МТВЕ при приблизно 30-35 °С протягом 116 годин залишковий MeBr в обох реакціях знижували до менш 50 ч./млн.

Таблиця 13

Масштаб	Умови	Залишковий MeBr (ч./млн.)	Вміст Br	Вихід	Примітка
40 г	Ресуспендувати з 20 об. МТВЕ при 30 ~ 35 °С та перемішування при 180 об./хв. Довести до 20-25 °С. Відфільтрували та висушити. Завжди з балоном N ₂ .	164 (48 год.)	21,1 % (з поправкою на KF)	94,1 %	Залишковий MeOH: 0,07 % МТВЕ: 0,23 %
		65 (96 год.)			
		34 (114 год.)			
		17 (140 год.)			
40 г	Ресуспендувати з 20 об. МТВЕ при 30~35 °С та перемішування при 180 об./хв. Довести до 20-25 °С. Відфільтрували та висушити. Потік N ₂ через 48 год.	180 (48 год.)	21 4 % (з поправкою наKF)	93,8 %	Залишковий MeOH: 0,12 % МТВЕ: 0,11 %
		40 (96 год.)			
		20 (116 год.)			
		Н.в. (140 год.)			

Розроблений спосіб очищення потім виконували в пілотному виробничому дослідженні, проте він виявився неефективним, оскільки залишковий MeBr становив 227 ч./млн. (обмеження: залишковий MeBr ≤ 40 ч./млн.). У зв'язку з цим випробували інші розчинники (DCM, IPAс та н-гептан). Після вивчення було виявлено, що DCM не уявляв собою ефективний варіант, оскільки кристалічна форма змінювалася, при цьому кристалічна форма продовжувала відповідати формі D після перемішування при приблизно 20-30 °С протягом 3 днів з IPAс або «-гептаном. Таким чином, проводили дослідження щодо того, як видалити залишковий MeBr в IPAс та н-гептане. Див. Табл. 14. Вплив видалення MeBr не відрізнявся після перемішування протягом 23 годин (н-гептан: 148 ч./млн.; IPAс: 153 ч./млн.). У той же час, оскільки розчинність форми D солі біс-гідроброміду була трохи вищою, ніж в н-гептані, IPAс вибирали в якості розчинника ресуспензії. Дані NMR в разі кристалічної форми D біс-гідроброміду сполуки 1 представлені далі: ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 9,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,22 (d, J=16 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,77 (d, J=17,5 Гц, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,37 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 5H), 1,45 (m, 2H), 1,33 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,11 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Таблиця 14

Масштаб	Умови	Час	Залишковий MeBr	
			Вологий осадок	Сухий осадок
7 г	Ресуспендувати 7 г з 10 об. IPAc при 20-25 °C з використанням балона азоту	3 год.	117	201
		6 год.	140	216
		23 год.	121	153
7г	Ресуспендувати 7 г з 10 об. n-гептану 20-25 °C з використанням балона азоту	3 год.	120	201
		6 год.	115	227
		23 год.	110	148

5 Для дослідження впливу кількості води в суміші IPAc/вода здійснювали реакції з різним вмістом води в IPAc (0,25 %, 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %). Було виявлено, що вода могла підвищувати ефективність видалення MeBr, а найбільш ефективні результати отримували, коли використовували 1,0 % води (Табл. 15, запис 3; залишковий MeBr становив менше 40 ч./млн. після перемішування протягом 6 год.). Результат XRPD підтверджував це.

Таблиця 15

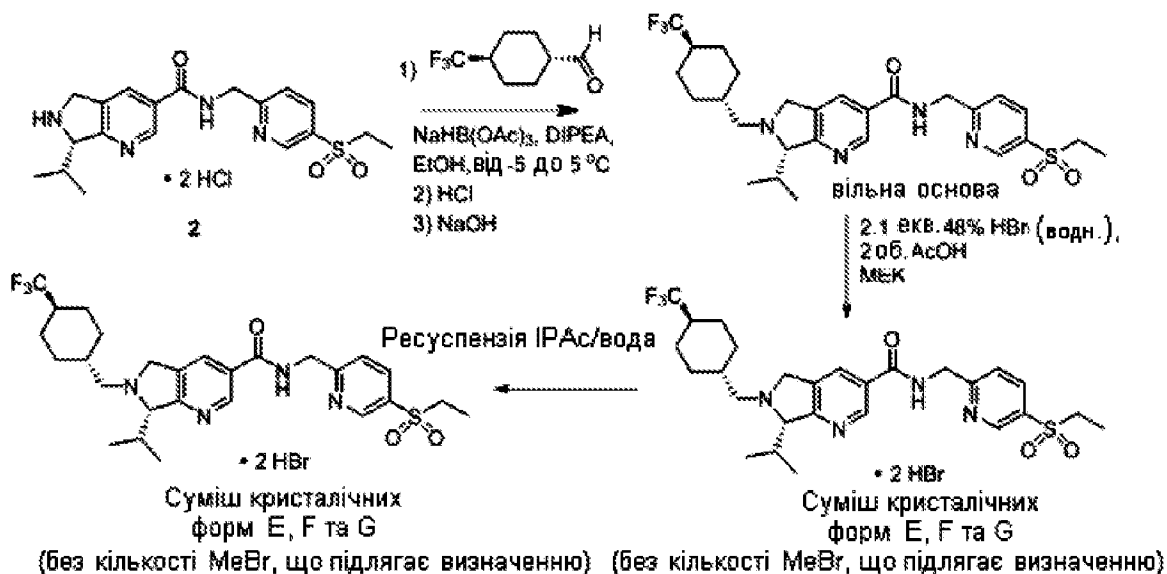
Запис	Масштаб	Умови	Час	Залишковий MeBr (ч./млн.)		Вміст Br з поправкою на KF	Примітка
				Вологий осадок	Сухий осадок		
1	10 мг	Ресуспендувати 10 г з 5 об. IPAc, що містить 0,25 % води при 20-25 °C при 150 об./хв.	3 год.	102	91	20,95 % KF: 5,5 %	Залишковий MeOH: Н.в. IPAc: 0,025 %
			6 год.	44	66		
			23 год.	<40	<40		
2	10 мг	Ресуспендувати 10 г S з 5 об. IPAc, що містить 0,5 % води при 20-25 °C при 150 об./хв.	3 год.	87	66	21,88 % KF: 5,85 %	Залишковий MeOH: Н.в. IPAc: 0,029 %
			6 год.	<40	51		
			23 год.	Н.в.	Н.в.		
3	10 мг	Ресуспендувати 10 г S з 5 об. IPAc, що містить 1 % води при 20-25 °C при 150 об./хв.	3 год.	<40	42	21,88 % KF: 5,86 %	Залишковий MeOH: Н.в. IPAc: 0,045 %
			6 год.	<40	<40		
			23 год.	Н.в.	Н.в.		
4	10 мг	Ресуспендувати 10 г S з 5 об. IPAc, що містить 2 % води при 20-25 °C при 150 об./хв.	3 год.	42	64	22,34 % KF: 5,99 %	Залишковий MeOH: Н.в. IPAc: 0,016 %
			6 год.	<40	<40		
			23 год.	67	Н.в.		

10 Після вирішення проблеми, пов'язаної з надлишком метилброміду, вирішували іншу проблему двостадійного способу. Іншими словами, в двостадійному способі також використовували метилхлорид як розчинник для процедури відновлювального амінування. При великому виробничому масштабі це вимагало б жорсткого контролю внаслідок регулювання якості повітря та води. Для подолання зазначених перешкод реалізовували одностадійний підхід для отримання форми D солі біс-гідроброміду з вільної основи сполуки 1.

15 Одностадійне утворення

Використовуваний одностадійний підхід показаний нижче на Схемі 6. Проміжний продукт 2 отримували повторно відповідно до Загальної процедури B, описаної в патенті США № 9266886.

20 Схема 6



Типову реакцію могли проводити наступним чином. У 30-галоновий реактор додавали 2 (5,12 кг, 9,2 моль, 1,0 екв.). У балон завантажували етанол (27,3 л, 7 об. по відношенню до триацетоксидборгідриду натрію (STAB)) та D1PEA (3,57 кг, 27,6 моль, 3 екв. по відношенню до 2). Розчин DIPEA/EtOH додавали в реактор з 2 без перемішування. Завись амінідгидрохлориду, утворена в реакторі, робила спостереження суспензії складним, тому партії давали осісти без перемішування до тих пір, поки завись не розсіювалась. Через 35 хвилин завись розсіювалась та суміш обережно перемішували. Через годину тверді речовини розчинялися. Зазначену партію обережно перемішували протягом ночі при 10 °C та потім 2 відводили з реактора в балон.

Реактор завантажували STAB (3,91 кг, 18,4 моль, 2 екв.) та попередньо приготівленим розчином D1PEA (2,383 кг, 18,4 моль, 2 екв.) та етанолом (27,2 л, 7 об. по відношенню до STAB) за допомогою сорочки мри -5 °C. Суміш охолоджували до 0 °C протягом 20 хвилин. Розчин 2 в DIPEA/EtOH додавали протягом 27 хвилин з подальшим додаванням розчину вільного альдегіду в IPAс протягом 45 хвилин. Максимальна температура під час додавання альдегіду становила 3,7 °C. Суміш перемішували протягом 1 години та відбирали зразок для завершення реакції.

Реакцію гасили шляхом додавання 1 н. HCl (31,2 л, 8 об. по відношенню до STAB) протягом 33 хвилин. Під час зазначеного додавання температуру підвищували до 11 °C. Тверді речовини, розчинені під час зазначеного гасіння, та розчин перемішували 1 годину. Гашену реакційну суміш переносили в 100-галоновий емальований реактор Pfaudler з сорочкою, встановлений на 10 °C. У 100-галоновий реактор завантажували 1 н. розчин NaOH (31,2 л, 8 об. по відношенню до STAB). Після зазначеного додавання значення pH зростало від приблизно 5 до приблизно 6 та тверді речовини осідали. Суспензію вільної основи перемішували протягом ночі при приблизно 10 °C з метою зручності. Потім партію переносили в фільтр, який працює під тиском, обладнаний щільною тканиною сіткою. Початкову фільтрацію здійснювали шляхом помішування та партію збезводнювали протягом приблизно 4 годин. Реактор та відфільтрований осад промивали деіонізованою водою (2 × 16 л) та сумішшю 1:1 етанол/деіонізована вода (16 л). Кожне з промивань займало приблизно 30 хвилин. Вологий осад кондиціонували протягом 2 годин при 8 фунт./кв. дюйм азоту та потім висушували при температурі сорочки 35 °C. Висушування контролювали за допомогою K.F аналізу. Вологий осад містив 21 % води, а висушений осад перед вивантаженням містив 5,4 % води. Вихід становив 4,97 кг (98 %). Аналіз продукту на основі HPLC демонстрував 99,7 % площі. Аналіз маси на основі NMR демонстрував 90,8 мас. % (Фіг. 23) та кінцевий аналіз KF демонстрував 4,7 % води. Аналіз залишку при спалюванні (ROI) вільної основи вказувало, що він становив 0,2 % залишкової неорганічної речовини.

