

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390731 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.05(51) Int. Cl. C07C 235/54 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.08.31

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА EDG-2 И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 63/072,848; 63/227,279

(72) Изобретатель:

(32) 2020.08.31; 2021.07.29

Пернерсторфер Йозеф, Рокко

(33) US

Уильям (FR), Бриттейн Джейсон (IE)

(86) PCT/IB2021/000594

(74) Представитель:

(87) WO 2022/043755 2022.03.03

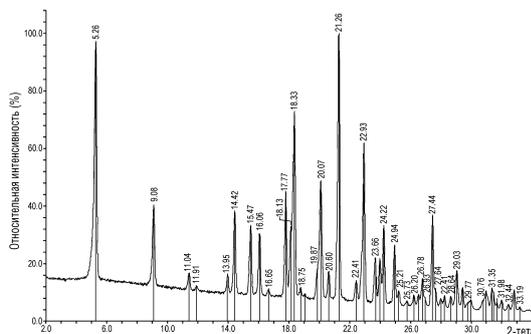
Медведев В.Н. (RU)

(88) 2022.04.21

(71) Заявитель:

САНОФИ (FR)

(57) В настоящем изобретении описаны кристаллические формы 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты и способы их получения. Такие формы 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты применимы для получения фармацевтических композиций для лечения заболеваний или патологических состояний, для которых благоприятно введение соединения-антагониста рецептора EDG-2.



A1

202390731

202390731

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577418EA/042

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА EDG-2 И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке U.S. № 63/072848, поданной 31 августа 2020 г., и по предварительной заявке U.S. № 63/2272798, поданной 29 июля 2021 г.; каждая из которых во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[00002] В настоящем изобретении описаны кристаллические формы соединения-антагониста гена 2 эндотелиальной дифференциации (EDG-2), а также содержащие его фармацевтические композиции и способы его применения для лечения заболеваний или патологических состояний, для которых благоприятно лечение соединением-антагонистом EDG-2.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[00003] EDG-2 (также известный, как рецептор 1 лизофосфатидной кислоты, рецептор LPA₁, LPAR1) является представителем семейства связанных с белком G рецепторов интегральных белков мембраны, которые важны для передачи сигналов липидов. Рецептор LPA₁ является представителем семейства связанных с белком G рецепторов интегральных белков мембраны, которые важны для передачи сигналов липидов. Антагонисты рецептора LPA₁ применимы для лечения заболеваний или патологических состояний, для которых играет роль аномальная передача сигналов LPA, таких как атеросклероз, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00004] Настоящее изобретение относится к разным твердофазным формам антагониста рецептора LPA₁, 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты, и способам их получения. Такие формы 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты применимы для модулирования активности рецепторов LPA₁ у млекопитающих, для которых благоприятна такая активность.

[00005] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления описана кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает: порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); или порошковой рентгенограммой (XRPD), полученной с использованием излучения Cu (K α), с пиками при 5,2 \pm 0,2° 2-тета, 9,0 \pm 0,2° 2-тета, 14,4 \pm 0,2° 2-тета и 17,7 \pm 0,2° 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); или полученным с помощью IR Фурье спектроскопии (FTIR) спектром

с пиком примерно при $1739,6 \text{ см}^{-1}$; или параметрами элементарной ячейки при 293 К, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	триклинная
Пространственная группа	P-1; Z=2
a (Å)	6,521(6)
b (Å)	10,548(9)
c (Å)	17,453(15)
α (°)	104,080(16)
β (°)	92,430(16)
γ (°)	101,081(17)
V (Å ³)	1137,6(17)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,301
Независимых отражений	4753

или спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4; или спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при 23,35, 124,43, 126,78, 127,42 и 136,47 част./млн; или их комбинациями.

[00006] Кроме того, в настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления описана кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает: порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 6, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); или порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $7,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $16,3 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); или полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1731,7 \text{ см}^{-1}$; или параметрами элементарной ячейки при 293 К, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	орторомбическая
Пространственная группа	Pbca; Z=8
a (Å)	6,2823(10)
b (Å)	23,285(4)
c (Å)	31,614(6)
α (°)	90,00°
β (°)	90,00°
γ (°)	90,00°

V (Å ³)	4624,5(14)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,280
Независимых отражений	4163

или спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 8; или спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δс) при 20,59, 126,39, 128,34 и 137,69 част./млн; или их комбинациями.

[00007] Кроме того, в настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления описана кристаллическая форма 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I отличается тем, что обладает: порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 10, по данным измерения с использованием излучения Cu (Kα); или порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при 4,2 ± 0,2° 2-тета, 6,8 ± 0,2° 2-тета, 15,1 ± 0,2° 2-тета, 25,0 ± 0,2° 2-тета, 25,5 ± 0,2° 2-тета и 26,4 ± 0,2° 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu (Kα); или полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1722,0 см⁻¹; или спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 12; или спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δс) при 64,56, 67,67, 122,99 и 126,71 част./млн; или их комбинациями.

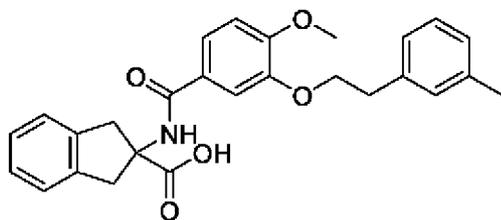
[00008] Кроме того, в настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления описана кристаллическая форма 4 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соединения I отличается тем, что обладает: порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 13, по данным измерения с использованием излучения Cu (Kα); или полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1743,9 см⁻¹; или их комбинациями.

[00009] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также описана аморфная фаза 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает: рентгенограммой XRPD, демонстрирующей отсутствие кристалличности, и/или спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 16.

[00010] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления также описана фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описана фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму 1 и по меньшей мере один

фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию готовят для введения млекопитающему с помощью перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию готовят для введения млекопитающему с помощью перорального введения в форме таблетки, пилюли, капсулы, суспензии или раствора. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция в основном не содержит примеси в соединении I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит менее примерно 1% мас./мас. примесей в соединении I. В некоторых вариантах осуществления примеси в соединении I включают один или большее количество продуктов разложения соединения I, один или большее количество промежуточных продуктов, использовавшихся при синтезе соединения I, или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления примеси в соединении I включают один или большее количество промежуточных продуктов, использовавшихся при синтезе соединения I.

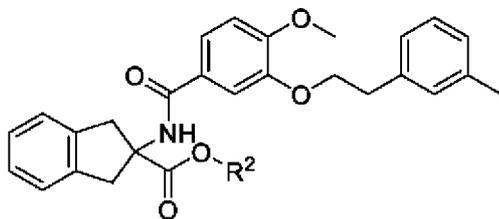
[00011] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описан способ получения соединения I:



Соединение I

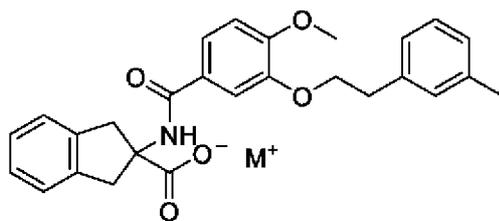
включающий стадии:

(1) взаимодействие соединения формулы 6:



Формула 6

где R^2 означает C_1 - C_{20} алкил, C_1 - C_{20} алкенил, C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_{10} циклоалкенил; с гидроксидным реагентом формулы M-OH в подходящем растворителе с получением соединения формулы 7:



Формула 7

где M^+ означает Na^+ , K^+ или Li^+ и $M-OH$ означает $NaOH$, KOH или $LiOH$ соответственно; и

(2) взаимодействие соединения формулы 7 с подходящей органической кислотой в подходящем растворителе с получением соединения I.

[00012] Другие объекты, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем изобретении, станут очевидны из последующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры при указании конкретных вариантов осуществления приведены только для иллюстрации, поскольку разные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения очевидны для специалистов в данной области техники из этого подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00013] На фиг. 1 приведена порошковая рентгенограмма (XRPD) формы 1.

[00014] На фиг. 2 приведена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы 1.

[00015] На фиг. 3 приведена термограмма термогравиметрического анализа (TGA) формы 1.

[00016] На фиг. 4 приведен спектр ^{13}C твердофазного NMR формы 1.

[00017] На фиг. 5 приведена молекулярная структура формы 1.

[00018] На фиг. 6 приведена порошковая рентгенограмма (XRPD) формы 2.

[00019] На фиг. 7 приведена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы 2.

[00020] На фиг. 8 приведен спектр ^{13}C твердофазного NMR формы 2.

[00021] На фиг. 9 приведена молекулярная структура формы 2.

[00022] На фиг. 10 приведена порошковая рентгенограмма (XRPD) формы 3.

[00023] На фиг. 11 приведена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы 3.

[00024] На фиг. 12 приведен спектр ^{13}C твердофазного NMR формы 3.

[00025] На фиг. 13 приведена порошковая рентгенограмма (XRPD) формы 4.

[00026] На фиг. 14 приведена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы 4.

[00027] На фиг. 15 приведено наложение полученных с помощью IR Фурье спектроскопии (FTIR) спектров форм 1, 2, 3 и 4.

[00028] На фиг. 16 приведен спектр ^{13}C твердофазного NMR аморфной формы .

[00029] На фиг. 17 приведена рентгенограмма XRPD формы 1, полученная на дифрактометре Malvern Panalytical Empyrean.

[00030] На фиг. 18 приведена рентгенограмма XRPD формы 2, полученная на дифрактометре Malvern Panalytical Empyrean.

[00031] На фиг. 19 приведена рентгенограмма XRPD формы 1, полученная на дифрактометре Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072.

[00032] На фиг. 20 приведена рентгенограмма XRPD формы 2, полученная на дифрактометре Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072.

[00033] На фиг. 21 приведено наложение рентгенограмм XRPD формы 1 (верхняя XRPD) формы 2 (нижняя XRPD), полученное на дифрактометре Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072.

[00034] На фиг. 22 приведена рентгенограмма XRPD формы 1, полученная на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD.

[00035] На фиг. 23 приведена рентгенограмма XRPD формы 2, полученная на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD.

[00036] На фиг. 24 приведено сопоставление рентгенограмм XRPD 1 (верхняя XRPD) и 2 (нижняя XRPD), отмечены пики формы 2, использованные для количественного определения содержания формы 2 в форме 1.

[00037] На фиг. 25 приведены наложения рентгенограмм XRPD калибровочных стандартов, использованных для разработки методики определения с помощью XRPD предельного содержания формы 2 в форме 1 лекарственного вещества.

[00038] На фиг. 26 приведена калибровочная кривая, использованная для разработки методики определения с помощью XRPD предельного содержания формы 2 в форме 1 лекарственного вещества.

[00039] На фиг. 27 приведен спектр комбинационного рассеяния формы 1.

[00040] На фиг. 28 приведен спектр комбинационного рассеяния формы 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00041] 2-(4-Метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновая кислота (соединение I) является активным и селективным антагонистом рецептора LPA_1 . Рецептор LPA_1 активируется лизофосфатидной кислотой (LPA). Антагонисты рецептора LPA_1 применимы для лечения заболеваний или патологических состояний, для которых играет роль аномальная передача сигналов LPA, таких как атеросклероз, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность.

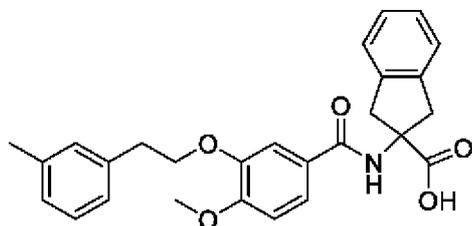
Соединение I

[00042] Соединение I является активным селективным перорально доступным антагонистом рецептора LPA_1 , который применим для лечения разных заболеваний или патологических состояний, описанных в настоящем изобретении, таких как фиброзное заболевание или патологические состояния. In vivo соединение I обращают утолщение дермы и значительно подавляют дифференциацию миофибробластов и уменьшают

содержание коллагена в модели фиброза кожи на мышах. Исследователи механизмов показали, что антифиброзный эффект блокирования LPA₁ можно частично опосредовать путем ингибирования пути передачи сигналов Wnt. Показано, что в клинических условиях соединение I хорошо переносят пациенты с диффузным кожным системным склерозом SSc (dcSSc), происходило поражение мишени и улучшались результаты (Y. Allanore et al. *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 70, No. 10, October 2018, pp 1634-1643).

[00043] Получение и применение соединения I описано ранее (см., WO 2009/135590, US 8362073, US 8445530, US 8802720, US 9328071, каждый из которых во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки).