Потім речовину можна було перетворювати в сіль біс-гідроброміду, наприклад, шляхом приведення в контакт вільної основи (0,8026 г) з оцтовою кислотою (2 об., 1,6052 мл) та перемішування суміші при 250 об./хв. при нагріванні до 30 °C. Після цього 48 % розчин HBr (0,3438 мл, 2,1 екв.) додавали по краплях протягом 9 хвилин. Потім MEK (4,816 мл, 6 об.) додавали протягом 50 хвилин та реакційну суміш висівали з формою D солі біс-гідроброміду.

МЕК (8,000 мл, 10 об.) додавали в кількості 2 мл кожні 5 хвилин. Потім суміш охолоджували до 5 °С протягом 1 години, фільтрували, промивали МЕК (2 × 3,21 мл) та висушували в 40 °С вакуумній печі/21 годину з утворенням суміші форм Е, D та F кристалічних солей біс-гідроброміду. Зазначену процедуру також завершували в масштабі 2,5 кг. Зазначені форми не

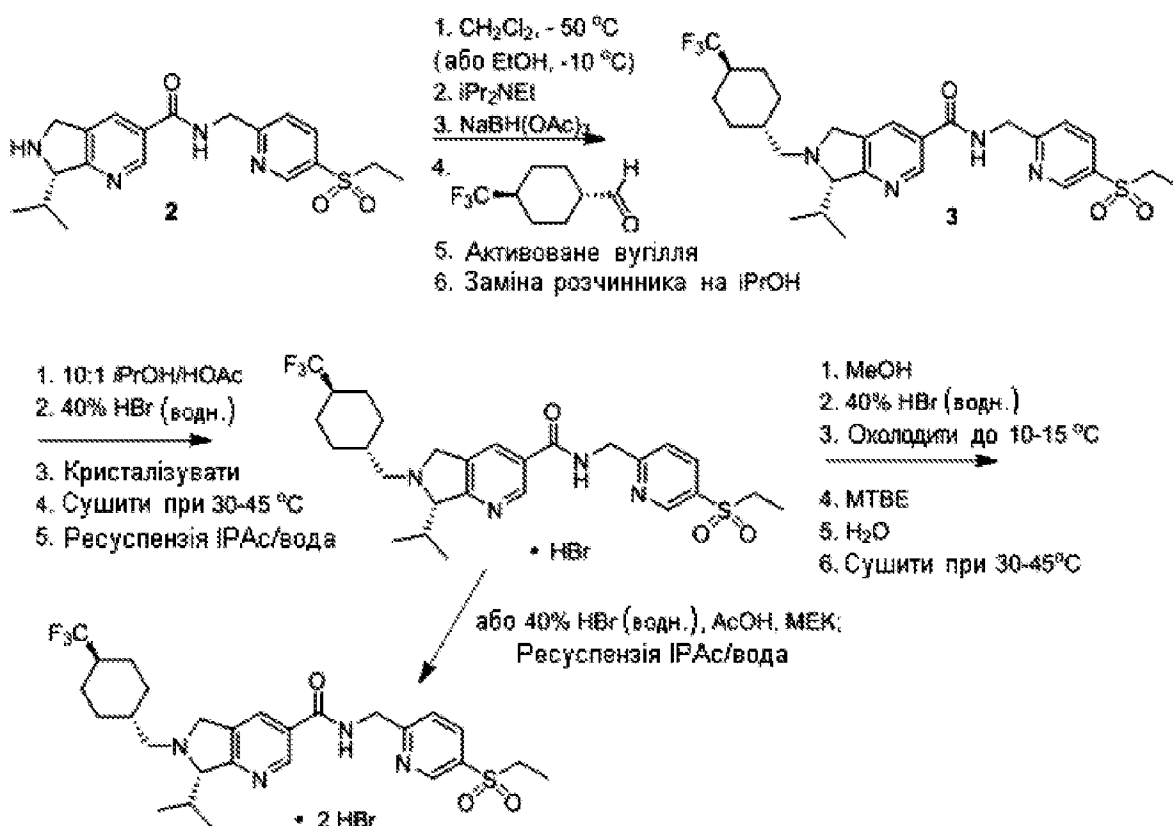
5 характеризували додатково. Слід зауважити, що суміш оцтова кислота/МЕК (або оцтова кислота/ацетон) попереджає перетворення продукту в масло, а також утворення MeBr. Для отримання однієї кристалічної форми суміш форм суспендували в ізопропілацетаті з 1 % води, що призводило до утворення форми D солі біс-гідроброміду з 98 % виходом та при >99 % ступеню чистоти.

10 Альтернативне утворення

Як альтернативу також можна комбінувати частини з одностадійного та двостадійного способів. Наприклад, процедуру ресуспендування суміші IPAс/вода з видаленням залишкового метилброміду можна використовувати при утворенні продукту форм солей як моно-, так і біс-гідроброміду в результаті двостадійного способу. Розчинник для відновного амінування також

15 може являти собою EtOH замість метиленхлориду, а основа може являти собою /Pr₂NEt. Ілюстративний одностадійний підхід показаний нижче на Схемі 3.

Схема 3



20 Наприклад, великомасштабний спосіб утворення продукту моногідроброміду з використанням умов EtOH/DIPEA був наступним. Сполуку 3 можна було отримувати відповідно до процедури, викладеної вище. Таким чином, 30-галонний емальований реактор Pfaudler

25 завантажували вільною основою 3 (4,959 кг, 8,97 моль, 1,0 екв.) та ізопропанолом (49,5 л, 10 об.). Оцтову кислоту (1,49 л, 0,3 об.) завантажували в перемішану суміш. Водну гідробромну кислоту (48 %, 1,664 кг, 9,87 моль, 1,1 екв.) додавали до суміші протягом 16 хвилин та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 32 хвилин. Партію потім нагрівали до 40 °С протягом 48 хвилин. В цій точці твердих речовин не спостерігали. Партію охолоджували до 6,7 °С протягом 5 годин. Кристалізацію відзначали через 1,5 годин після охолодження (10,6 °С). Партію перемішували протягом ночі при 5 °С з метою зручності. Густу суспензію переносили в

30 фільтр, який працює під тиском, обладнаний стандартною тканю сіткою. Зазначену партію збезводнювали протягом 1 години. Реактор та відфільтрований осад промивали IPA (2 × 17,5 л). Перемішування вологого осаду призводило до його комкування, тому його кондиціонували під тиском азоту протягом ночі в сорочці при 30 °С. Протягом ночі деяка частина зазначеної партії розплавилася та пройшла через тканину. Фільтр відкривали та залишок з деяким

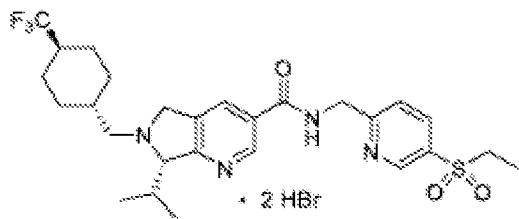
зусиллям зіскоблювали з фільтра. Залишок висушували на піддоні у вакуумній печі при 35 °С. Зазначену партію повністю висушували протягом 22 годин, однак речовину необхідно було розчавити товкачем. Вихід становив 4,556 кг (80 %). KF аналіз показав, що речовина містила 2,97 % води. Титрування речовини показало, що вміст НВг становив 11,4 %. Аналіз HPLC характеризувався 99,8 % площею, а аналіз маси на основі NMR демонстрував 91,7 мас. % (Фіг. 24). Аналіз XRPD відповідав формі В, що спостерігається в більш ранніх партіях. Див. Фіг. 25. Потім перетворення в сіль біс-гідроброміду може відбуватися відповідно до процедур, описаних вище.

Незважаючи на те, що описана низка варіантів здійснення цього, очевидно, що наші основні приклади можуть бути змінені таким чином, щоб забезпечувати інші варіанти здійснення, в яких застосовуються сполуки та способи за цим розкриттям. Таким чином, буде зрозуміло, що обсяг цього розкриття підлягає визначенню за допомогою прикладеної формули винаходу, а не конкретних варіантів здійснення, які були представлені як приклад.

Зміст всіх посилань (в тому числі цитованих літературних джерел, виданих патентів, опублікованих заявок на патент та заявок на патент, що одночасно знаходяться на розгляді), цитованих у всій цій заявці, тим самим явно включені в цей документ в повному обсязі за допомогою посилання. Якщо не вказано інше, всі технічні та наукові терміни, які використовуються в цьому документі, відповідають тому ж самому значенню, яке зазвичай розуміється фахівцем в цій галузі техніки.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна форма D солі біс-гідроброміду, що має формулу:



де кристалічна форма D солі біс-гідроброміду має ступінь чистоти >95 % і характеризується щонайменше трьома піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2θ, вибраних з 14,24°, 15,24°, 15,90°, 18,54°, 18,82° та 22,46°.

2. Кристалічна форма D за п. 1, де кристалічна форма характеризується щонайменше чотирма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2θ, вибраних з 14,24°, 15,24°, 15,90°, 18,54°, 18,82° та 22,46°.

3. Кристалічна форма D за п. 1 або 2, де кристалічна форма характеризується щонайменше п'ятьма піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кут 2θ, вибраних з 14,24°, 15,24°, 15,90°, 18,54°, 18,82° та 22,46°.

4. Кристалічна форма D за будь-яким з пп. 1-3, де кристалічна форма характеризується піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2θ, що становлять 14,24°, 15,24°, 15,90°, 18,54°, 18,82° та 22,46°.

5. Кристалічна форма D за будь-яким з пп. 1-4, де кристалічна форма являє собою сольват.

6. Кристалічна форма D за будь-яким з пп. 1-5, де кристалічна форма являє собою гідрат.

7. Фармацевтична композиція, яка містить сіль гідроброміду за будь-яким з пп. 1-6 та фармацевтично прийнятний носій.

8. Спосіб лікування захворювання або порушення, асоційованого з експресією RORγ, у суб'єкта, який передбачає введення суб'єкту солі броміду за будь-яким з пп. 1-6 або композиції за п. 7.

9. Спосіб за п. 8, де зазначені захворювання або порушення вибирають з астми, хронічної обструктивної хвороби легенів (COPD), бронхіту, алергічного риніту, атопічного дерматиту, контактного дерматиту, акне, кістозного фіброзу, відторгнення алотрансплантата, розсіяного склерозу, склеродермії, артриту, ревматоїдного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту, остеоартриту, анкілозуючого спондиліту, системного червоного вовчака (SLE), псоріазу, хвороби Хашимото, панкреатиту, автоімунного діабету, цукрового діабету I типу, автоімунної хвороби очей, виразкового коліту, хвороби Крона, регіонарного ентериту, запального захворювання кишечника (IBD), синдрому подразненого кишечника (IBS), синдрому Шегрена, неврити зорового нерва, ожиріння, гепатостеатозу, запалення, асоційованого з жировою тканиною, інсулінорезистентності, цукрового діабету II типу, нейромієліту зорового нерва, міастенії гравіс, вікової макулярної дегенерації, синдрому сухого ока, увеїту, синдрому Гієна-Барре, псоріазу, псоріатичного артриту (PsA), стероїд-резистентної астми, хвороби Грейвса,

склериту, великого депресивного розладу, сезонного афективного розладу, PTSD, біполярного розладу, аутизму, епілепсії, хвороби Альцгеймера, порушень ЦНС, асоційованих зі зміною ритмів сну та/або циркадіанних ритмів, ендометріозу, синдрому обструктивного апное сну (OSAS), хвороби Бехчета, дерматоміозиту, поліміозиту, хвороби "трансплантат проти хазяїна",

5

первинного біліарного цирозу, фіброзу печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD), саркоїдозу, первинного склерозуючого холангіту, автоімунного захворювання щитоподібної залози, автоімунного поліендокринного синдрому I типу, автоімунного поліендокринного синдрому II типу, целиакії, нейромієліту, ювенільного ідіопатичного артриту, системного склерозу, інфаркту міокарда, легеневої гіпертензії, остеоартриту, шкірного лейшманіозу, сіноназального поліпозу та раку.

10

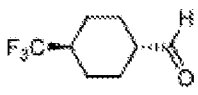
10. Спосіб за п. 9, де захворювання або порушення вибирають з астми, atopічного дерматиту, акне, хвороби Крона, регіонарного ентериту, виразкового коліту, синдрому Шегрена, увеїту, хвороби Бехчета, дерматоміозиту, розсіяного склерозу, анкілозуючого спондиліту, системного червоного вовчака (SLE), склеродермії, псоріазу, псоріатичного артриту (PsA), стероїд-

15

резистентної астми та ревматоїдного артриту.

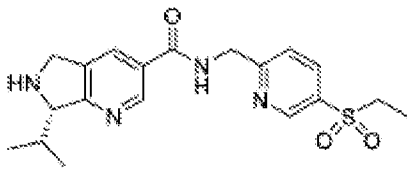
11. Спосіб утворення кристалічної форми D солі біс-гідроброміду за п. 1, що передбачає стадії:

i) відновлювального амінування альдегідної сполуки, представлені наступною структурною формулою:

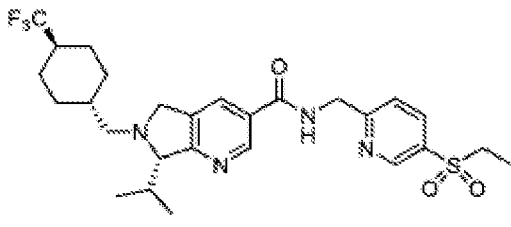


20

при цьому амінна сполука представлена наступною структурною формулою:



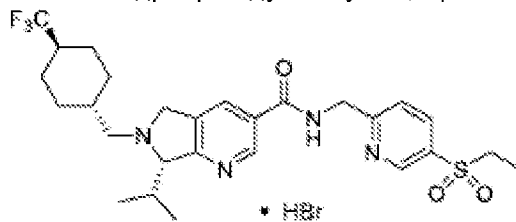
де відновлювальне амінування здійснюють в присутності імін-відновлюючого засобу з утворенням сполуки 1:



(1)

25

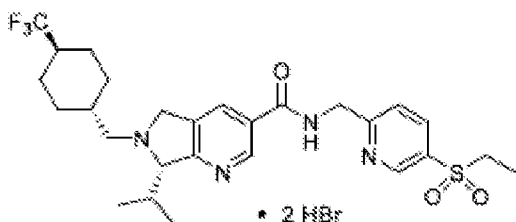
ii) додавання після утворення сполуки 1 достатньої кількості гідробромної кислоти з утворенням солі моногідроброміду сполуки 1, що має формулу:



iii) виділення солі моногідроброміду сполуки 1 та

30

iv) розчинення виділеної солі моногідроброміду сполуки 1 в розчиннику та додавання до розчину МТВЕ та достатньої кількості гідробромної кислоти з утворенням кристалічної форми D солі біс-гідроброміду сполуки, що має формулу:



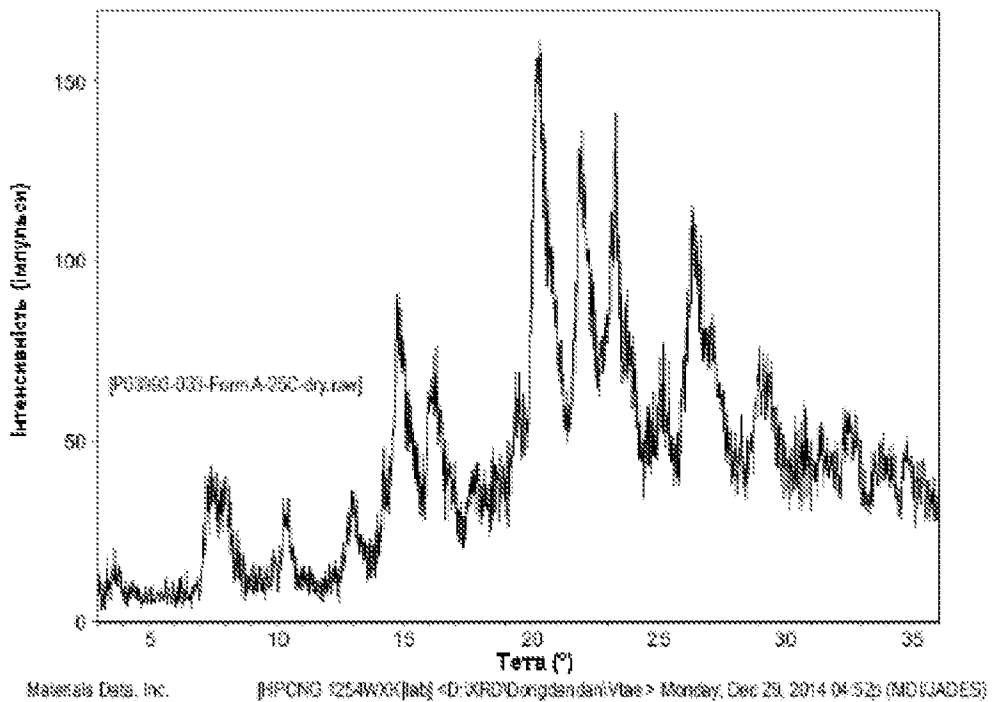
де сіль біс-гідроброміду являє собою кристалічну форму D, що характеризується щонайменше трьома піками рентгенівської порошкової дифрактометрії при кутах 2θ , вибраних з $14,24^\circ$, $15,24^\circ$, $15,90^\circ$, $18,54^\circ$, $18,82^\circ$ та $22,46^\circ$.

5 12. Спосіб за п. 11, де амінна сполука утворюється *in situ* в результаті обробки форми кислоти солі аміну основою третинного аміну.

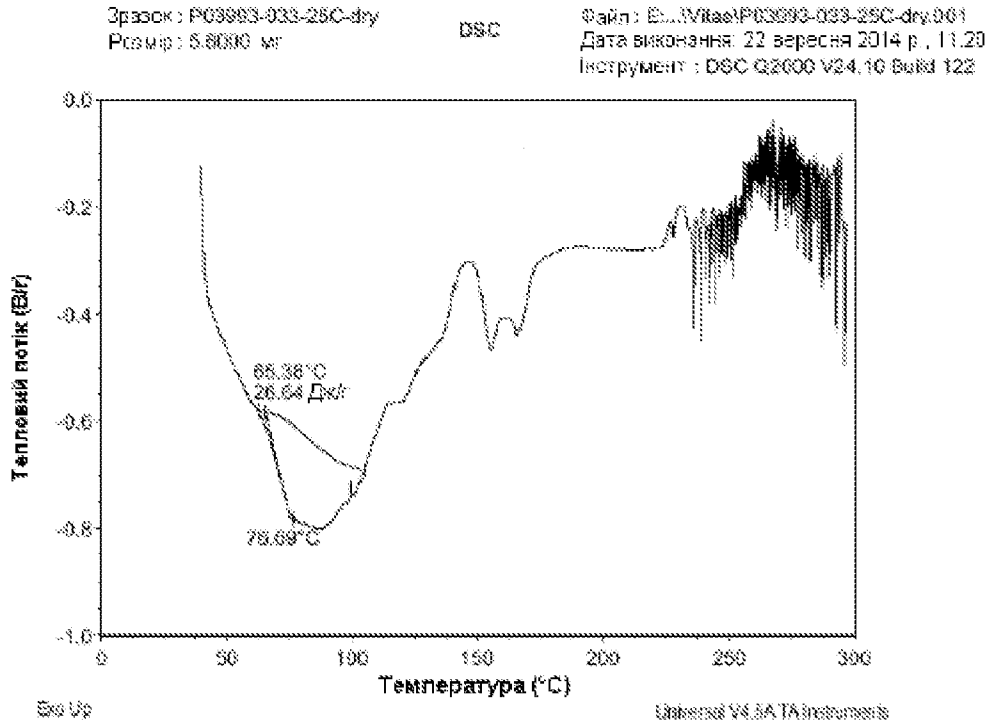
13. Спосіб за п. 11 або 12, де амін утворюється *in situ* в результаті обробки форми солі дигідрохлористої кислоти аміну діізопропілетиламіном.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 11-13, де вказана достатня кількість гідробромної кислоти містить від 1 до 2 масових еквівалентів 35-55 % гідробромної кислоти або 35-55 % гідроброміду в оцтовій кислоті.