[00044] Соединение I представляет собой 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту, которая обладает химической структурой, приведенной ниже:



Соединение I

[00045] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение I является кристаллическим.

[00046] В некоторых вариантах осуществления, приведенных в настоящем изобретении, соединение I является одной кристаллической формой. В некоторых вариантах осуществления, приведенных в настоящем изобретении, соединение I является одной кристаллической формой, которая в основном не содержит никаких других кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма является одной твердофазной формой, например, кристаллической формой 1. В некоторых вариантах осуществления "в основном не содержит" означает менее примерно 10% мас./мас., менее примерно 9% мас./мас., менее примерно 8% мас./мас., менее примерно 7% мас./мас., менее примерно 6% мас./мас., менее примерно 5% мас./мас., менее примерно 4% мас./мас., менее примерно 3% мас./мас., менее примерно 2,5% мас./мас., менее примерно 2% мас./мас., менее примерно 1,5% мас./мас., менее примерно 1% мас./мас., менее примерно 0,75% мас./мас., менее примерно 0,50% мас./мас., менее примерно 0,25% мас./мас., менее примерно 0,10% мас./мас. или менее примерно 0,05% мас./мас. любой другой кристаллической формы (например, формы 2) в образце кристаллической формы 1. В некоторых вариантах осуществления "в основном не содержит" означает необнаруживаемое количество (например, путем анализа с помощью XRPD).

[00047] В некоторых вариантах осуществления степень кристалличности твердой формы определяют с помощью порошковой рентгенографии (XRPD). В некоторых вариантах осуществления степень кристалличности твердой формы определяют с помощью

твердофазного NMR. В некоторых вариантах осуществления степень кристалличности твердой формы определяют с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR).

Кристаллическая форма 1 соединения I

[00048] Одним объектом настоящего изобретения является кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты. Некоторые варианты осуществления относятся к композиции, содержащей кристаллическую форму 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты отличается тем, что обладает:

порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$);

порошковой рентгенограммой (XRPD), полученной с использованием излучения Cu ($K\alpha$), с пиками при $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$);

полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6 \text{ см}^{-1}$;

параметрами элементарной ячейки при 293 К, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	триклинная
Пространственная группа	P-1; Z=2
a (Å)	6,521(6)
b (Å)	10,548(9)
c (Å)	17,453(15)
α (°)	104,080(16)
β (°)	92,430(16)
γ (°)	101,081(17)
V (Å ³)	1137,6(17)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,301
Независимых отражений	4753

спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4;

спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δ с) при 23,35, 124,43, 126,78, 127,42 и 136,47 част./млн; или их комбинациями.

[00049] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I) обладает порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с

использованием излучения Cu ($K\alpha$).

[00050] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и полученным с помощью IR Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6 \text{ см}^{-1}$.

[00051] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с тремя эндотермическими проявлениями, обладающими: началом примерно при $198,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $200,4^\circ\text{C}$; началом примерно при $204,8^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $205,8^\circ\text{C}$; и началом примерно при $213,9^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $216,3^\circ\text{C}$.

[00052] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при примерно $23,35 \text{ част./млн}$, примерно $124,43 \text{ част./млн}$, примерно $126,78 \text{ част./млн}$, примерно $127,42 \text{ част./млн}$, и примерно $136,47 \text{ част./млн}$.

[00053] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при примерно $23,35 \text{ част./млн}$, примерно $124,43 \text{ част./млн}$, примерно $126,78 \text{ част./млн}$, примерно $127,42 \text{ част./млн}$, и примерно $136,47 \text{ част./млн}$; и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с тремя эндотермическими проявлениями, обладающими: началом примерно при $198,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $200,4^\circ\text{C}$; началом примерно при $204,8^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $205,8^\circ\text{C}$; и началом примерно при $213,9^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $216,3^\circ\text{C}$.

[00054] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$).

[00055] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 2.

[00056] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6 \text{ см}^{-1}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6 \text{ см}^{-1}$; и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 2.

[00057] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4; и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 2.

[00058] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I) обладает параметрами элементарной ячейки при 293 K, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	триклинная
Пространственная группа	P-1; Z=2
a (Å)	6,521(6)
b (Å)	10,548(9)
c (Å)	17,453(15)
α (°)	104,080(16)
β (°)	92,430(16)
γ (°)	101,081(17)
V (Å ³)	1137,6(17)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,301
Независимых отражений	4753

[00059] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4. В некоторых

вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4; и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6\text{ см}^{-1}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4; и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 2.

[00060] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при примерно 23,35 част./млн, примерно 124,43 част./млн, примерно 126,78 част./млн, примерно 127,42 част./млн, и примерно 136,47 част./млн.

[00061] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при примерно 23,35 част./млн, примерно 124,43 част./млн, примерно 126,78 част./млн, примерно 127,42 част./млн, и примерно 136,47 част./млн; и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 2.

[00062] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при примерно 23,35 част./млн, примерно 124,43 част./млн, примерно 126,78 част./млн, примерно 127,42 част./млн, и примерно 136,47 част./млн; и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6\text{ см}^{-1}$.

[00063] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6\text{ см}^{-1}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6\text{ см}^{-1}$; и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 2.

[00064] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I отличается тем, что обладает полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6\text{ см}^{-1}$; и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с тремя эндотермическими проявлениями, обладающими: началом примерно при $198,5^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $200,4^\circ\text{C}$; началом примерно при $204,8^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $205,8^\circ\text{C}$; и началом примерно при $213,9^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $216,3^\circ\text{C}$.

[00065] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1

соединения I обладает термограммой DSC, в основном такой, как приведенная на фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I обладает термограммой DSC с одним или большим количеством эндотермических проявлений, обладающих: началом примерно при 198,5°C и пиком примерно при 200,4°C; началом примерно при 204,8°C и пиком примерно при 205,8°C; и/или началом примерно при 213,9°C и пиком примерно при 216,3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I обладает термограммой DSC с тремя эндотермическими проявлениями, обладающими: началом примерно при 198,5°C и пиком примерно при 200,4°C; началом примерно при 204,8°C и пиком примерно при 205,8°C; и началом примерно при 213,9°C и пиком примерно при 216,3°C.

[00066] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты обладает термограммой TGA, в основном такой, как приведенная на фиг. 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I обладает термограммой TGA с равной 15,4% мас./мас. потерей массы в диапазоне от примерно 287,9°C до примерно 298,9°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I обладает термограммой TGA с равной менее 1% потерей массы вплоть до 200°C.

[00067] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения I не обладает обратимым поглощением воды (~ -0,1% мас./мас.) при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения I не обладает обратимым поглощением воды при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения I обладает равным < 1% мас./мас. обратимым поглощением воды при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения I обладает равным ~ -0,1% мас./мас. обратимым поглощением воды при равной от 0 до 90% относительной влажности (RH).

[00068] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения I обладает спектром FTIR с пиком примерно при 1739,6 см⁻¹.

[00069] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения I обладает спектром комбинационного рассеяния с пиком при 1730 см⁻¹ ± 2 см⁻¹.

[00070] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты обладает неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 80°C в течение 7 дней.

[00071] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения I обладает кристаллической структурой, характеризующейся атомными координатами, в основном такими, как в таблице 2; где определение кристаллической структуры проводят при 293 К. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I обладает кристаллической структурой, характеризующейся параметрами

элементарной ячейки, в основном равными следующим: $a=6,521(6)$ Å; $b=10,548(9)$ Å; $c=17,453(15)$ Å; $\alpha=104,080(16)^\circ$; $\beta=92,430(16)^\circ$; $\gamma=101,081(17)^\circ$; и обладает триклинной пространственной группой=P1 ($Z=2$); где определение кристаллической структуры проводят при 293 К. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 обладает кристаллической структурой, характеризующейся параметрами элементарной ячейки, в основном равными следующим: $a=6,521(6)$ Å; $b=10,548(9)$ Å; $c=17,453(15)$ Å; $\alpha=104,080(16)^\circ$; $\beta=92,430(16)^\circ$; $\gamma=101,081(17)^\circ$; и обладает триклинной пространственной группой=P1 ($Z=2$); где определение кристаллической структуры проводят при 293 К и она характеризуется атомными координатами, в основном такими, как в таблице 2.

[00072] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I обладает спектром ssNMR, в основном таким, как приведенный на фиг. 4. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 обладает спектром ssNMR, отличающимся резонансами (δ c) при 23,35, 124,43, 126,78, 127,42 и 136,47 част./млн. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 обладает спектром ssNMR, дополнительно отличающимся резонансами (δ c) при 54,41, 65,40, 138,94, 142,61, 148,68, 152,19 и 174,59 част./млн. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 обладает спектром ssNMR, отличающимся резонансами (δ c) при 23,35, 36,40, 44,12, 45,70, 54,41, 65,40, 71,58, 110,97, 114,45, 121,00, 124,43, 126,78, 127,42, 131,27, 136,47, 138,94, 142,61, 148,68, 152,19, 172,07 и 174,59 част./млн.

[00073] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I превращается в кристаллическую форму 2 при диспергировании в растворителе при температуре, равной 60°C или более высокой. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 превращается в кристаллическую форму 2 при диспергировании в МЕК или 1-пентаноле при температуре, равной 60°C или 70°C. В некоторых вариантах осуществления превращение формы определяют с помощью FTIR.

[00074] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соединения I является безводной.

Кристаллическая форма 2 соединения I

[00075] Настоящее изобретение также относится к кристаллической форме 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты. Некоторые варианты осуществления относятся к композиции, содержащей кристаллическую форму 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты отличается тем, что обладает:

порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 6, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$);

порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $7,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $16,3 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$);

полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1731,7 \text{ см}^{-1}$;

параметрами элементарной ячейки при 293 К, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	орторомбическая
Пространственная группа	Pbca; Z=8
a (Å)	6,2823(10)
b (Å)	23,285(4)
c (Å)	31,614(6)
α (°)	90,00°
β (°)	90,00°
γ (°)	90,00°
V (Å ³)	4624,5(14)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,280
Независимых отражений	4163

спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 8;

спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при 20,59, 126,39, 128,34 и 137,69 част./млн; или их комбинациями.

[00076] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 6, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α).

[00077] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD, в основном такой, как приведенная на фиг. 6, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1731,7 \text{ см}^{-1}$.

[00078] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD, в основном такой, как приведенная на фиг. 6, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); и спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 8.

[00079] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD, в основном такой, как приведенная на фиг. 6, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 7.

[00080] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I) отличается тем, что обладает порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $7,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $16,3 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$).

[00081] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD с пиками при $5,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $7,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $16,3 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермическим проявлением, обладающим началом примерно при $215,3^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $216,4^\circ\text{C}$.

[00082] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD с пиками при $5,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $7,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $16,3 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1731,7\text{ см}^{-1}$.

[00083] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD с пиками при $5,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $7,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $16,3 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при 20,59, 126,39, 128,34 и 137,69 част./млн.

[00084] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I) отличается тем, что обладает параметрами элементарной ячейки при 293 К, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	орторомбическая
Пространственная группа	Pbca; Z=8
a (Å)	6,2823(10)
b (Å)	23,285(4)
c (Å)	31,614(6)
α (°)	90,00°
β (°)	90,00°
γ (°)	90,00°
V (Å ³)	4624,5(14)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,280
Независимых отражений	4163

[00085] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 8.

[00086] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 8; и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1731,7\text{ см}^{-1}$.

[00087] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при 20,59, 126,39, 128,34 и $137,69\text{ част./млн}$.

[00088] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при 20,59, 126,39, 128,34 и $137,69\text{ част./млн}$; и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермическим проявлением, обладающим началом примерно при $215,3^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $216,4^\circ\text{C}$.

[00089] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при 20,59, 126,39, 128,34 и $137,69\text{ част./млн}$; и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1731,7\text{ см}^{-1}$.

[00090] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I отличается тем, что обладает полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1731,7\text{ см}^{-1}$.

[00091] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I обладает спектром комбинационного рассеяния с пиком при $1725\text{ см}^{-1} \pm 2\text{ см}^{-1}$.

[00092] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 обладает термограммой TGA с равной менее 1% потерей массы вплоть до 200°C .

[00093] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I обладает термограммой DSC, в основном такой, как приведенная на фиг. 7. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 обладает термограммой DSC с эндотермическим проявлением, обладающим началом примерно при $215,3^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $216,4^\circ\text{C}$.

[00094] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I обладает спектром FTIR с пиком примерно при $1731,7\text{ см}^{-1}$.

[00095] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I обладает неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 80°C в течение

7 дней.