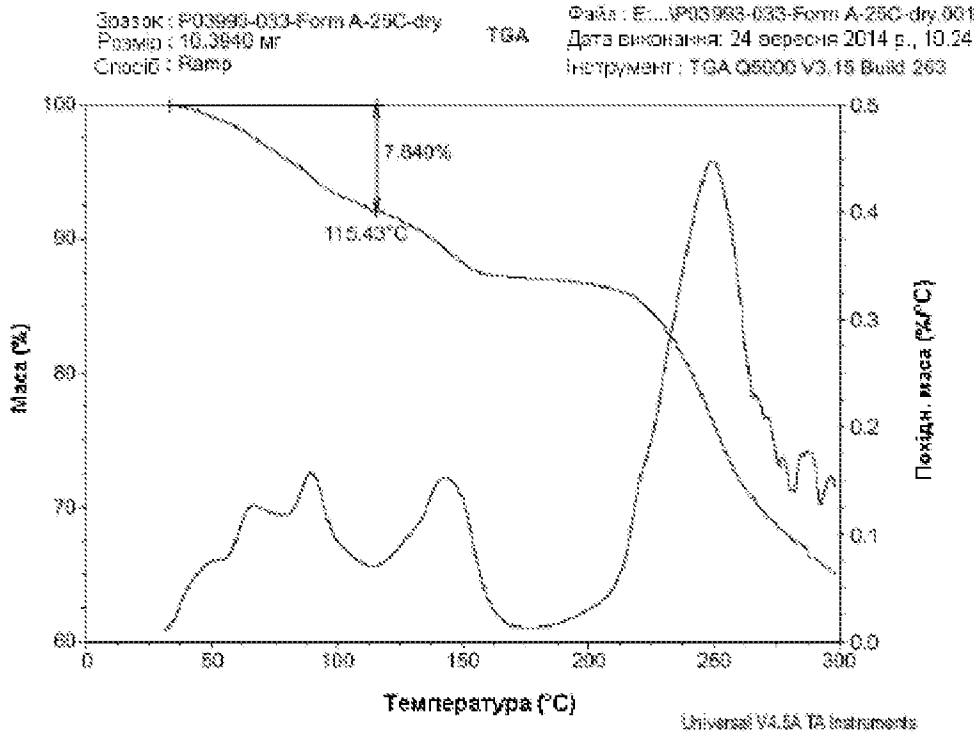
10 15. Спосіб за будь-яким з пп. 11-14, де імін-відновлюючий засіб являє собою триацетоксиборгідрид натрію.



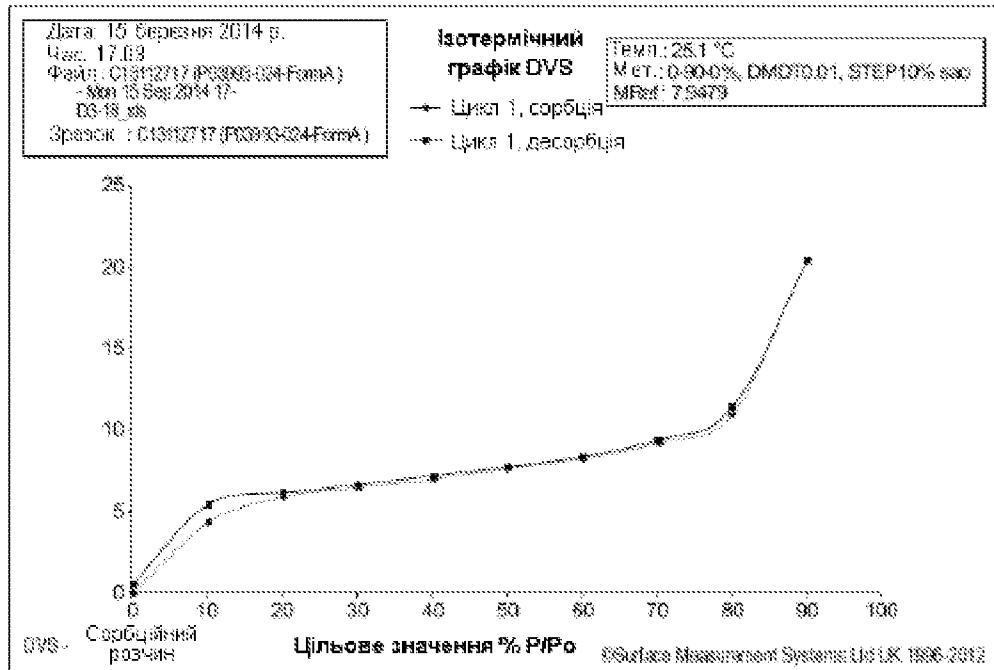
Фиг. 1



Фіг. 2

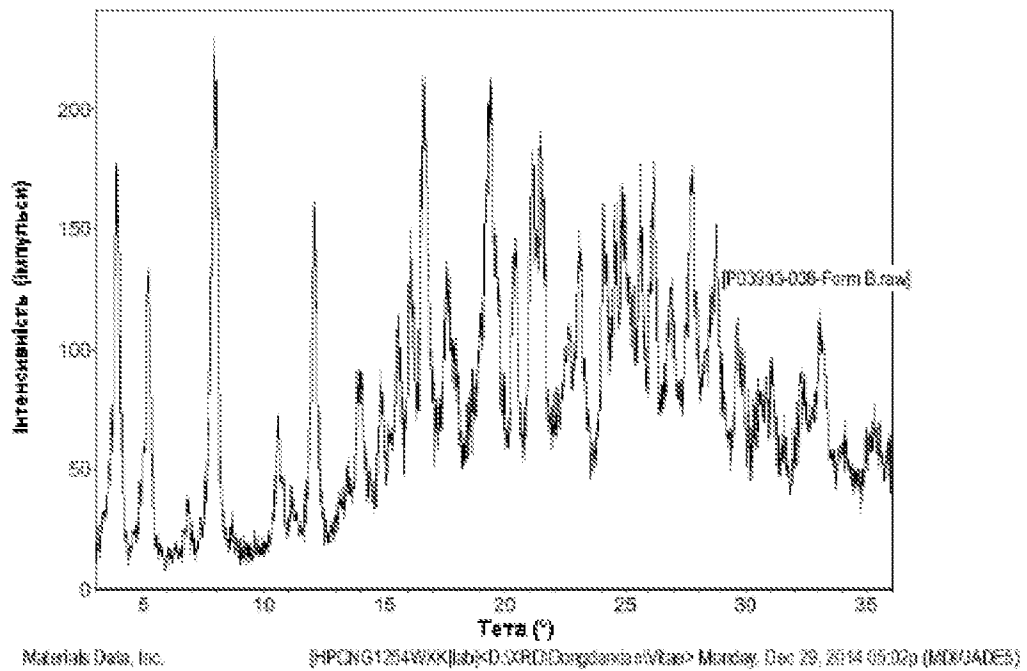


Фіг. 3



Вміст води як функція RH

Фіг. 4

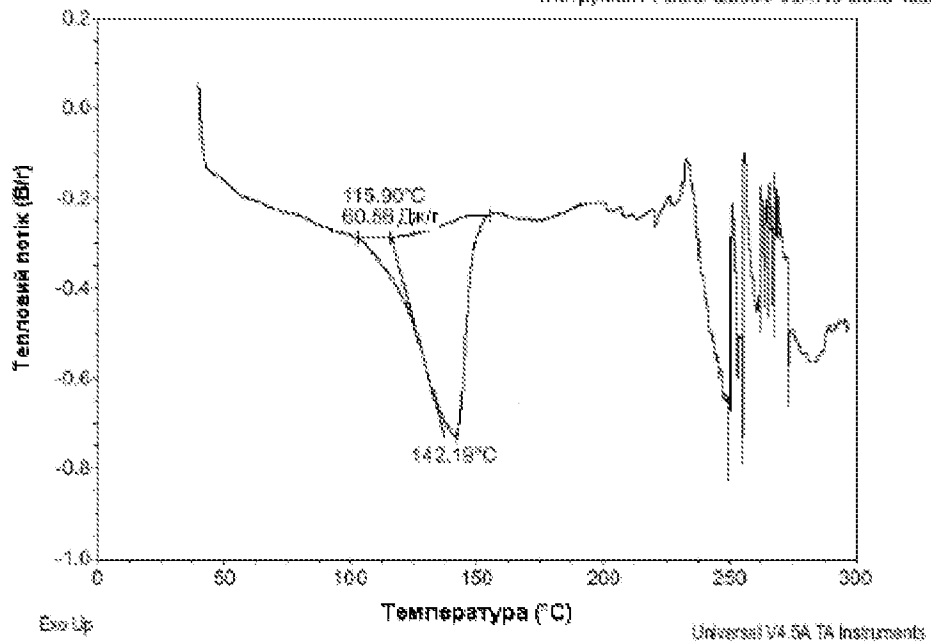


Фіг. 5

Зразок: PT-C13112717-S14002
 Розмір: 4.8800 мг
 Спосіб: Ramp

DSC

Файл: E:\PT-C13112717-S14002.001
 Дата виконання: 30 грудня 2014 р., 15:43
 Інструмент: DSC Q2000 V24.10 Build 123

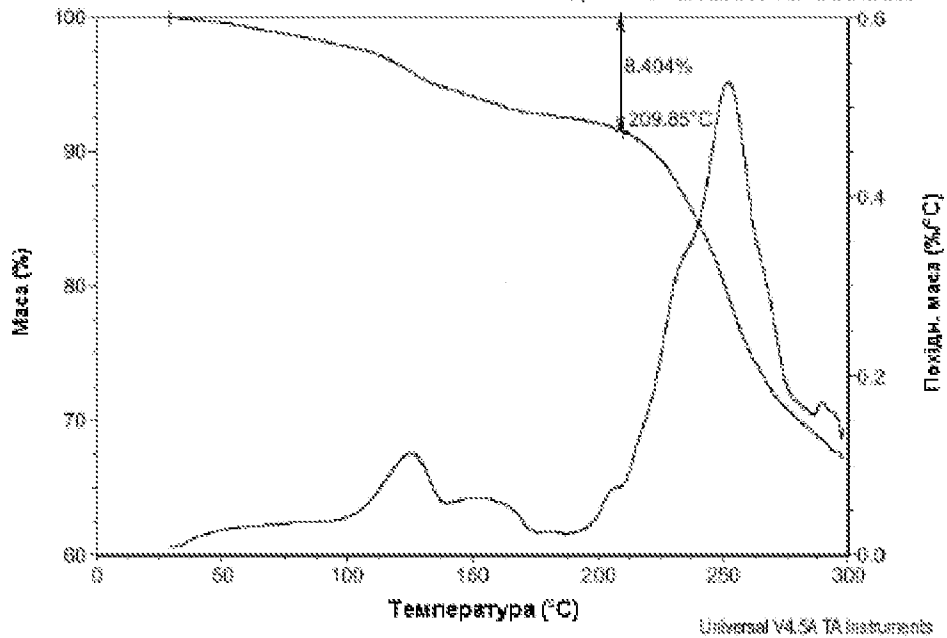


Фіг. 6

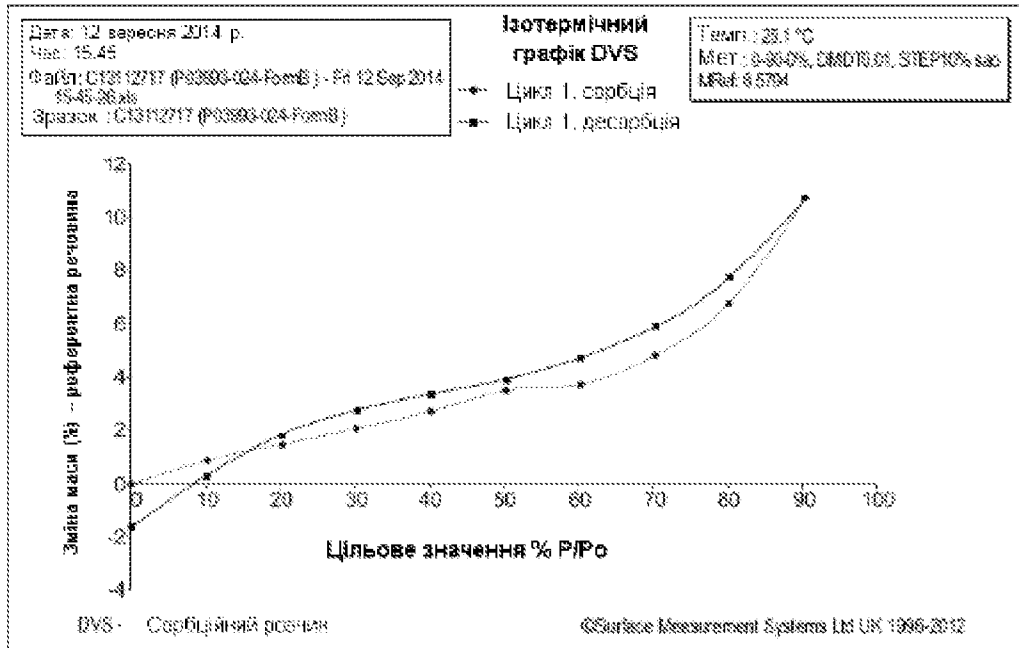
Зразок: PT-C13112717-S14002
 Розмір: 20.79000 мг
 Спосіб: Ramp

TGA

Файл: E:\PT-C13112717-S14002.001
 Дата виконання: 9 грудня 2014 р., 16:36
 Інструмент: TGA Q5000 V3.15 Build 203

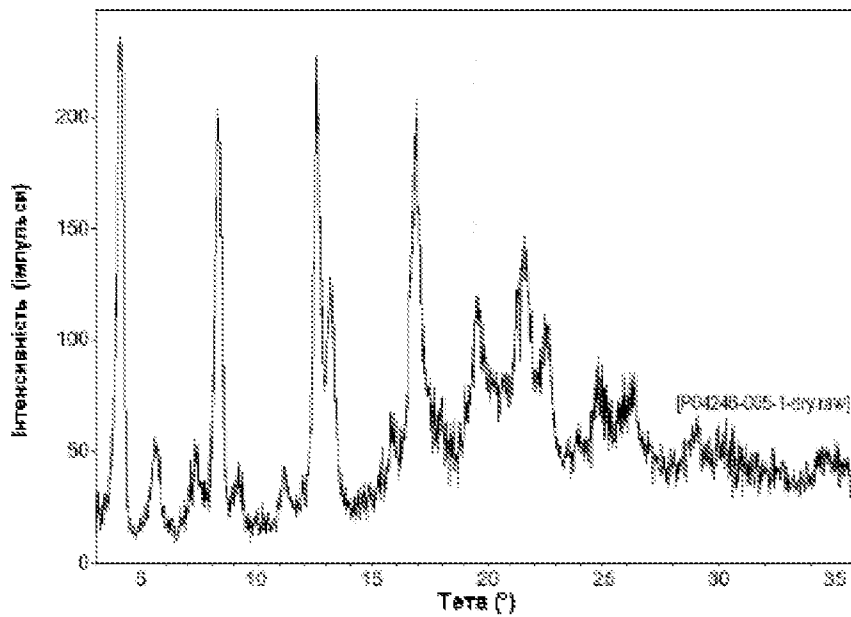


Фіг. 7



Вміст води як функція RH

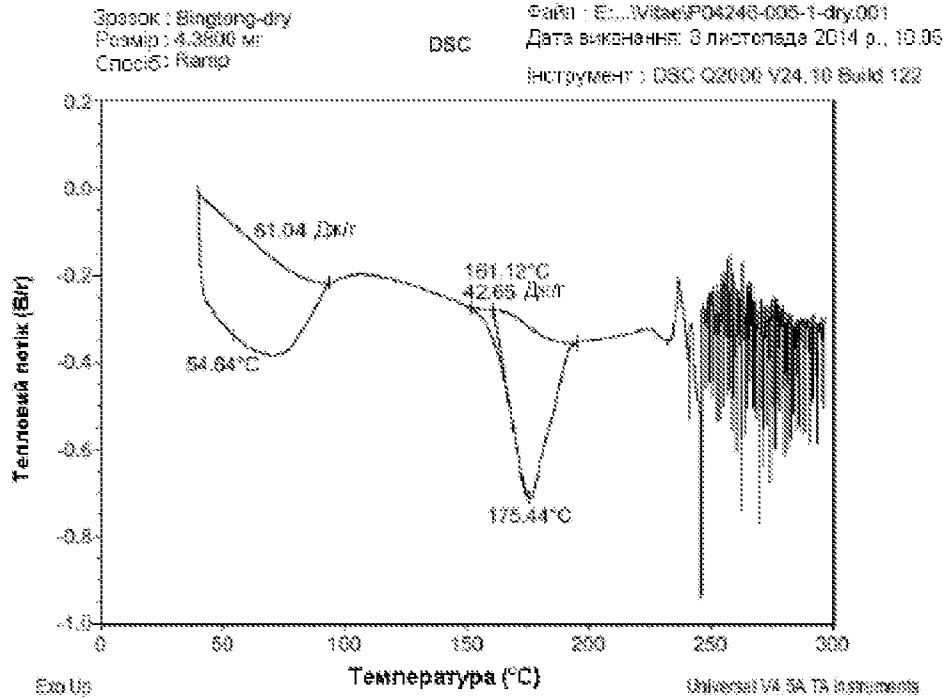
Фіг. 8



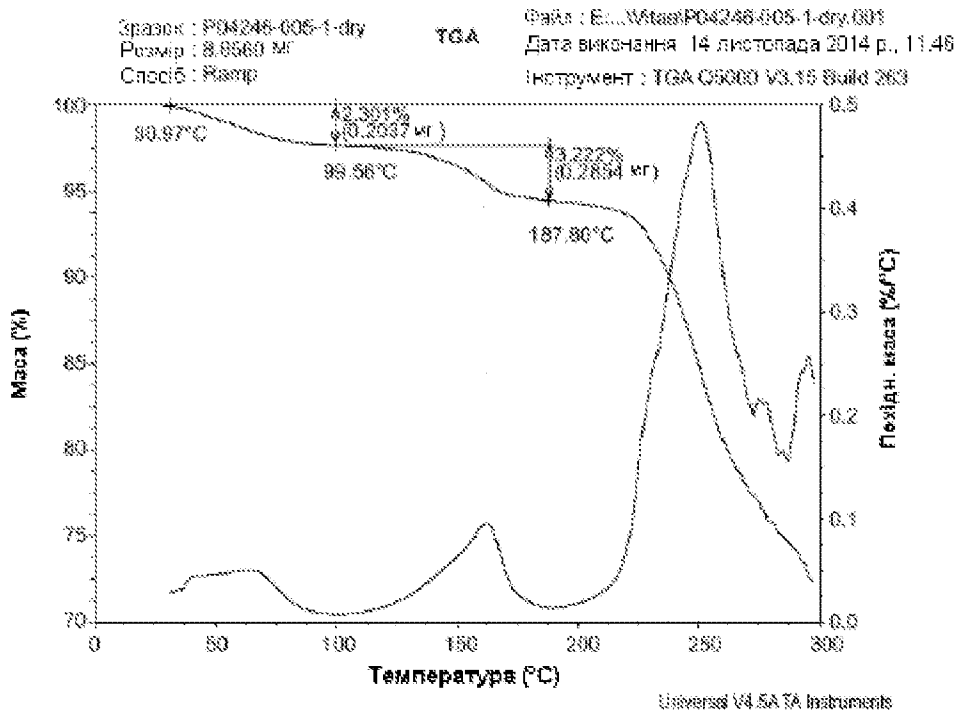
Materials Data, Inc.