[00096] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I обладает кристаллической структурой, характеризующейся атомными координатами, в основном такими, как в таблице 4; где определение кристаллической структуры проводят при 293 К. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 обладает кристаллической структурой, характеризующейся параметрами элементарной ячейки, в основном равными следующим: $a=6,2823(10) \text{ \AA}$; $b=23,285(4) \text{ \AA}$; $c=31,614(6) \text{ \AA}$; $\alpha=90,00^\circ$; $\beta=90,00^\circ$; $\gamma=90,00^\circ$; и обладает орторомбической пространственной группой=Pbca ($Z=8$); где определение кристаллической структуры проводят при 293 К. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 обладает кристаллической структурой, характеризующейся параметрами элементарной ячейки, в основном равными следующим: $a=6,2823(10) \text{ \AA}$; $b=23,285(4) \text{ \AA}$; $c=31,614(6) \text{ \AA}$; $\alpha=90,00^\circ$; $\beta=90,00^\circ$; $\gamma=90,00^\circ$; и обладает орторомбической пространственной группой=Pbca ($Z=8$); где определение кристаллической структуры проводят при 293 К и она характеризуется атомными координатами, в основном такими, как в таблице 4.

[00097] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I обладает спектром ssNMR, в основном таким, как приведенный на фиг. 8. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 обладает спектром ssNMR, отличающимся резонансами (δ_c) при 20,59, 126,39, 128,34 и 137,69 част./млн. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 обладает спектром ssNMR, дополнительно отличающимся резонансами (δ_c) при 55,25, 66,34, 136,78, 141,73, 149,44, 153,68 и 175,49 част./млн. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 обладает спектром ssNMR, отличающимся резонансами (δ_c) при 20,59, 37,04, 44,03, 46,84, 55,25, 66,34, 71,74, 111,25, 116,90, 122,48, 123,63, 126,39, 128,34, 131,33, 136,78, 137,69, 141,73, 149,44, 153,68, 172,82 и 175,49 част./млн.

[00098] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 соединения I превращается в кристаллическую форму 1 при диспергировании в растворителе при температуре, равной 50°C или более низкой. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 превращается в кристаллическую форму 1 при диспергировании в МЕК или метаноле при температуре, равной 40°C или 50°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 превращается в кристаллическую форму 1 при диспергировании в МЕК при комнатной температуре ($\sim 25^\circ\text{C}$). В некоторых вариантах осуществления превращение формы определяют с помощью FTIR.

Кристаллическая форма 3 соединения I

[00099] Настоящее изобретение также относится к кристаллической форме 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты. Некоторые варианты осуществления относятся к композиции, содержащей кристаллическую форму 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая

форма 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты отличается тем, что обладает:

порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 10, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$);

порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $4,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $6,8 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,1 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $26,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$);

полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1722,0 \text{ см}^{-1}$;

спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 12;

спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами ($\delta\text{с}$) при 64,56, 67,67, 122,99 и 126,71 част./млн; или их комбинациями.

[00100] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I отличается тем, что обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 10, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$).

[00101] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD, в основном такой, как приведенная на фиг. 10, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 11.

[00102] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD, в основном такой, как приведенная на фиг. 10, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1722,0 \text{ см}^{-1}$.

[00103] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I, 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличается тем, что обладает порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $4,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $6,8 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,1 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $26,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$).

[00104] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD с пиками при $4,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $6,8 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,1 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $26,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с одним или большим количеством эндотермических проявлений, обладающих: началом примерно при $204,2^\circ\text{C}$ и пиком

примерно при 205,3°C; и/или началом примерно при 213,6°C и пиком примерно при 215,8°C.

[00105] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD с пиками при $4,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $6,8 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,1 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $26,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); и полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1722,0 см⁻¹.

[00106] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I отличается тем, что обладает полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1722,0 см⁻¹.

[00107] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I отличается тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 12.

[00108] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I отличается тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δ c) при 64,56, 67,67, 122,99 и 126,71 част./млн.

[00109] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 обладает термограммой TGA с равной менее 1% потерей массы вплоть до 200°C.

[00110] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I обладает термограммой DSC, в основном такой, как приведенная на фиг. 11. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 обладает термограммой DSC с одним или большим количеством эндотермических проявлений, обладающих: началом примерно при 204,2°C и пиком примерно при 205,3°C; и/или началом примерно при 213,6°C и пиком примерно при 215,8°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 обладает термограммой DSC с двумя эндотермическими проявлениями, обладающими: началом примерно при 204,2°C и пиком примерно при 205,3°C; и началом примерно при 213,6°C и пиком примерно при 215,8°C.

[00111] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 обладает спектром FTIR с пиком примерно при 1722,0 см⁻¹. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты обладает неизменной XRPD после хранения при 75% RH и 80°C в течение 7 дней.

[00112] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I обладает спектром ssNMR, в основном таким, как приведенный на фиг. 12. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 обладает спектром ssNMR, отличающимся резонансами (δ c) при 64,56, 67,67, 122,99 и 126,71 част./млн. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 обладает спектром ssNMR, дополнительно отличающимся резонансами (δ c) при 110,33, 146,87, 150,90 и 176,47 част./млн. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 обладает

спектром ssNMR, отличающимся резонансами (δ c) при 43,81, 46,00, 54,01, 64,56, 67,67, 109,22, 110,33, 119,58, 122,99, 126,71, 139,68, 140,34, 143,63, 144,25, 146,87, 150,90, 168,32 и 176,47 част./млн. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 обладает спектром ssNMR, отличающимся резонансами (δ c) при 21,72, 22,23, 43,81, 46,00, 54,01, 64,56, 67,67, 109,22, 110,33, 119,58, 122,99, 126,71, 130,28, 138,46, 139,68, 140,34, 143,63, 144,25, 146,87, 150,90, 168,32 и 176,47 част./млн.

[00113] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соединения I превращается в кристаллическую форму 1 при диспергировании в растворителе при комнатной температуре ($\sim 25^\circ\text{C}$). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 превращается в кристаллическую форму 1 при диспергировании в метаноле, MEK, метил-ТНФ или этилацетат при комнатной температуре ($\sim 25^\circ\text{C}$). В некоторых вариантах осуществления превращение формы определяют с помощью FTIR.

Кристаллическая форма 4 соединения I

[00114] Настоящее изобретение также относится к кристаллической форме 4 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты. Некоторые варианты осуществления относятся к композиции, содержащей кристаллическую форму 4 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты отличается тем, что обладает: порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 13; термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 14; полученным с помощью IR Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1743,9\text{ см}^{-1}$; или их комбинациями.

[00115] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты обладает рентгенограммой XRPD, в основном такой, как приведенная на фиг. 13.

[00116] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты обладает термограммой DSC, в основном такой, как приведенная на фиг. 14.

[00117] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 обладает спектром FTIR с пиком примерно при $1743,9\text{ см}^{-1}$.

[00118] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 обладает термограммой TGA с равной менее 1% потерей массы вплоть до 200°C .

Аморфная фаза соединения I

[00119] Настоящее изобретение также относится к аморфной фазе 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I). Некоторые варианты осуществления относятся к композиции, содержащей аморфную фазу 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I). В некоторых вариантах осуществления аморфная фаза 2-(4-

метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I) отличается тем, что обладает рентгенограммой XRPD, демонстрирующей отсутствие кристалличности. В некоторых вариантах осуществления аморфная фаза 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I) отличается тем, что обладает спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 16.

Синтез

[00120] Соединения, описанные в настоящем изобретении, синтезируют по стандартным методикам синтеза или по методикам, известным в данной области техники, в сочетании с методиками, описанными в настоящем изобретении. Если не указано иное, используют обычные методики масс-спектропии, NMR, HPLC.

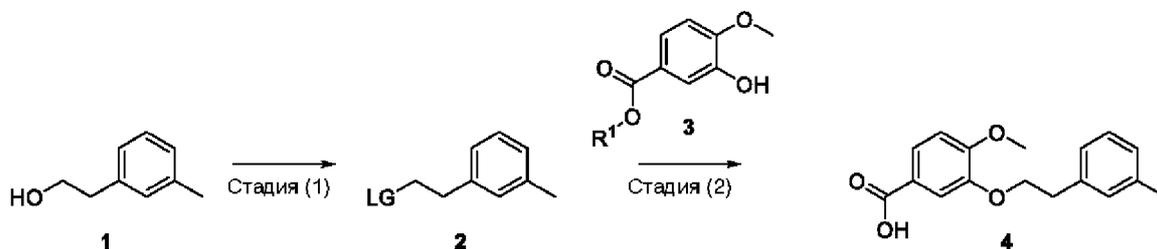
[00121] Соединения получают по стандартным методикам органической химии, таких как описанные, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Для синтетических превращений, описанных в настоящем изобретении, можно использовать альтернативные условия проведения реакции, такие как изменение растворителя, температуры реакции, время реакции, а также другие химические реагенты и другие условия проведения реакции.

[00122] В описанных реакциях может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп, например, гидроксигрупп или аминогрупп, если они желательны для конечного продукта, чтобы исключить нежелательное их участие в реакциях. Подробное описание методик, применимых для образования защитных групп и их удаления, приведено в Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки).

Синтез соединения I

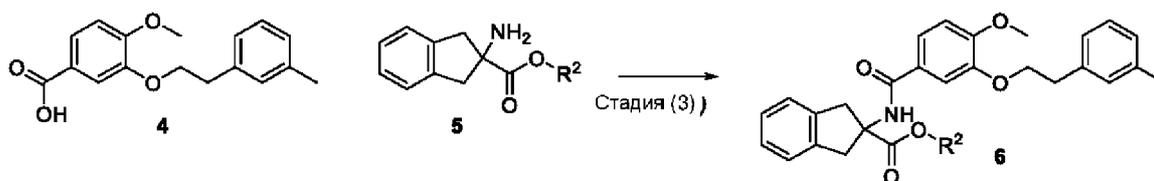
[00123] В настоящем изобретении раскрыты способы синтеза соединения I, описанные на схемах 1-3.

Схема 1: Получение соединения формулы 4



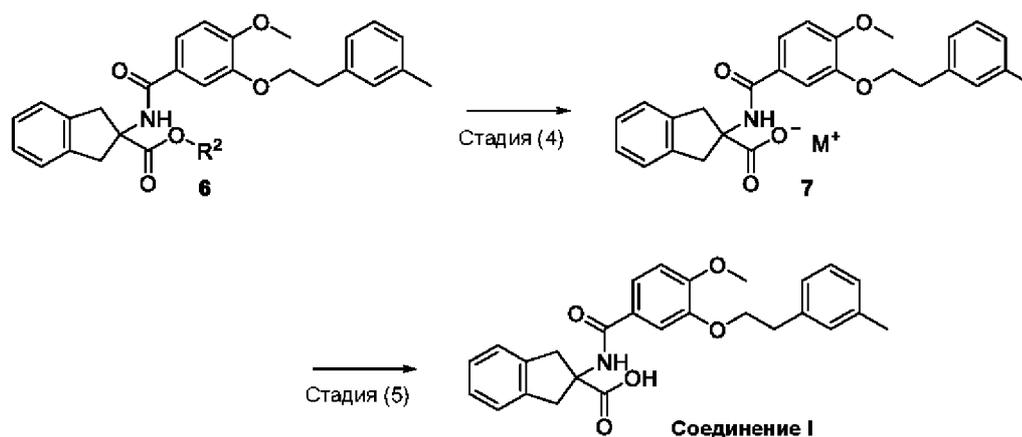
[00124] Вкратце, в некоторых вариантах осуществления первичную гидроксигруппу соединения формулы 1 превращают в отщепляющуюся группу и получают соединение формулы 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 2 вводят в реакцию с фенолом формулы 3, затем проводят омыление и получают соединение 4.

Схема 2: Получение соединения формулы 6



[00125] Вкратце, в некоторых вариантах осуществления кислотное соединение 4 вводят в реакцию образования амидной группы с соединением формулы 5 и получают соединение формулы 6.

Схема 3: Получение соединения I



[00126] Вкратце, соединение формулы 6 вводят в реакцию омыления с NaOH, KOH или LiOH и получают соль формулы 7. Соль формулы 7 подкисляют подходящей органической кислотой и получают соединение I.

[00127] Как раскрыто в настоящем изобретении, переменные на схеме 3 определяют следующим образом: LG означает подходящую отщепляющуюся группу; R^1 означает C_1 - C_{20} алкил, C_1 - C_{20} алкенил, C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_{10} циклоалкенил; R^2 означает C_1 - C_{20} алкил, C_1 - C_{20} алкенил, C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_{10} циклоалкенил; и M^+ означает Na^+ , K^+ или Li^+ .

[00128] В некоторых вариантах осуществления LG означает галоген, сульфат или сульфат. В некоторых вариантах осуществления LG означает Cl, Br, I, мезилат, тозилат или трифлат. В некоторых вариантах осуществления LG означает Cl, Br, I, -OTf, -OTs или -OMs. В некоторых вариантах осуществления LG означает галоген. В некоторых вариантах осуществления LG означает Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления LG означает Br или I. В некоторых вариантах осуществления LG означает сульфат. В некоторых вариантах осуществления LG означает мезилат, тозилат или трифлат. В некоторых вариантах осуществления LG означает -OTf, -OTs или -OMs. В некоторых вариантах осуществления LG означает -OMs.

[00129] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает C_1 - C_{10} алкил, C_1 - C_{10} алкенил, C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_{10} циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает C_1 - C_{20} алкил или C_1 - C_{20} алкенил. В некоторых вариантах

осуществления R^1 означает C_1-C_{10} алкил или C_1-C_{10} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изоамил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, терпенил, борнил, аллил, линалил или геранил. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изоамил, пентил или гексил. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает метил.

[00130] В некоторых вариантах осуществления R^2 означает C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкенил, C_3-C_{10} циклоалкил или C_3-C_{10} циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает C_1-C_{20} алкил или C_1-C_{20} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает C_1-C_{10} алкил или C_1-C_{10} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изоамил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, терпенил, борнил, аллил, линалил или геранил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изоамил, пентил или гексил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает метил.

[00131] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 7 не выделяют между стадиями реакции 4 и 5. В некоторых вариантах осуществления стадии 4 и 5 проводят в одном реакционном сосуде. В некоторых вариантах осуществления соединение I кристаллизуют из реакционной смеси и получают кристаллическую форму 1 соединения I.

Стадия 1: Синтез соединения формулы 2

[00132] В некоторых вариантах осуществления гидроксигруппу -ОН соединения формулы 1 превращают в отщепляющуюся группу и получают соединение формулы 2 путем обработки подходящим реагентом в подходящем растворителе.

[00133] В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является галогенирующий реагент, сульфонизирующий реагент или сульфонилхлорид.

[00134] В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является галогенирующий реагент. В таких вариантах осуществления LG означает галоген. В некоторых вариантах осуществления LG означает Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления LG означает Br или I. В некоторых вариантах осуществления LG означает Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления LG означает Br. В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является $SOCl_2$, PBr_3 или PCl_3 и т. п. В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является PBr_3 .

[00135] В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является сульфонизирующий реагент. В таких вариантах осуществления LG означает сульфат.

[00136] В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является

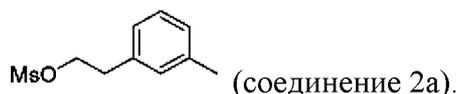
сульфонилхлорид. В таких вариантах осуществления LG означает сульфонат. В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является тозилхлорид, мезилхлорид или трифлилхлорид и т. п. В таких вариантах осуществления LG означает тозилат, мезилат или трифлат соответственно и т. п. В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является мезилхлорид. В таких вариантах осуществления LG означает мезилат.

[00137] В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является ацетонитрил, диметилформамид, диэтиловый эфир, этанол, тетрагидрофуран, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, толуол, вода или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является толуол.

[00138] В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при низкой температуре. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при температуре ниже температуры окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при температуре, равной от примерно 0°C до примерно 20°C. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят примерно при 5°C.

[00139] В некоторых вариантах осуществления стадия 1 дополнительно включает подходящее основание. В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием является пиридин, N-метилморфолин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, вторбутиламин, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и т. п. В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием является триэтиламин.

[00140] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 2 представляет собой соединение 2a:



Стадия 2: Синтез соединения формулы 4

[00141] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 2 вводят в реакцию с подходящим основанием и соединением формулы 3 в подходящем растворителе (стадия 2a), затем проводят омыление (стадия 2b) и получают соединение формулы 4.

[00142] В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием для стадии 2a является амин. В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием является третичный амин. В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием является триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин, 1,8-диазабициклоундец-7-ен (DBU) и т. п. В других вариантах осуществления подходящим основанием является неорганическое основание. В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием является NaHCO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_3PO_4 , K_3PO_4 , CsF и т. п. В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием является K_2CO_3 .

[00143] В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является ацетонитрил, диметилформамид, диэтиловый эфир, этанол, тетрагидрофуран, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, толуол, вода или их комбинация. В некоторых

вариантах осуществления подходящим растворителем является этанол.

[00144] В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии 2a проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при температуре кипения реакционной смеси. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при температуре кипения используемого растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворителем является этанол и реакцию проводят примерно при 78-80°C. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при температуре ниже температуры кипения используемого растворителя. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при температуре, равной примерно 60°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят примерно при 65°C.

[00145] В некоторых вариантах осуществления стадия 2a дополнительно включает межфазный катализатор. В некоторых вариантах осуществления межфазным катализатором является тетрабутиламмонийбромид, бензилтриэтиламмонийхлорид, метилтрикаприламмонийхлорид, метилтрибутиламмонийхлорид или метилтриоктиламмонийхлорид. В некоторых вариантах осуществления стадия 2a дополнительно включает тетрабутиламмонийбромид.

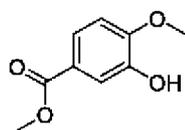
[00146] В некоторых вариантах осуществления омыление на стадии 2b проводят гидроксидным реагентом. В некоторых вариантах осуществления гидроксидный реагент добавляют прямо к реакционной смеси стадии 2a.

[00147] В некоторых вариантах осуществления гидроксидным реагентом является NaOH, KOH или LiOH. В некоторых вариантах осуществления гидроксидным реагентом является NaOH или KOH. В некоторых вариантах осуществления гидроксидным реагентом является KOH. В некоторых вариантах осуществления гидроксидный реагент на стадии 2b используют в виде водного раствора. В некоторых вариантах осуществления гидроксидный реагент представляет собой обладающий концентрацией примерно 0,1 М, примерно 0,5 М, примерно 1,0 М, примерно 2,0 М, примерно 5,0 М, примерно 10 М или концентрированный водный раствор гидроксида калия. В некоторых вариантах осуществления гидроксидный реагент представляет собой обладающий концентрацией примерно 45% водный раствор гидроксида калия.

[00148] В некоторых вариантах осуществления омыление на стадии 2b проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления омыление проводят при температуре, равной от примерно 60°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления омыление проводят примерно при 65°C.

[00149] В некоторых вариантах осуществления реакционную смесь подкисляют и получают соединение 4.

[00150] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 3 представляет собой соединение 3a:



(соединение 3a).

Стадия 3: Синтез соединения формулы 6

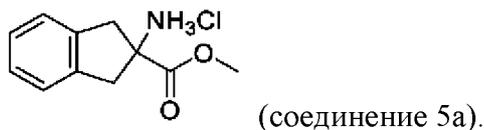
[00151] В некоторых вариантах осуществления кислое соединение 4 вводят в реакцию с амином соединения формулы 5 и получают амид формулы 6 при условиях образования амидной связи.

[00152] В некоторых вариантах осуществления образование амида проводят с подходящим реагентом, подходящим основанием и в подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является VOF , RuVOF , HATU , HBTU , пивалоилхлорид и т. п. В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием является N -метилморфолин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, втор-бутиламин, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и т. п. В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является ацетонитрил, диметилформамид, диэтиловый эфир, этанол, тетрагидрофуран, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, толуол или их комбинация.

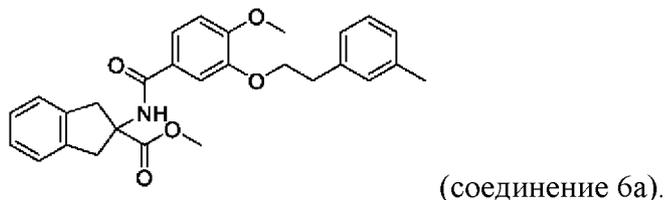
[00153] В других вариантах осуществления кислоты соединения 4 превращают в хлорангидрид кислоты подходящим реагентом в подходящем растворителе до реакции с соединением формулы 5. В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является PCl_5 , PCl_3 , SOCl_2 , оксалилхлорид ($\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$), фосген (COCl_2), трифосген ($\text{C}_3\text{O}_3\text{Cl}_6$) и т. п. В некоторых вариантах осуществления подходящим реагентом является SOCl_2 . В некоторых вариантах осуществления реакция дополнительно включает использование N -метилпирролидона (NMP), диметилформамида (DMF), (хлорметил)диметиламмонийхлорида (реагент Вильсмейера) или аналоги реагента Вильсмейера. В некоторых вариантах осуществления реакция дополнительно включает использование N -метилпирролидона (NMP). В некоторых таких вариантах осуществления NMP используют в каталитическом количестве, например, менее 0,2, менее 0,1 или менее 0,05 экв. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит примерно 0,05 экв. NMP. В некоторых вариантах осуществления реакцию образования амидной связи проводят с хлорангидридом кислоты, подходящим основанием и в подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием является N -метилморфолин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, втор-бутиламин, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и т. п. В некоторых вариантах осуществления подходящим основанием является триэтиламин. В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является ацетонитрил, диметилформамид, диэтиловый эфир, этанол, тетрагидрофуран, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, толуол или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является толуол.

[00154] В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии 3 проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии 3 проводят при температуре, равной от примерно 50°C до примерно 60°C . В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии 3 проводят при температуре окружающей среды.

[00155] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 5 является гидрохлоридом метил-2-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (соединение 5a):



[00156] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 6, представляет собой соединение 6a:



Стадия 4: Синтез соединения формулы 7 (омыление)

[00157] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы 6 вводят в реакцию омыления и получают соединение формулы 7. В некоторых вариантах осуществления омыление проводят путем взаимодействия соединения формулы 6 с гидроксидным реагентом формулы M-OH в подходящем растворителе и получают соединение формулы 7.

[00158] В некоторых вариантах осуществления гидроксидным реагентом является NaOH, KOH или LiOH. В некоторых вариантах осуществления гидроксидным реагентом является NaOH или KOH. В некоторых вариантах осуществления гидроксидным реагентом является NaOH; и M⁺ означает Na⁺. В некоторых вариантах осуществления гидроксидный реагент используют в виде водного раствора. В некоторых вариантах осуществления гидроксидный реагент представляет собой обладающий концентрацией примерно 0,1 М, примерно 0,5 М, примерно 1,0 М, примерно 2,0 М, примерно 5,0 М, примерно 10 М или концентрированный водный раствор гидроксида натрия. В некоторых вариантах осуществления гидроксидный реагент представляет собой обладающий концентрацией примерно 1,0 М водный раствор гидроксида натрия.

[00159] В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем для реакции омыления является тетрагидрофуран, метанол, этанол, этиленгликоль, ацетонитрил, вода или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является смесь метанола и воды.

[00160] В некоторых вариантах осуществления стадию омыления проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления стадию омыления проводят при температуре, равной от примерно 50°C до примерно 70°C. В некоторых вариантах осуществления стадию омыления проводят при температуре, равной примерно 60°C.

[00161] В некоторых вариантах осуществления стадию омыления проводят в течение не менее 1 ч, не менее 2 ч, не менее 3 ч или более. В некоторых вариантах осуществления стадию омыления проводят в течение примерно 1 ч, примерно 2 ч или

примерно 3 ч. В некоторых вариантах осуществления стадию омыления проводят в течение примерно 3 ч.

[00162] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 7, представляет собой соединение 7a:



(соединение 7a).

[00163] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 7 не выделяют до стадии 5. В некоторых таких вариантах осуществления стадии 4 и 5 проводят в одном реакционном сосуде. В некоторых таких вариантах осуществления реакцию смесь стадии 4 охлаждают до комнатной температуры до перехода к стадии 5. В некоторых таких вариантах осуществления реакцию смесь стадии 4 охлаждают до комнатной температуры до прибавления органической кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления реакцию смесь стадии 4 охлаждают до 20°C до прибавления органической кислоты.

Стадия 5: Синтез соединения (подкисление)

[00164] В некоторых вариантах осуществления соль формулы 7 вводят в реакцию подкисления и получают свободную кислоту соединения I. В некоторых вариантах осуществления подкисление проводят путем взаимодействия соединения формулы 7 с подходящей кислотой в подходящем растворителе с получением соединения I. В некоторых вариантах осуществления подкисление проводят путем взаимодействия соединения формулы 7 с подходящей органической кислотой в подходящем растворителе с получением соединения I.