\\P0401254\XRD\Klab\<D XRD\Ongandani Vitas\NEW> Monday, Dec 29, 2014 04:57p (MCLJDES)

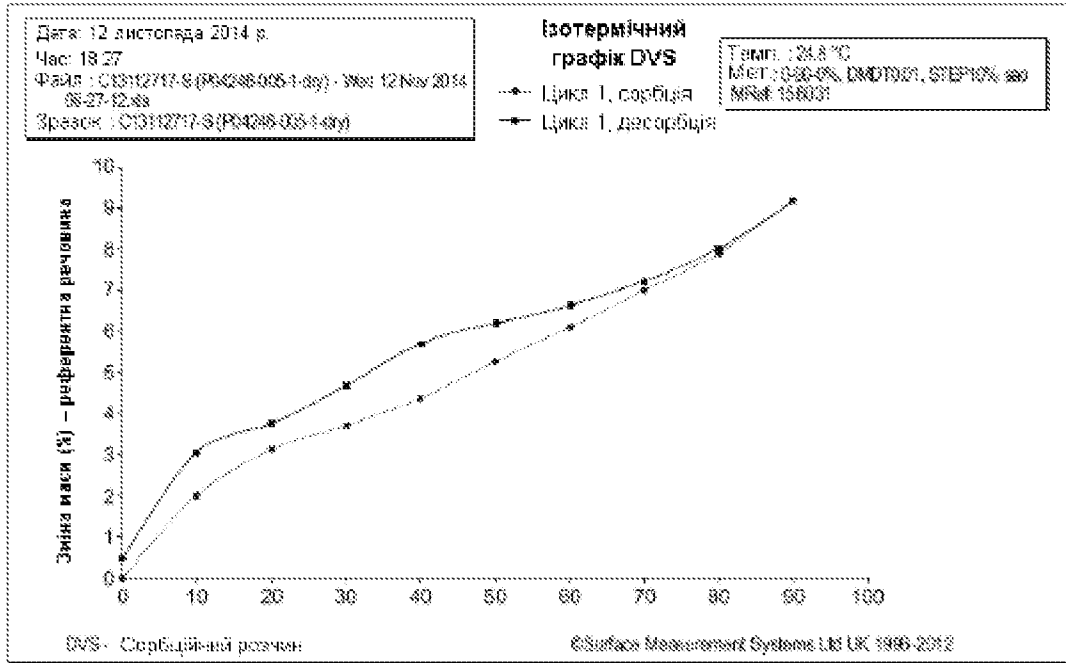
Фіг. 9



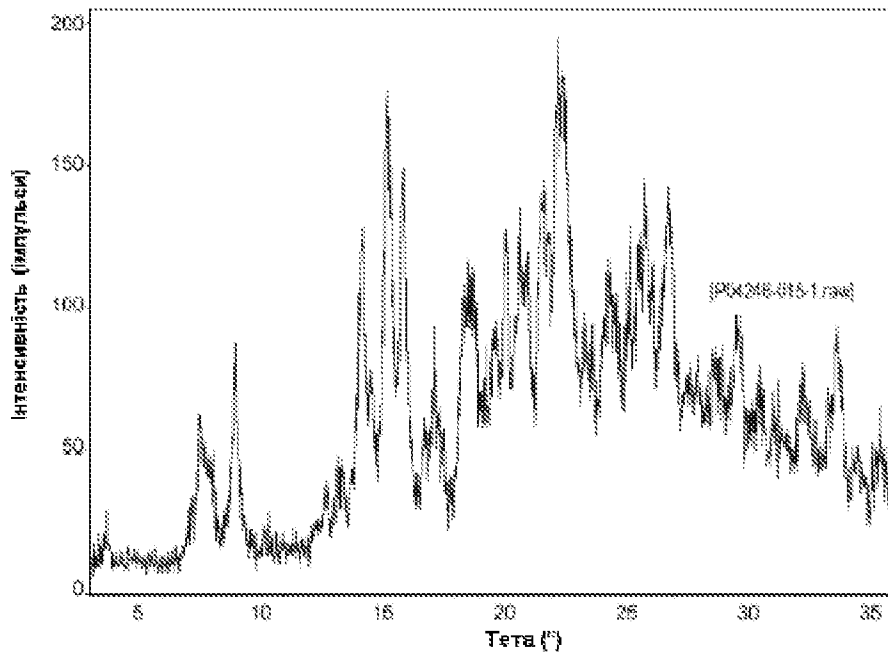
Фіг. 10



Фіг. 11



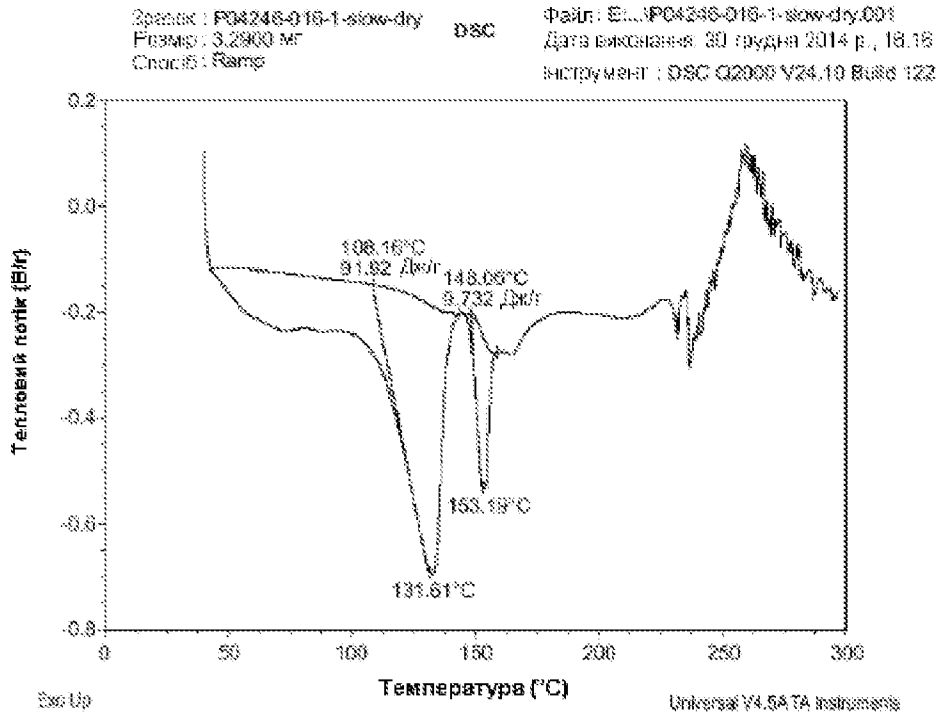
Фіг. 12



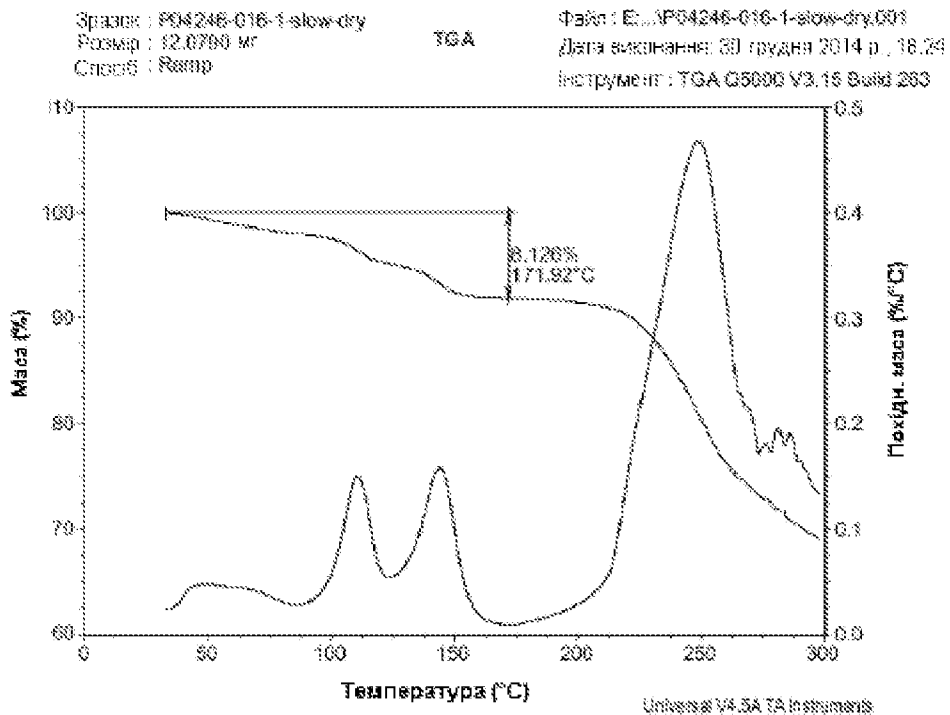
Materials Data, Inc

[HPCNG1254\WXR\betatg-D\WRDI\Scop\randen\Kao\New> Tuesday, Dec 30, 2014 01:52p (MDI\ADEE)