[00165] В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем для реакции подкисления является тетрагидрофуран, метанол, этанол, этиленгликоль, ацетонитрил, вода или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является смесь метанола и воды. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 7 не выделяют из реакции омыления и реакцию подкисления проводят в том же сосуде и в том же растворителе, как реакцию омыления.

[00166] В некоторых вариантах осуществления подкисление проводят подходящей органической кислотой. В некоторых вариантах осуществления подходящей органической кислотой является 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, 4-аминосалициловая кислота, уксусная кислота, адипиновая кислота, аскорбиновая кислота (L), аспарагиновая кислота (L), бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорная кислота (+), камфор-10-сульфоновая кислота (+), каприновая кислота (декановая кислота), капроновая кислота (гексановая кислота), каприловая кислота (октановая кислота), угольная кислота, коричная кислота, лимонная

кислота, цикламинная кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, слизевая кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота (D), глюконовая кислота (D), глюкуроновая кислота (D), глютаминовая кислота, глутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомаляновая кислота, молочная кислота (DL), лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота (- L), малоновая кислота, миндальная кислота (DL), метансульфоновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памоевая кислота, фосфорная кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота (- L), салициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота (+ L), тиоциановая кислота, толуолсульфоновая кислота (p-) или ундециленовая кислота. В некоторых вариантах осуществления подходящей органической кислотой является молочная кислота, уксусная кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, винная кислота. В некоторых вариантах осуществления подходящей органической кислотой является лимонная кислота. В некоторых вариантах осуществления подходящую органическую кислоту используют в виде водного раствора. В некоторых вариантах осуществления подходящая органическая кислота представляет собой обладающий концентрацией примерно 0,1 М, примерно 0,5 М, примерно 1,0 М, примерно 1,5 М или примерно 2,0 М водный раствор лимонной кислоты. В некоторых вариантах осуществления подходящая органическая кислота представляет собой обладающий концентрацией примерно 1,0 М водный раствор лимонной кислоты.

[00167] В некоторых вариантах осуществления рН раствора после добавления подходящей органической кислоты равен от примерно 6 до примерно 9. В некоторых вариантах осуществления рН раствора после добавления подходящей органической кислоты равен от примерно 7 до примерно 8. В некоторых вариантах осуществления рН раствора после добавления подходящей органической кислоты равен примерно 7,0, примерно 7,1, примерно 7,2, примерно 7,3, примерно 7,4, примерно 7,5, примерно 7,6, примерно 7,7, примерно 7,8, примерно 7,9 или примерно 8. В некоторых вариантах осуществления рН раствора после добавления подходящей органической кислоты равен примерно 7,5.

Кристаллизация

[00168] В некоторых вариантах осуществления соединение I выделяют и перекристаллизовывают.

[00169] В некоторых вариантах осуществления соединение I кристаллизуют прямо из реакционной смеси.

[00170] В некоторых вариантах осуществления реакционную смесь охлаждают для облегчения кристаллизации. В некоторых вариантах осуществления реакционную смесь охлаждают до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C. В некоторых вариантах осуществления реакционную смесь охлаждают примерно до 10°C. В некоторых вариантах

осуществления реакцию смесь охлаждают быстро. В других вариантах осуществления реакцию смесь охлаждают медленно. В некоторых вариантах осуществления реакцию смесь охлаждают в течение примерно 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч или более. В некоторых вариантах осуществления охлажденную смесь поддерживают при низкой температуре в течение примерно 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч или более.

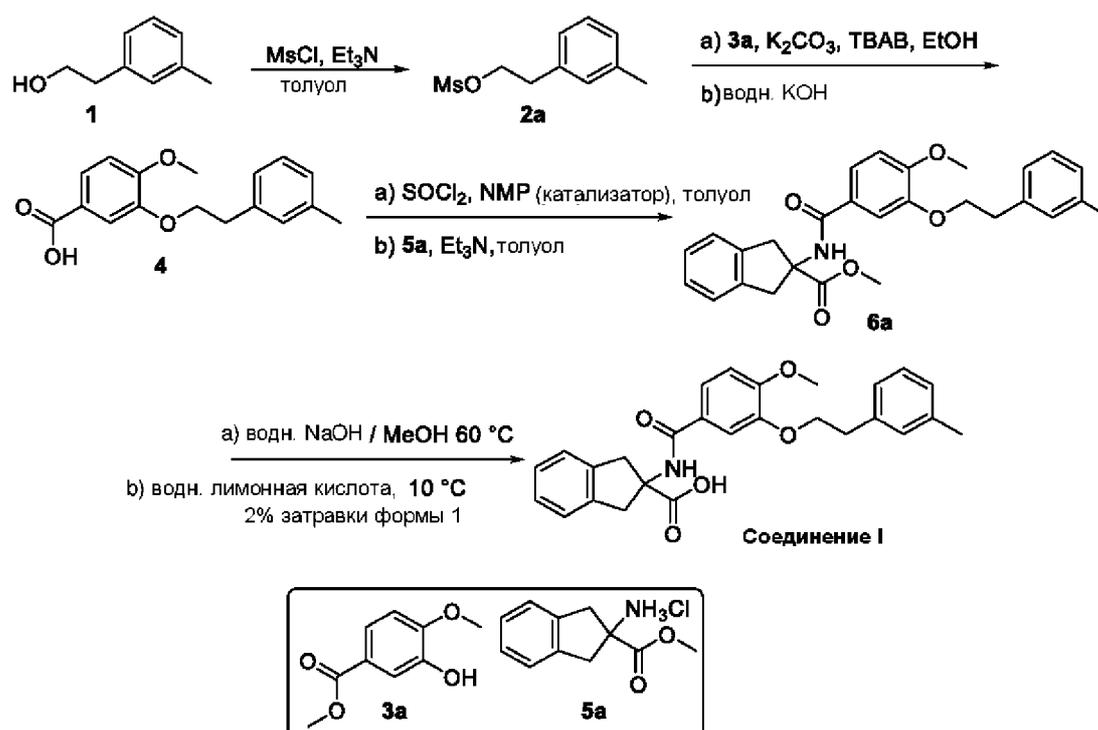
[00171] В некоторых вариантах осуществления реакцию смесь охлаждают до температуры от 20°C до 10°C в течение примерно 3 ч. В некоторых таких вариантах осуществления реакцию смесь поддерживают примерно при 0°C в течение примерно 1 ч.

[00172] В некоторых вариантах осуществления в реакцию смесь вносят затравку чистой кристаллической формы 1 до охлаждения для облегчения кристаллизации. В некоторых таких вариантах осуществления в реакцию смесь вносят примерно 1% мас./мас., примерно 2% мас./мас., примерно 3% мас./мас., примерно 4% мас./мас. или примерно 5% мас./мас. затравки чистой кристаллической формы 1. В некоторых таких вариантах осуществления в реакцию смесь вносят примерно 2% мас./мас. затравки чистой кристаллической формы 1.

[00173] В некоторых вариантах осуществления соединение I выделяют в виде кристаллической формы 1. В некоторых вариантах осуществления выделяемое соединение I выделяют в виде кристаллической формы 1 и не обнаруживаются данные о других формах.

[00174] В некоторых вариантах осуществления соединение I синтезируют, как представлено на схеме 4.

Схема 4: Получение соединения I

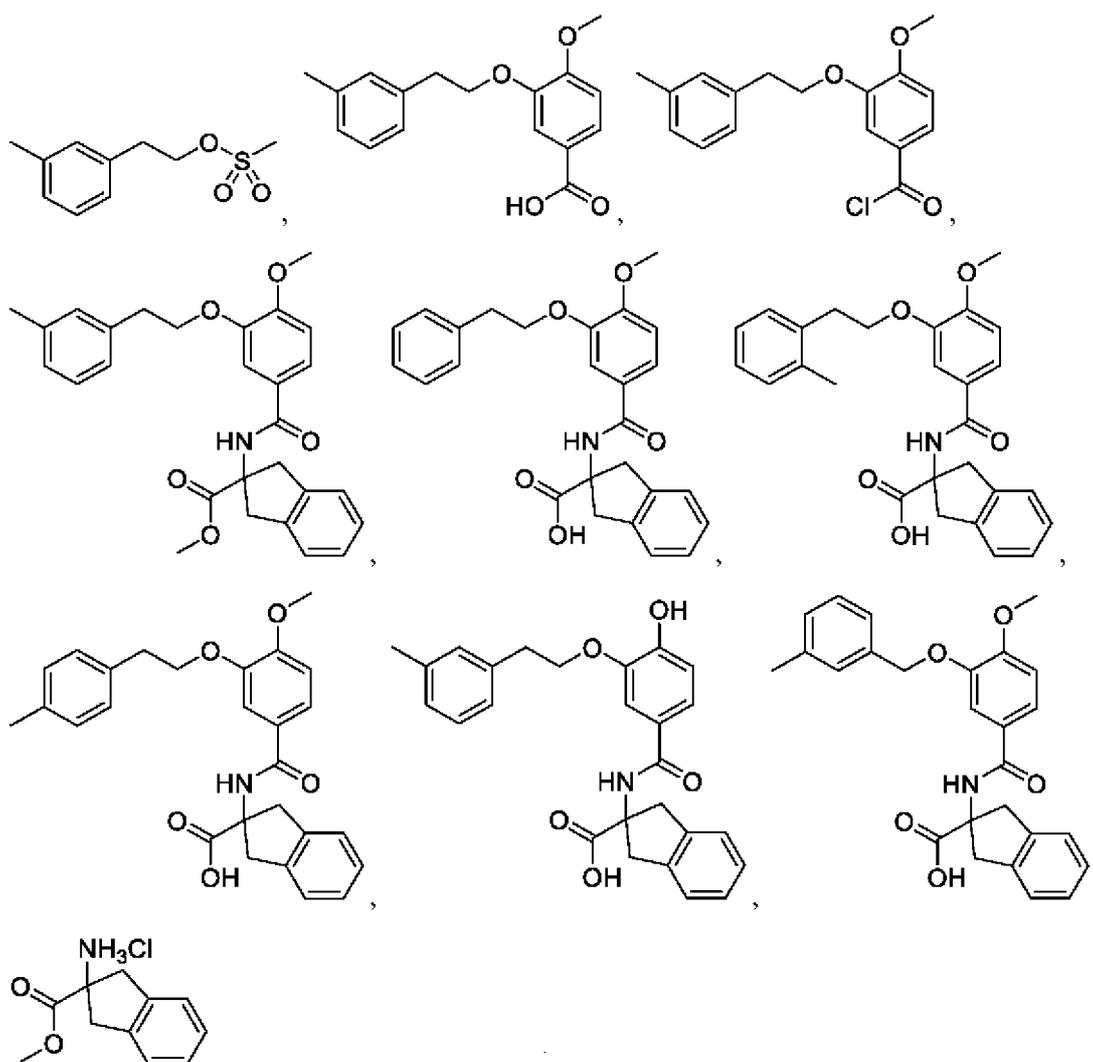


[00175] Вкратце, в некоторых вариантах осуществления соединения формулы I обрабатывают с помощью $MsCl$ и подходящим основанием (например, Et_3N) и получают соединение 2a. В некоторых вариантах осуществления соединения 2a вводят в реакцию с соединением 3a, затем проводят омыление и получают соединение 4. В некоторых вариантах осуществления кислое соединение 4 вводят в реакцию образования амидной связи с соединением 5a и получают соединение 6a. В некоторых вариантах осуществления соединения 6a вводят в реакцию омыления с подходящим гидроксидным реагентом (например, $NaOH$, KOH или $LiOH$); и полученную соль подкисляют подходящей органической кислотой и получают соединение I. В некоторых вариантах осуществления соединения I кристаллизуют, как описано в настоящем изобретении.

[00176] В некоторых вариантах осуществления соединения и твердофазные формы, описанные в настоящем изобретении, синтезируют, как представлено в примерах.

[00177] В настоящем изобретении описано соединение 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновая кислота (соединение I), в основном не содержащее примеси. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция в основном не содержит примеси в соединении I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит менее примерно 1% мас./мас. примесей в соединении I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит менее примерно 1% мас./мас., менее примерно 0,75% мас./мас., менее примерно 0,50% мас./мас., менее примерно 0,25% мас./мас., менее примерно 0,20% мас./мас., менее примерно 0,15% мас./мас., менее примерно 0,10% мас./мас. или менее примерно 0,05% мас./мас. примесей в соединении I. В некоторых вариантах осуществления количество примесей в соединении I не регистрируется. В некоторых вариантах осуществления количество примесей в соединении I не регистрируется с помощью NMR, HPLC и т. п.

[00178] В некоторых вариантах осуществления примеси в соединении I включают один или большее количество продуктов разложения соединения I. В некоторых вариантах осуществления примеси в соединении I включают один или большее количество промежуточных продуктов, использовавшихся при синтезе соединения I. В некоторых вариантах осуществления примеси в соединении I выбраны из группы, состоящей из следующих:



или

их комбинация.

[00179] "Фармацевтически приемлемый" при использовании в настоящем изобретении означает вещество, такое как носитель или разбавитель, который не ухудшает биологическую активность или характеристики соединения и относительно не токсичен, т. е. вещество вводят индивидууму без проявления нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любыми компонентами композиции, в которой оно содержится.

[00180] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает форму терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах осуществления, анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно лучше растворяются и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соке, чем неионные частицы и поэтому применимы в твердых

дозированных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто зависит от pH, возможно селективное растворение в одной или другой части пищеварительного тракта и эту возможность можно регулировать в качестве одного аспекта отложенного и замедленного высвобождения. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

[00181] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли соединения I получают по реакции соединения I с основанием. В некоторых вариантах осуществления основанием является неорганическое основание. В таких случаях кислый протон соединения I заменяется на ион металла, например, лития, натрия, калия, магния или кальция. Приемлемые неорганические основания, применимые для получения солей с соединением I, включают, но не ограничиваются только ими, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т. п. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, получают в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли или магниевой соли. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, используют натриевую соль соединения I.

[00182] Следует понимать, что указание на фармацевтически приемлемую соль включает указание на формы присоединения с растворителем. В некоторых вариантах осуществления сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и образуются во время процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкогольаты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем изобретении, обычно получают или образуют во время проведения способов, описанных в настоящем изобретении. Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

[00183] Терапевтические средства, которые вводят млекопитающим, таким люди, следует получать в соответствии со следующими нормативными руководствами. Такие установленные правительственные руководства называют Надлежащей производственной практикой (Good Manufacturing Practice (GMP)). В руководствах GMP указаны приемлемые уровни загрязнения активных терапевтических средств, такие как, например, количество остаточного растворителя в конечном продукте. Предпочтительными растворителями являются те, которые являются подходящими для применения на установках, соответствующих требованиям GMP, и согласуются с промышленными нормами безопасности. Категории растворителей определены, например, в International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005).

[00184] Растворители разделяются на три класса. Растворители класса 1 являются токсичными и их не следует использовать. Растворители класса 2 являются растворителями

с ограниченным использованием во время приготовления терапевтического средства. Растворители класса 3 являются растворителями с низким потенциалом токсичности и низкой опасностью для здоровья человека. Данные для растворителей класса 3 показывают, что они менее токсичны при исследованиях острой токсичности и кратковременных исследованиях не токсичны по данным исследований генотоксичности.

[00185] Растворители класса 1, которые не следует использовать, включают: бензол; тетрагидрофуран; 1,2-дихлорэтан; 1,1-дихлорэтан; и 1,1,1-трихлорэтан.

[00186] Примерами растворителей класса 3 являются: ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N, N-диметилацетамид, N, N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпирролидин, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетралин, толуол, 1,1,2-трихлорэтан и ксилол.

[00187] Растворители класса 3, обладающие низкой токсичностью, включают следующие: уксусная кислота, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, трет-бутилметилэфир (МТБЕ), кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиная кислота, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран.

[00188] Остаточные растворители в активных фармацевтических ингредиентах (APIs) вносятся при получении API. В некоторых случаях растворители не полностью удаляются с помощью действующих методик изготовления. Выбор подходящего растворителя для синтеза APIs может повысить выход или определить характеристики, такие как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Поэтому растворитель является критически важным параметром в методике синтеза.

[00189] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение I, включают органический растворитель (растворители). В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение I, включают остаточное количество органического растворителя (растворителей). В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение I, содержат остаточное количество растворителя класса 3. В некоторых вариантах осуществления растворитель класса 3 выбран из группы, состоящей из следующих: уксусная кислота, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, трет-бутилметилэфир, кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиная кислота, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель класса 3 выбран из группы, состоящей из следующих: этилацетат, изопропилацетат, трет-бутилметилэфир, гептан, изопропанол и этанол.

[00190] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие

соединение I, содержат регистрируемое количество органического растворителя. В некоторых вариантах осуществления органическим растворителем является растворитель класса 3.

[00191] Другими вариантами осуществления являются композиции, содержащие соединение I, где композиция содержит регистрируемое количество растворителя, которое составляет менее примерно 1%, где растворитель выбран из группы, состоящей из следующих: ацетон, 1,2-диметоксиэтан, ацетонитрил, этилацетат, тетрагидрофуран, метанол, этанол, гептан и 2-пропанол. Другим вариантом осуществления являются композиции, содержащие соединение I, где композиция содержит регистрируемое количество растворителя, которое составляет менее примерно 5000 част./млн. Еще одним вариантом осуществления являются композиции, содержащие соединение I, где регистрируемое количество растворителя составляет менее примерно 5000 част./млн, менее примерно 4000 част./млн, менее примерно 3000 част./млн, менее примерно 2000 част./млн, менее примерно 1000 част./млн, менее примерно 500 част./млн или менее примерно 100 част./млн.

[00192] Способы и препараты, описанные в настоящем изобретении, включают использование N-оксидов (если это целесообразно) или фармацевтически приемлемых солей соединений, обладающих структурой, раскрытой в настоящем изобретении, а также активных метаболитов этих соединений, обладающих таким же типом активности.

[00193] В некоторых вариантах осуществления центры в органических радикалах (например, алкильные группы, ароматические кольца) соединений, раскрытых в настоящем изобретении, подвержены разным метаболическим реакциям. Включение подходящих заместителей в органические радикалы уменьшит, сведет к минимуму или устранил этот метаболический путь. В предпочтительных вариантах осуществления заместителем, подходящим для уменьшения или устранения подверженности ароматического кольца метаболическим реакциям, является, только в качестве примера, галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

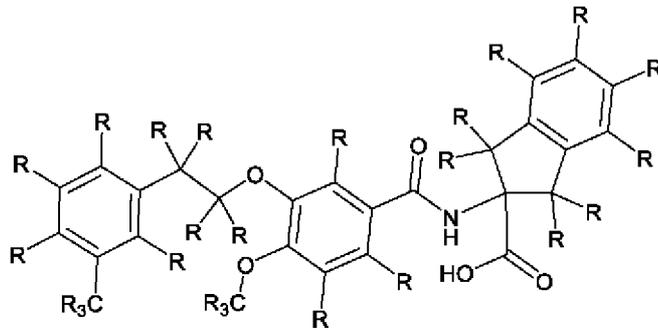
[00194] В другом варианте осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, метят изотопом (например, радиоактивным изотопом) или другими средствами, включая, но не ограничиваясь только ими, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемиллюминесцентных меток.

[00195] Соединения, описанные в настоящем изобретении, включают изотопно меченые соединения, которые идентичны указанным в разных формулах и структурах, приведенных в настоящем изобретении, но в которых один или большее количество атомов заменены на атом, обладающий атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые можно включать с соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, углерода, азота, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{32}P и ^{33}P . В одном

объекте изотопно меченые соединения, описанные в настоящем изобретении, например, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , применимы в лекарственных средствах и/или для анализа распределения субстрата в тканях. В одном объекте замещение изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такой как, например, увеличение времени полувыведения *in vivo* или изменение путей метаболизма для уменьшения содержания нежелательных метаболитов или уменьшение необходимых доз.

[00196] В некоторых вариантах осуществления один или большее количество атомов водорода в соединении I заменены на дейтерий. В некоторых вариантах осуществления замещение дейтерием обеспечивает некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такой как, например, увеличение времени полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимых доз.

[00197] В одном объекте описано соединение следующей структуры:



где,

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород или дейтерий,

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00198] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, содержат один или большее количество стереоцентров и каждый стереоцентр независимо находится в R или S конфигурации. Например, в некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, находится в R конфигурации, когда содержится один стереоцентр. В других вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, находится в S конфигурации, когда содержится один стереоцентр. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, находится в RR конфигурации, когда содержатся два стереоцентра. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, находится в RS конфигурации, когда содержатся два стереоцентра. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, находится в SS конфигурации, когда содержатся два стереоцентра. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем изобретении, находится в SR конфигурации, когда содержатся два стереоцентра.

[00199] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все диастереоизомерные, отдельные энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также подходящие их смеси. Соединения и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все цис, транс, син, анти, противоположащие (E) и находящиеся с одной стороны (Z) изомеры, а также подходящие их смеси.

[00200] Отдельные стереоизомеры при желании получают по методикам, таким как, стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров на хиральных хроматографических колонках, или разделение диастереоизомеров на нехиральных или хиральных хроматографических колонках или путем кристаллизации и перекристаллизации из надлежащего растворителя или смеси растворителей. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, получают в виде отдельных стереоизомеров по реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделяют диастереоизомеры и выделяют оптически чистые отдельные энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления выделение отдельных энантиомеров соединений, раскрытых в настоящем изобретении, проводят с использованием ковалентных диастереоизомерных производных соединений, описанных в настоящем изобретении. В другом варианте осуществления диастереоизомеры соединений, раскрытых в настоящем изобретении, разделяют по методикам разделения, основанных на различии растворимости. В других вариантах осуществления разделение стереоизомеров соединений, раскрытых в настоящем изобретении, проводят с помощью хроматографии или путем образования диастереоизомерных солей и разделяют путем перекристаллизации или хроматографии, или любой их комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. В некоторых вариантах осуществления стереоизомеры получают с помощью стереоселективного синтеза.

[00201] Выделение отдельных энантиомеров из рацемической смеси можно провести путем использования хиральной надкритической жидкостной хроматографии (SFC) или хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). В некоторых вариантах осуществления энантиомеры, описанные в настоящем изобретении, отделяют друг от друга путем использования хиральной SFC или хиральной HPLC. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, которые включают один или большее количество хиральных центров (например, соединения, раскрытые в настоящем изобретении, которые включают фрагмент транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил), разделяют на отдельные энантиомеры с использованием хиральной SFC или хиральной HPLC. Существует множество условий и подходящие колонки.

[00202] В колонках, применяющихся для разделения с помощью хиральной SFC, используют полисахаридные хиральные стационарные фазы (CSPs) Daicel. В некоторых вариантах осуществления для анализа с помощью SFC можно использовать аналитические

колонки CHIRALPAK и CHIRALCEL HPLC с иммобилизованными и нанесенными покрытиями Daicel.

[00203] В некоторых вариантах осуществления скрининг для оценки применимости колонки SFC проводят с использованием четырех основных иммобилизованных фаз (CHIRALPAK IA, IB, IC и ID) и четырех основных колонок с покрытием (CHIRALPAK AD и AS и CHIRALCEL OD и OJ) с переменными концентрациями органического модификатора. Имеется множество фаз для колонок включая, но не ограничиваясь только ими, хлорированные фазы OD и OJ, OX и OZ и набор комплементарных фаз CHIRALCEL на основе целлюлозы, включая OA, OB, OC, OF, OG и OK.

[00204] Неограничивающие примеры хиральных селекторов, которые предполагается использовать для разделения энантиомеров, включают трис-(3,5-диметилфенилкарбамат) амилозы, трис-(3,5-диметилфенилкарбамат) целлюлозы, трис-(3,5-дихлорфенилкарбамат) целлюлозы, трис-(3-хлорфенилкарбамат) амилозы, трис-(3,5-дихлорфенилкарбамат) амилозы, трис-(3-хлор,4-метилфенилкарбамат) амилозы, трис-((S)-альфа-метилбензилкарбамат) амилозы, трис-(5-хлор-2-метилфенилкарбамат) амилозы, трис-(4-метилбензоат) целлюлозы, трис-(4-хлор-3-метилфенилкарбамат) целлюлозы и трис-(3-хлор-4-метилфенилкарбамат) целлюлозы.

[00205] Неограничивающие примеры хиральных колонок, которые предполагается использовать для разделения энантиомеров, включают CHIRALPAK IA SFC, CHIRALPAK AD-H SFC, CHIRALPAK IB SFC, CHIRALCEL OD-H SFC, CHIRALPAK IC SFC, CHIRALPAK ID SFC, CHIRALPAK IE SFC, CHIRALPAK IF SFC, CHIRALPAK AZ-H SFC, CHIRALPAK AS-H SFC, CHIRALPAK AY-H SFC, CHIRALCEL OJ-H SFC, CHIRALCEL OX-H SFC и CHIRALCEL OZ-H SFC.

[00206] В дополнительных или других вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем изобретении, подвергаются метаболизму при введении в нуждающийся в них организм с образованием метаболита, который затем используется для обеспечения желательного эффекта, включая желательный терапевтический эффект.