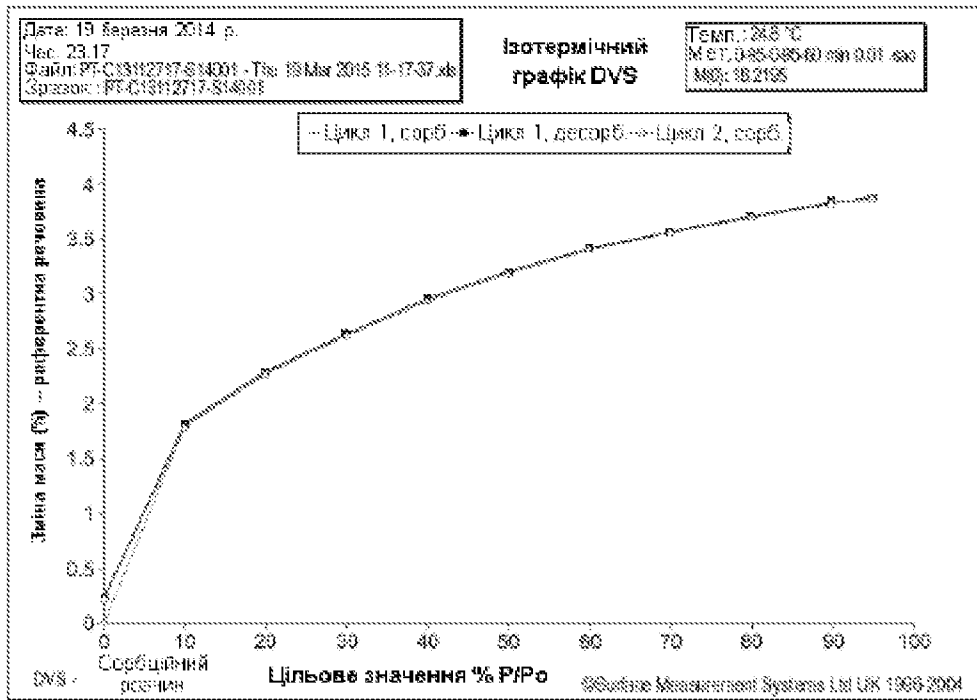
Фіг. 13



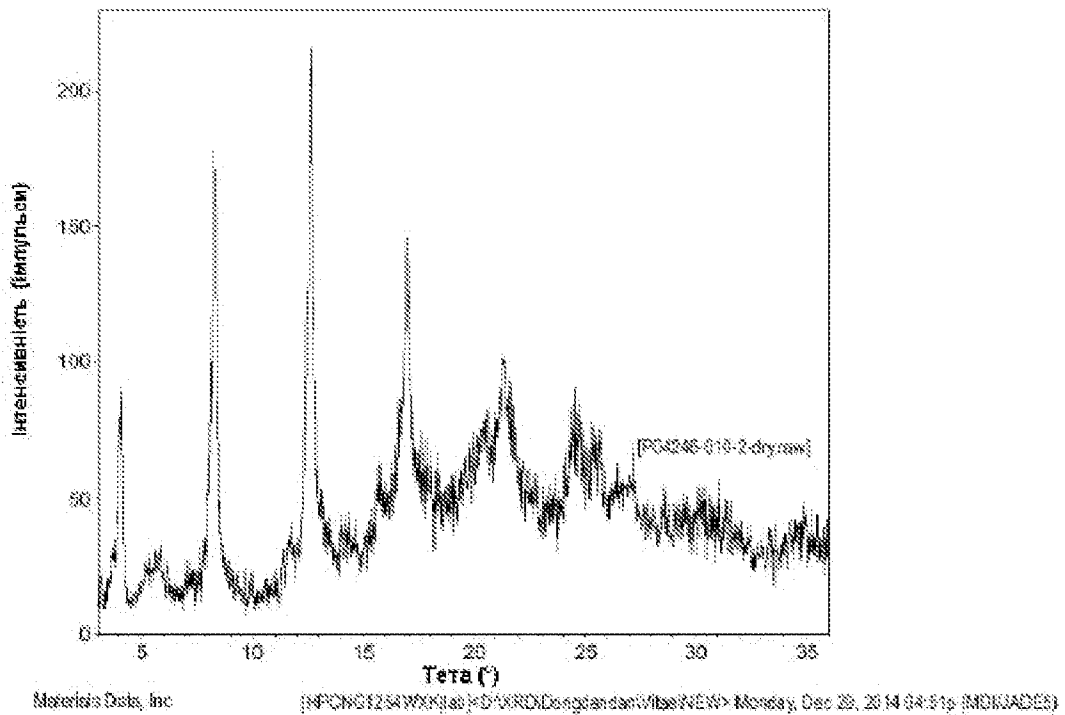
Фіг. 14



Фіг. 15



Фіг. 16



Фіг. 17

Зразок : P04246-010-2-dry
 Розмір : 4.9408 мг
 Спосіб : Ramp

DSC

Файл : E:\Увіз\P04246-010-2-dry.001
 Дата виконання : 10 листопада 2014 р. 17:00
 Інструмент : DSC Q2000 V24.10 Build 122

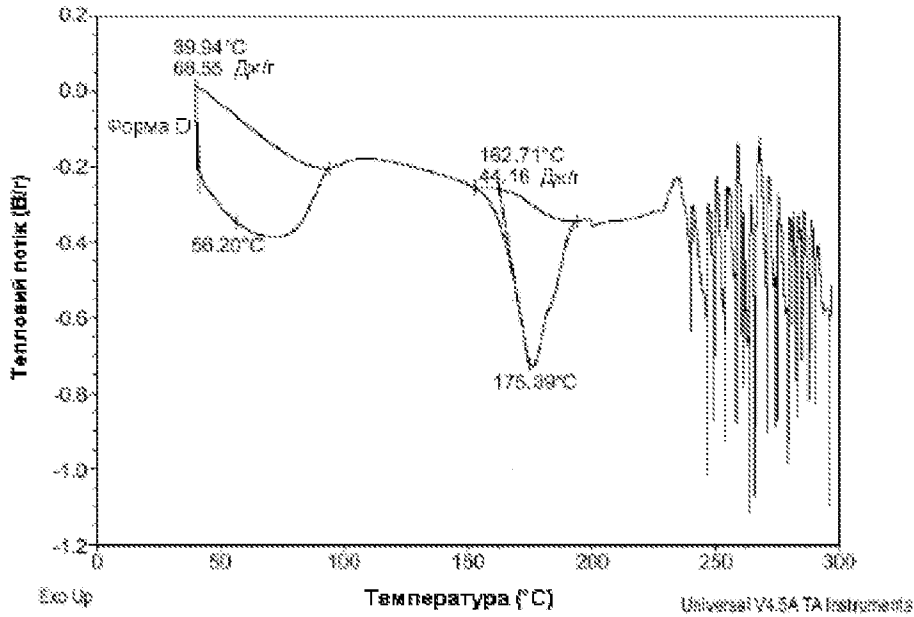


Fig. 18

Зразок : P04246-010-2-dry
 Розмір : 19.5810 мг
 Спосіб : Ramp

TGA

Файл : E:\Увіз\P04246-010-2-dry.001
 Дата виконання : 10 листопада 2014 р. 17:05
 Інструмент : TGA Q5000 V3.15 Build 263

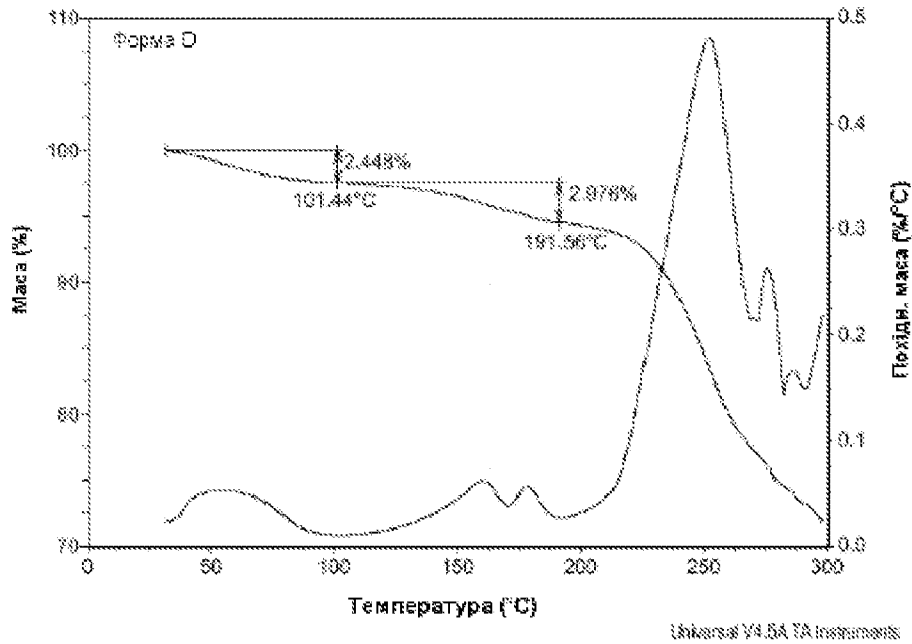
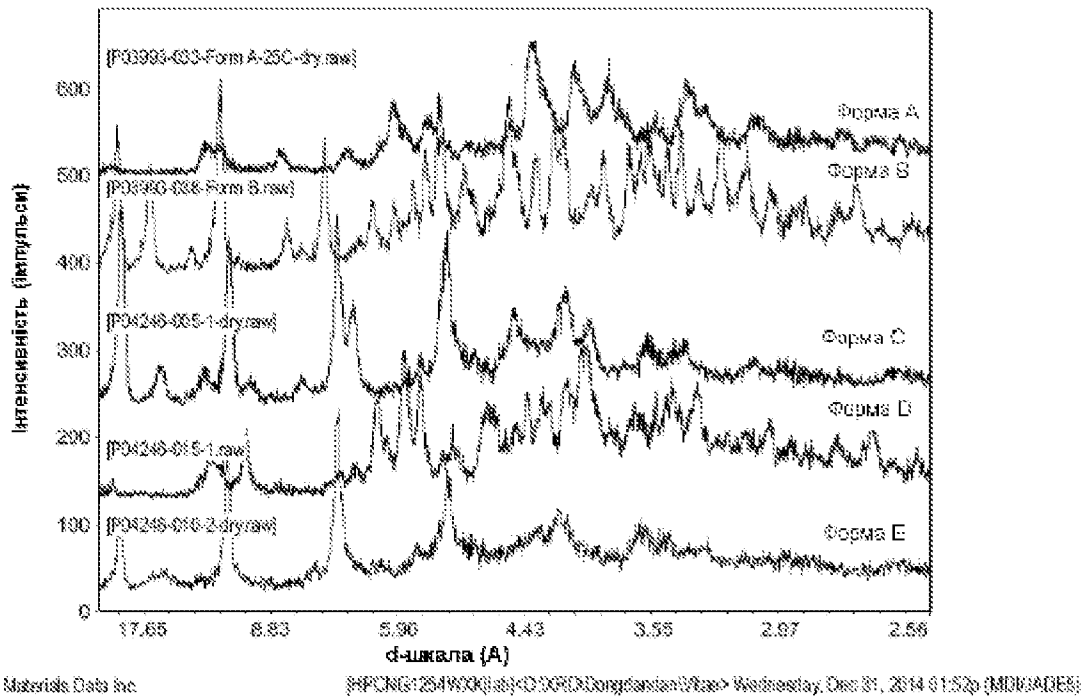
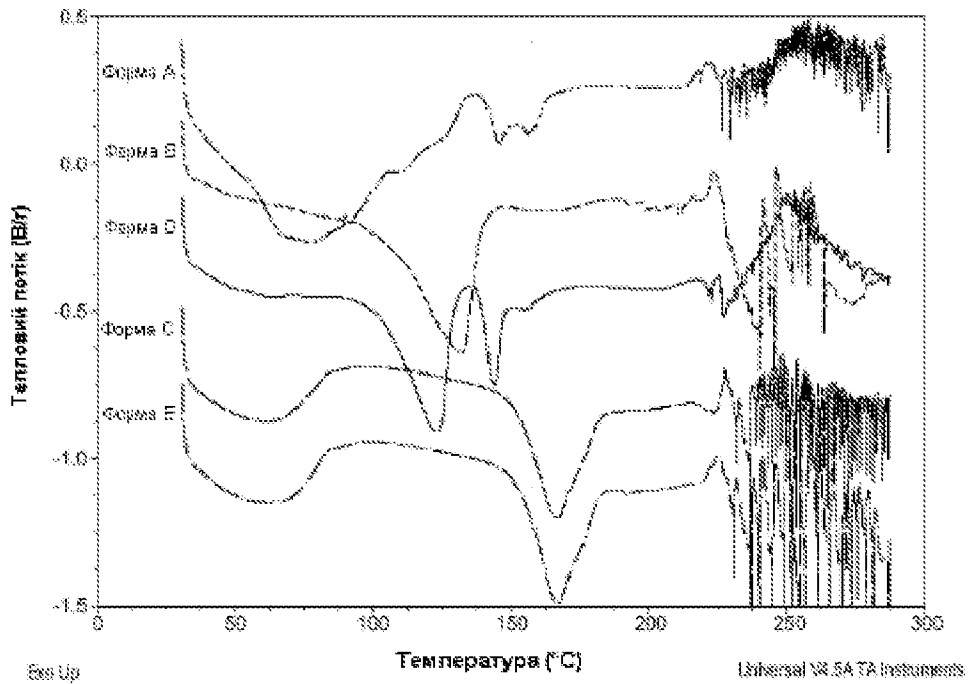