[00207] "Метаболит" соединения, раскрытого в настоящем изобретении, является производным этого соединения, которое образуется, когда соединение подвергается метаболизму. Термин "активный метаболит" означает биологически активное производное соединения, которое образуется, когда соединение подвергается метаболизму. Термин "метаболизм" при использовании в настоящем изобретении означает набор процессов (включая, но не ограничиваясь только ими, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), с помощью которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут приводить к конкретным изменениям структуры соединения. Например, цитохром P450 катализирует множество реакций окисления и восстановления, а уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты к ароматическим спиртам, алифатическим спиртам, карбоновым кислотам, аминам и свободным сульфгидрильным группам. Метаболиты соединений, раскрытых в настоящем изобретении, необязательно идентифицируют путем

введения соединений хозяину и анализа образцов ткани хозяина или путем инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных соединений.

[00208] Если не указано иное, следующие термины, использованные в настоящей заявке, характеризуются приведенными ниже определениями. Использование термина "включая" а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включенный", не является ограничивающим. Названия разделов, использованные в настоящем изобретении, введены только для удобства и их не следует считать ограничивающими описанный объект.

[00209] Термин "галоген" или, альтернативно, "галогенид" означает фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления галогеном является фтор, хлор или бром.

[00210] Термин "связь" или "ординарная связь" означает химическую связь между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, считаются частью большей подструктуры. В одном объекте, если группой, описанной в настоящем изобретении, является связь, указанная группа отсутствует и таким образом может образоваться связь между оставшимися указанными группами.

[00211] Термин "фрагмент" означает конкретный сегмент или функциональную группу молекулы. Химические фрагменты часто являются химическими модулями, введенными в молекулы или присоединенными к молекуле.

[00212] Термин "приемлемый" применительно к препарату, композиции или ингредиенту при использовании в настоящем изобретении означает не оказывающий стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья подвергающегося лечению субъекта.

[00213] Термин "модулирование" при использовании в настоящем изобретении означает прямое или косвенное взаимодействие с мишенью, изменяющее активность мишени, включая, только в качестве примера, увеличение активности мишени, подавление активности мишени, ограничение активности мишени или расширение активности мишени.

[00214] Термин "модулятор" при использовании в настоящем изобретении означает молекулу, которая прямо или косвенно взаимодействует с мишенью. Взаимодействие включают, но не ограничиваются только ими, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, разрушителя или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления модулятором является агонист.

[00215] Термины "вводить", "введение" и т. п. при использовании в настоящем изобретении относятся к методикам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций к желательному центру биологического воздействия. Эти методики включают, но не ограничиваются только ими пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутривентральную, внутримышечную, внутрисосудистую или вливание), местное и ректальное введение. Специалистам в данной области техники известны методики введения, которые можно использовать с соединениями и в способах, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции,

описанные в настоящем изобретении, вводят перорально.

[00216] Термины "совместное введение" и т. п. при использовании в настоящем изобретении включают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту и включают режимы лечения, при которых средства вводят одним или разными путями введения или в один или разные моменты времени.

[00217] Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означают достаточное количество вводимого средства или соединения, которое некоторой степени облегчит один или большее количество симптомов заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению. Результат включает уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или любого другого изменения биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических целей означает количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем изобретении, необходимое для обеспечения клинически значимого ослабления симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в каждом отдельном случае необязательно определяют по таким методикам, как исследование с повышением дозы.

[00218] Термины "усиление" или "усиливать" при использовании в настоящем изобретении означает увеличение или пролонгирование активности или длительности желательного эффекта. Так, применительно к усилению воздействия терапевтических средств, термин "усиление" означает способность увеличивать или пролонгировать активность или длительность воздействия других терапевтических средств на систему. "Усиливающее воздействие эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество, достаточное для усиления воздействия другого терапевтического средства на желательную систему.

[00219] Термин "фармацевтическая комбинация" при использовании в настоящем изобретении означает продукт, который образуется при смешивании или объединении более одного активного ингредиента, и включает фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и совместное средство оба вводят пациенту одновременно в форме одного объекта или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и совместное средство, вводят пациенту в виде отдельных объектов одновременно, совместно или последовательно без указания конкретных промежутков времени, где такое введение обеспечивает эффективные содержания этих двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к смешанной терапии, например, к введению трех или большего количества активных ингредиентов.

[00220] Термины "изделие" и "набор" используются в качестве синонимов.

[00221] Термин "субъект" или "пациент" включает млекопитающих. Примеры

млекопитающих включают, но не ограничиваются только ими, любого представителя класса млекопитающих: людей, не являющихся людьми приматов, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, такие как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, такие как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т. п. В одном объекте млекопитающим является человек.

[00222] Термины "лечить" или "лечение" при использовании в настоящем изобретении включают ослабление, облегчение или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или патологического состояния, предупреждение появления дополнительных симптомов, подавление заболевания или патологического состояния, например, остановку развития заболевания или патологического состояния, облегчение протекания заболевания или патологического состояния, обеспечение регрессии заболевания или патологического состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или патологическим состоянием, или остановку проявления симптомов заболевания или патологического состояния, профилактическую и/или терапевтическую.

Фармацевтические композиции

[00223] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, готовят, как фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции готовят обычным образом с использованием одного или большего количества фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые используют фармацевтически. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Сводка фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении, приведена, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[00224] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, вводят по отдельности или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, инертными наполнителями или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем изобретении, можно провести по любой методике, которая обеспечивает доставку соединений на участок воздействия.

[00225] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, используют в виде отдельных объектов, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошкообразного вещества или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа

масло-в-воде или в виде жидкой эмульсии типа вода-в-масле. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент используют в виде болюса, электуария или пасты.

[00226] Фармацевтические композиции, которые можно использовать перорально включают таблетки, составные капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметизированные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки можно получить прессованием или формованием, необязательно с одним или большим количеством вспомогательных ингредиентов. Прессованные таблетки можно получить прессованием в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления на таблетки наносят покрытия или насечки и готовят так, чтобы обеспечить замедленное или регулируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все препараты для перорального введения должны содержать дозы, подходящие для такого введения. Составные капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавляют стабилизаторы. На ядра драже наносят подходящее покрытие. Для этого можно использовать концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В таблетки или покрытия драже можно добавить окрашивающие вещества или пигменты для идентификации или для характеристики комбинаций доз активных соединений.

[00227] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, подробно описанным выше, соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, могут включать другие агенты, обычные в данной области техники, зависящие от типа рассматриваемого препарата, например, препараты, подходящие для перорального введения, могут включать вкусовые агенты.

Методики введения и режимы лечения

[00228] В одном варианте осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемую соль, используют для приготовления лекарственных средств для лечения у млекопитающего заболеваний или патологических состояний, для которых благоприятно модулирование активности рецептора LPA₁. Способы лечения любого из заболеваний или патологических состояний, описанных в настоящем изобретении, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включает

введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах.

[00229] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение (соединения), описанное в настоящем изобретении, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или патологического состояния, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или патологического состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и протекания заболевания или патологического состояния, предшествующего лечению, состояния здоровья пациента, массы тела и ответа на лекарственные средства, и решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют по методикам, включая, но не ограничиваясь только ими, исследование с повышением дозы и/или клиническое исследование с использованием диапазона доз.

[00230] Количество данного средства, которое соответствует такому количеству, меняется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, характеристики (например, масса тела, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но все же определяется в зависимости от конкретных обстоятельств в данном случае, включая, например, конкретное вводимое средство, путь введения, патологическое состояние, подвергающееся лечению и субъект или хозяин, подвергающийся лечению.

[00231] Однако обычно дозы, используемые для нуждающегося в лечении взрослого человека, находятся в диапазоне 0,01 мг-2000 мг в сутки. В одном варианте осуществления желательную дозу обычно включают в одну дозу или в разделенные дозы, вводимые одновременно или через подходящие промежутки времени, например, в виде двух, трех, четырех или большего количества разделенных доз в сутки.

[00232] В одном варианте осуществления суточные дозы, подходящие для соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, в настоящем изобретении равны от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления суточная доза или количество активного ингредиента в дозированной форме меньше или больше входящих в диапазоны, указанные в настоящем изобретении, в зависимости от целого ряда переменных, относящихся к режиму лечения индивидуума. В различных вариантах осуществления суточные и разовые дозы меняются в зависимости от целого ряда переменных, включая, но не ограничиваясь только ими, активность используемого соединения, заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению, режима введения, требований конкретного субъекта, тяжести заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению и решения практикующего врача.

[00233] Для любого из указанных выше объектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли: (а) систематически вводят млекопитающему; и/или (б) перорально вводят млекопитающему.

[00234] В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, выбранной из числа следующих: примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг и примерно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят два раза в сутки.

Изделия и наборы

[00235] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыты изделия и наборы для применения в одном или большем количестве способов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления дополнительные компоненты набора включают носитель, упаковку или контейнер, который разделен на отделения для размещения одного или большего количества контейнеров, таких как флаконы, тубы и т. п., каждый из контейнеров содержит один из отдельных элементов, используемых в способе, описанном в настоящем изобретении. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, чашки, шприцы и пробирки. В одном варианте осуществления контейнеры изготовлены из разных материалов, таких как стекло или пластмасса.

[00236] Изделия, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат упаковочные материалы. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются только ими, бутылки, тубы, мешки, контейнеры и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного препарата и методики применения.

[00237] Например, контейнер(ы) содержит одно или большее количество соединений, описанных в настоящем изобретении. Такие наборы необязательно включают идентифицирующее описание или этикетку, или инструкции, относящиеся к применению в способах, описанных в настоящем изобретении.

[00238] Набор обычно включает этикетки, описывающие содержимое и/или инструкции по применению и листки-вкладыши с инструкциями по применению. Обычно также включен набор инструкций.

[00239] В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере или соединена с контейнером. В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере и на нее нанесены, сформованы или вытравлены на самом контейнере буквы, цифры или другие символы; этикетка соединена с контейнером, если он содержится в коробке или носителе, который также удерживает контейнер, например, в виде листка-вкладыша. В одном варианте осуществления этикетка используется для указания того, что содержимое следует использовать для конкретного терапевтического применения.

Этикетка также указывает направление использования содержащего, такого как в способах, описанных в настоящем изобретении.

ПРИМЕРЫ

[00240] Аббревиатуры:

ACN или MeCN: ацетонитрил;

DCM: дихлорметан;

DSC: дифференциальная сканирующая калориметрия;

DVS: динамическая сорбция паров;

Et: этил;

EtOAc: этилацетат;

EtOH: этанол;

FTIR: IR Фурье спектроскопия

HPLC: высокоэффективная жидкостная хроматография;

LC-MS или LCMS или LC/MS: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;

M: молярная концентрация;

MEK: метилэтилкетон;

Me: метил;

MeOH: метанол;

Me-THF или метил-THF: 2-метилтетрагидрофуран;

мин: минута;

NaOH: гидроксид натрия;

NMR: ядерный магнитный резонанс;

RH: относительная влажность;

rt или RT: комнатная температура;

SCXRD: рентгенография монокристалла;

ssNMR: твердофазный ядерный магнитный резонанс;

TGA: термогравиметрический анализ;

THF: тетрагидрофуран;

об.: объем, обычно использующийся в реакции объем или отношение объемов растворителей;

мас./мас.: отношение масс; и

XRPD: порошковая рентгенография.

[00241] Следующие примеры приведены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, приведенной в настоящем изобретении.

Пример 1: Получение 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I)

[00242] Получение соединения I описано ранее (см., WO 2009/135590, US 8362073, US 8445530, US 8802720, US 9328071, каждый из которых во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки).

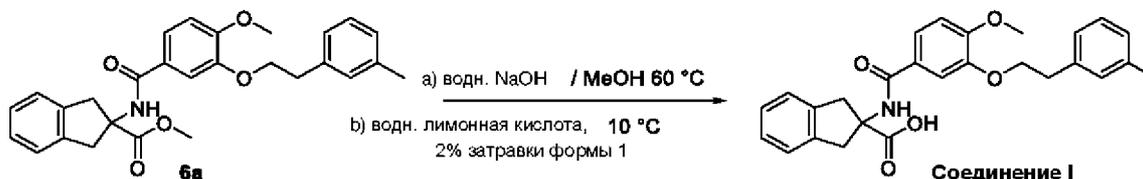
[00243] Описанные ранее методики получения соединения I давали форму 2.