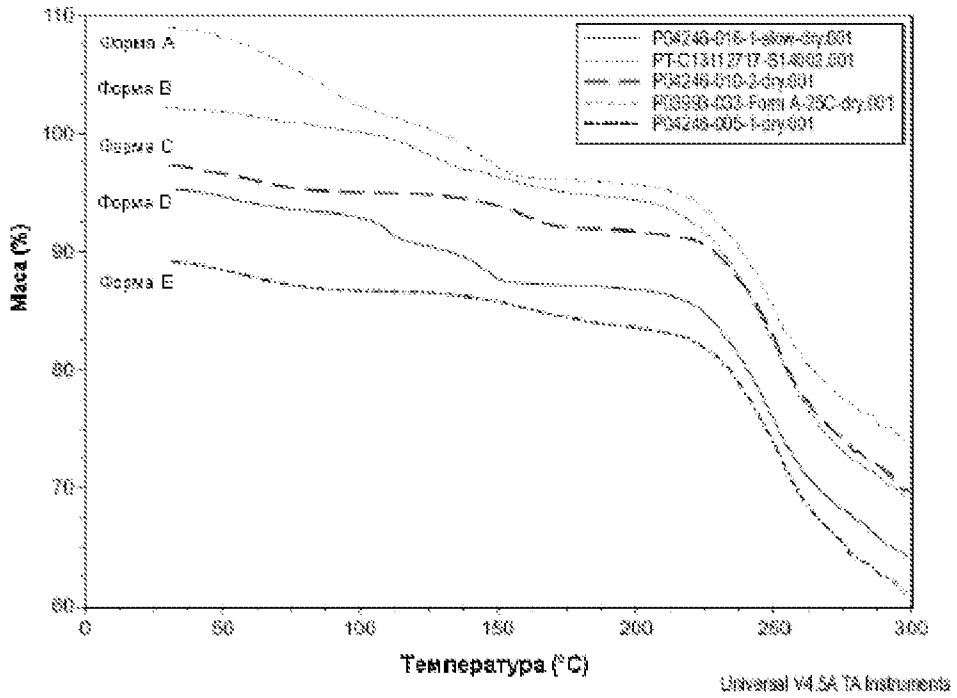
Fig. 19



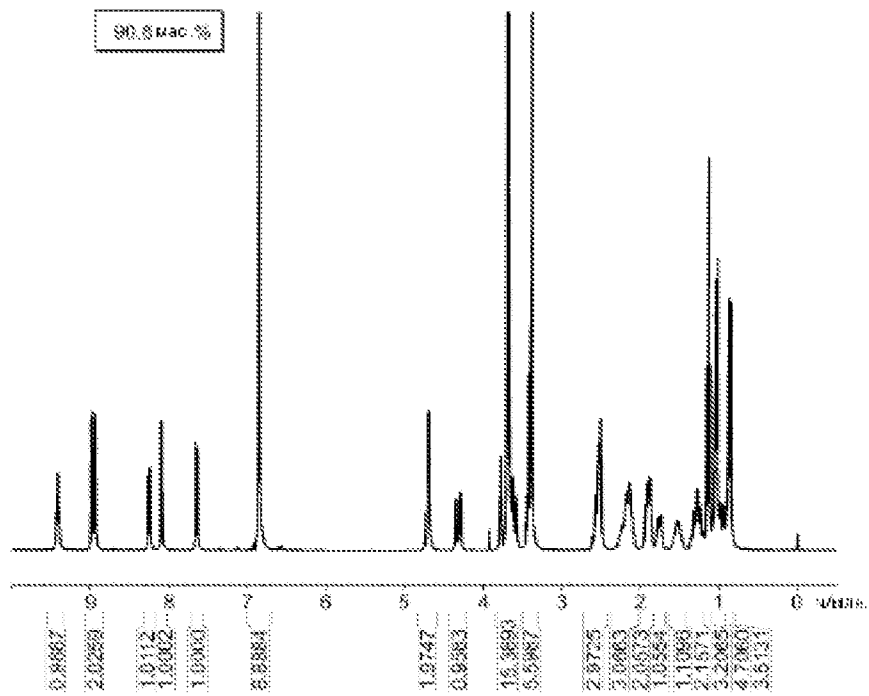
Фиг. 20



Фиг. 21



Фиг. 22



Фиг. 23

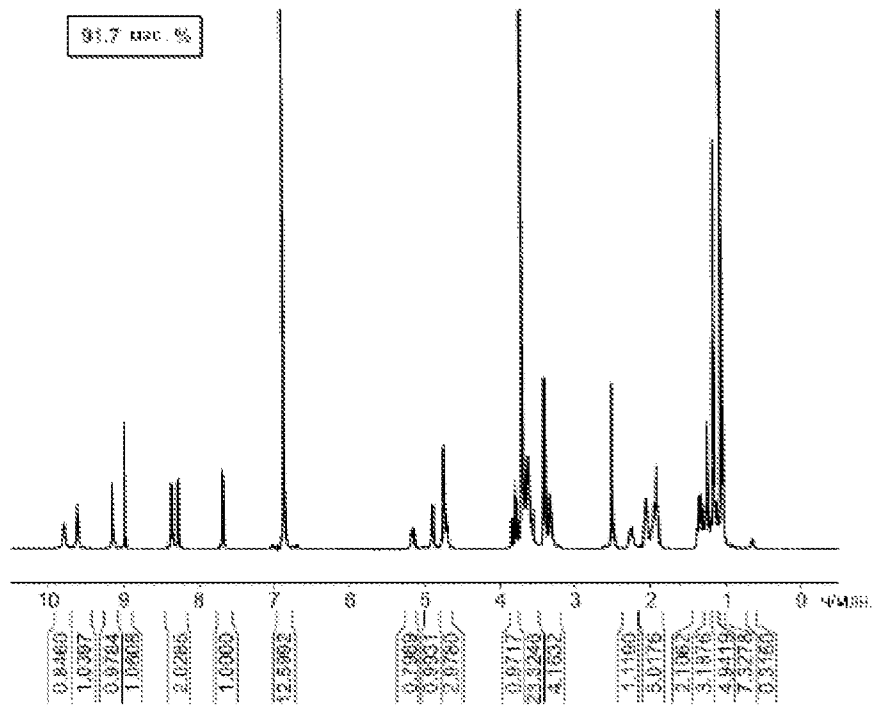


Fig. 24

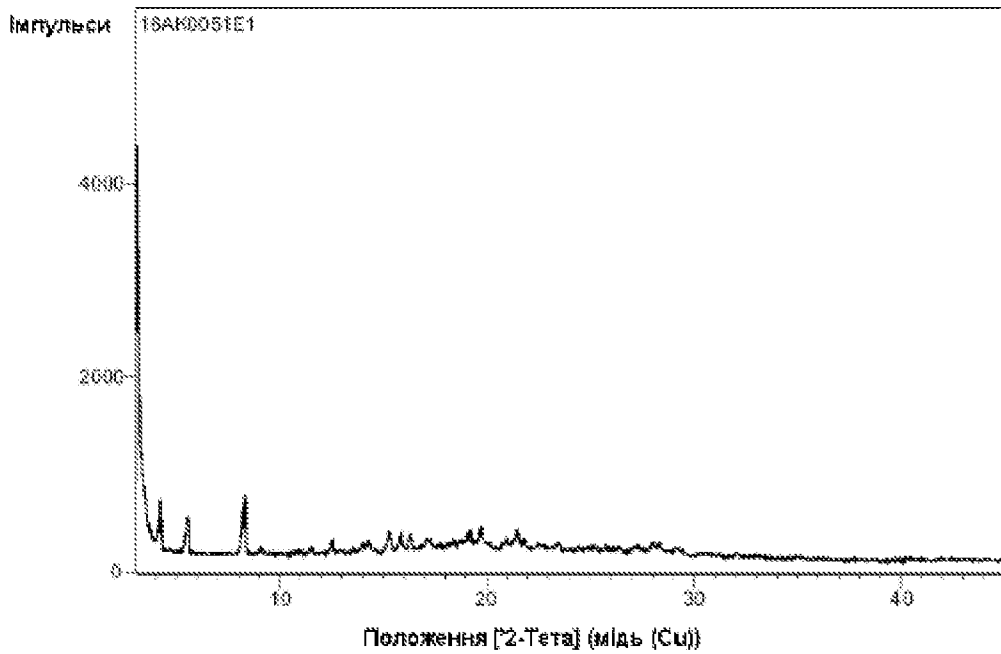


Fig. 25