Пример 1а: Получение 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I, форма 1)

[00244] Соединение I (форма 2) суспендировали в THF (использовали минимальное количество THF (5 об./мас.)) и перемешивали примерно при 22°C в течение от примерно 5 до примерно 7 дней. Сосуд или осадок на фильтре не промывали каким-либо другим растворителем. Получали соединение I (форма 1). Превращение формы 2 в форму 1 не происходило в течение примерно от 2 до 4 дней.

Пример 1а: Альтернативное получение 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I, форма 1)

[00245] Ниже описано альтернативное получение соединения I.



[00246] а) Омыление: Метил-2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат (6a, 10 г 22 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (164 мл, 1,64 об.) и при перемешивании нагревали при 50°C. Водный раствор NaOH (1 М, 26 мл, 1,21 экв.) при перемешивании добавляли к раствору в течение 30 мин, затем добавляли воду (3 мл, 0,3 об.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, затем LCMS указывала на завершение реакции 6a. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и фильтровали для удаления нерастворимого вещества. Значение pH полученного раствора равнялось 13,2.

[00247] б) Подкисление/кристаллизация: Раствор подкисляли с помощью 1 М лимонной кислоты (водный раствор) до pH 7,5. В раствор вносили затравку кристаллов формы 1 (2 мас.%), охлаждали при 10°C в течение 3 ч и выдерживали при 10°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали смесью 1:1 вода:метанол (2×5 об.), затем метанолом (2×5 об.). Твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40°C и получали соединение I (9,2 г 95%, форма 1 по данным XRPD).

Пример 2: Получение твердофазных форм - Выпаривание из растворителя при комнатной температуре

[00248] Соединение I растворяли в разных растворителях при комнатной температуре (примерно 25°C) и получали растворы соединения I с максимальной концентрацией, равной 10 мг/мл. Вводимым веществом в этих экспериментах являлась смесь полиморфных форм 1, 2 и 3.

[00249] Максимальная концентрация, использованная в этом наборе экспериментов, равнялась 10 мг/мл. Растворимость была наибольшей в THF при >10 мг/мл. Растворимость,

равную 4-6 мг/мл, наблюдали в ацетоне и МЕК, а в метаноле наблюдали растворимость, равную примерно 2-3 мг/мл. Растворимость оценивали равной менее 2 мг/мл для следующих: 1-бутанол, бутилацетат, гексан, этанол, этилацетат, изобутиловый спирт, 1-пентанол, изопропанол, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ и вода.

[00250] Если наблюдавшаяся растворимость была более 2 мг/мл, растворы фильтровали и выпаривали при 25°C для выделения твердого вещества.

[00251] Результаты определения кристаллической формы для каждого отдельного образца приведены в следующей таблице:

Растворитель	Форма (XRPD)
Ацетон	Форма 1
Метилэтилкетон (МЕК)	Форма 1
THF	Форма 1
Метанол	Форма 1+форма 2

[00252] В образцах, которые получали путем выпаривания из растворителей с полярностью от низкой до промежуточной (ацетон, МЕК, THF) обнаруживается наличие чистой формы 1. В образце, который получали из растворителя с более высокой полярностью (метанол), обнаруживается наличие обеих формы 1 и формы 2. Корреляция наличия формы 2 для растворителей с более высокой полярностью согласовалась с заключениями на основе других методик выделения.

[00253] Данные TGA для всех образцов указывают на равную менее 1% потерю массы вплоть до 200°C.

Ацетон: форма 1

[00254] Не наблюдали свидетельств о других полиморфах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает три эндотермы в диапазоне 190-220°C. Первая эндотерма, примерно при 192-197°C, приписана превращению формы 1. Вторая эндотерма согласуется с плавлением формы 3 с последующей перекристаллизацией и плавлением формы 2 (начало при 214°C).

Метилэтилкетон (МЕК): форма 1

[00255] Не наблюдали свидетельств о других полиморфах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает начало эндотермы примерно при 190-195°C с последующей перекристаллизацией и плавлением формы 2 примерно при 213°C.

THF: форма 1

[00256] Не наблюдали свидетельств о других полиморфах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает превращение формы 1 примерно при 190°C с последующими несколькими экзотермическими проявлениями (перекристаллизация) и с последующим плавлением формы 2 примерно при 213°C.

Метанол: форма 1+форма 2

[00257] XRPD демонстрирует свидетельство наличия формы 1 и формы 2 при 5-6° и 8,5-9,5° (2-тета). Сканирование с помощью DSC обнаруживает только одну эндотерму,

согласующуюся с температурой плавления формы 2.

Пример 3: Получение твердофазных форм - Выпаривание из растворителей при повышенной температуре

[00258] Соединение I растворяли во множестве растворителей при повышенной температуре (примерно при температуре кипения растворителя) и получали растворы соединения I с максимальной концентрацией, равной 15 мг/мл. Вводимым веществом в этих экспериментах являлась смесь полиморфных форм 1, 2 и 3.

[00259] Если концентрации соединения I превышали 2 мг/мл, растворы фильтровали и выпаривали при 25°C для выделения твердого вещества.

[00260] Результаты определения кристаллической формы и оценки растворимости в горячем растворителе для каждого отдельного образца приведены в следующей таблице:

Растворитель	Растворимость в горячем растворителе (оценка)	Форма
Ацетон	>10 мг/мл	Форма 1
1-Бутанол	>10 мг/мл	Форма 2
Бутилацетат	~10 мг/мл	Форма 2
Гексан	<2 мг/мл	n.d.
Этанол	>10 мг/мл	Форма 2
Этилацетат	5-10 мг/мл	Форма 2 преобладает
Метилэтилкетон (МЕК)	>15 мг/мл	Форма 1
Изобутиловый спирт	>10 мг/мл	Форма 1+форма 2
1-Пентанол	>10 мг/мл	Форма 1+форма 2
2-Пропанол	7-10 мг/мл	Форма 2+форма 3
Ацетонитрил	7-10 мг/мл	Форма 2
Дихлорметан (DCM)	<4 мг/мл	n/a (масло)
Метанол	>10 мг/мл	Форма 2
Хлороформ	4-5 мг/мл	Форма 3
Вода	<2 мг/мл	n.d.

n.d.= не определяли

n/a=неприменимо

[00261] Растворители с более высокой полярностью (метанол, этанол, ацетонитрил) с большей вероятностью давали форму 2. Растворители промежуточной полярности (ацетон, МЕК) с большей вероятностью давали форму 1. Смеси формы 2 и формы 1 наблюдали в этилацетате, 1-пентанол и изобутиловом спирте. Чистую форму 3 наблюдали только в хлороформе. Эксперимент в дихлорметане давал масло.

[00262] Данные TGA для всех образцов указывают на равную менее 1% потерю массы вплоть до 200°C, за исключением этилацетата (1,5%).

Ацетон: форма 1

[00263] И не наблюдали свидетельств о дополнительных формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает слабую эндотерму, которая начинается примерно при 190°C, затем дополнительную эндотерму/экзотерму при 200-205°C и в заключение эндотерму примерно при 214°C.

н-Бутанол: форма 2

[00264] С помощью XRPD не наблюдали свидетельств о дополнительных формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму при 214°C, согласующуюся с температурой плавления формы 2.

Бутилацетат: форма 2

[00265] Данные DSC обнаруживают одну эндотерму с температурой плавления (начало примерно при 215°C), согласующейся с наличием формы 2.

Этанол: форма 2

[00266] Не наблюдали свидетельств о других формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает один пик плавления при 215°C, согласующийся с наличием формы 2.

Этилацетат: форма 2 (преобладает) + возможно форма 1

[00267] Рентгенограмма XRPD оказывается сходной с эталонной рентгенограммой для формы 2, однако наблюдали плечо в диапазоне 5-6 градусов 2-тета. Положение плеча согласуется с наличием формы 1. Сканирование с помощью DSC обнаруживает один пик плавления примерно при 213°C.

Метилэтилкетон (МЕК): форма 1

[00268] Не наблюдали свидетельств о других формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает несколько эндотерм, видимо, форма 1 плавится/превращается в форму 3 (плавление формы 3 примерно при 205°C). Третья эндотерма наблюдается при 213°C, показывая, что образец превратился в форму 2.

Изобутиловый спирт: форма 1+форма 2

[00269] Данные XRPD демонстрируют свидетельство наличия формы 1 и формы 2 при 5-6 градусах и 8,5-9,5 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 214°C.

1-Пентанол: форма 1+форма 2

[00270] Рентгенограмма XRPD демонстрирует свидетельство наличия формы 1 и формы 2 при 5-6 градусах и 8,5-9,5 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 214°C.

2-Пропанол: форма 2+форма 3

[00271] Рентгенограмма XRPD обладает видом, согласующимся с преобладающей формой 2 с небольшим количеством формы 3 при 4,2 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 214°C.

Ацетонитрил: форма 2

[00272] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 2 и не наблюдали свидетельств о других формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно

при 215°C.

Метанол: форма 2

[00273] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 2 и не наблюдали свидетельств о других формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 214°C.

Хлороформ: форма 3

[00274] Рентгенограмма XRPD обнаруживает некоторое сходство с рентгенограммой формы 3, однако для окончательного заключения требуются дополнительные исследования. FTIR использовали для подтверждения наличия формы 3.

Пример 4: Получение твердофазных форм - обычная перекристаллизация при 25°C (медленное охлаждение)

[00275] При перекристаллизации в попытке получения новых форм использовали медленное охлаждение (при 25°C) и быстрое охлаждение (резкое охлаждение до 0°C). Горячие растворы (см. пример 3, Выпаривание из растворителей при повышенной температуре) охлаждали до 25°C и собранные полученные твердые вещества анализировали с помощью XRPD.

[00276] Результаты определения кристаллической формы для каждого отдельного образца, выделенного при медленном охлаждении, приведены в следующей таблице:

Растворитель	Форма
Ацетон	Форма 1+форма 2
1-Бутанол	Форма 1
Бутилацетат	Форма 1+следы формы 3
Этанол	Форма 2+следы формы 1
Этилацетат	Форма 1+ форма 2
Метилэтилкетон (МЕК)	Форма 1+форма 2
Изобутиловый спирт	Форма 1
1-Пентанол	Форма 1*
2-Пропанол	Форма 1*
Ацетонитрил	Форма 1+форма 2
Метанол	Форма 2
Метил-THF	Форма 1

* Возможна примесь полиморфной формы 2

[00277] Преимущественно форма 2 наблюдалась в случае растворителей наибольшей полярности, метаноле и этаноле. Форма 1 (чистая или почти чистая) наблюдалась чаще всего, в особенности в случае растворителей промежуточной полярности. Эти растворители включают бутилацетат, изобутиловый спирт, 1-пентанол, 2-пропанол и метил-THF. Смеси формы 1 и формы 2 наблюдали в случае ацетона, этилацетата, МЕК и ацетонитрила.

[00278] Данные TGA для всех образцов указывают на равную менее 1% потерю массы вплоть до 200°C.

Ацетон: форма 1+ форма 2

[00279] Рентгенограмма XRPD демонстрирует свидетельство наличия формы 1 и формы 2 при 5-6 градусах (плечо) и 8,5-9,5 градусах 2-тета. Характеристические отражения для формы 2 проявляются при 7,2-8,2 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает слабую эндотерму, которая начинается примерно при 190°C, затем дополнительную эндотерму примерно при 215°C.

1-Бутанол: форма 1

[00280] С помощью XRPD не наблюдали свидетельств о дополнительных формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает эндотерму, начинающуюся примерно при 193-200°C (характеристическую для формы 1), с последующей перекристаллизацией и эндотерму, согласующуюся с температурой плавления формы 2 примерно при 215°C.

Бутилацетат: форма 1+следы формы 3

[00281] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 1, однако имеется небольшой пик примерно при 4,3 градусах 2-тета, свидетельствующий о следовых количествах формы 3. Данные DSC обнаруживают множество проявлений, характеристических для превращения формы 1 (190-198°C), плавления формы 3 (200-205°C), перекристаллизации и плавления формы 2 (примерно 215°C).

Этанол: форма 2+следы формы 1

[00282] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 2. Возможные следовые количества формы 1 наблюдались при ~5,2 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает один пик плавления при 215°C.

Этилацетат: форма 1+форма 2

[00283] Рентгенограмма XRPD демонстрирует свидетельство наличия формы 1 и формы 2 при 5-6 градусах (плечо) и 8,5-9,5 градусах 2-тета. Характеристические отражения для формы 2 проявляются при 7,2-8,2 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 215°C.

Метилэтилкетон (МЕК): форма 1+форма 2

[00284] Рентгенограмма XRPD демонстрирует свидетельство наличия формы 1 и формы 2 при 5-6 градусах (плечо) и 8,5-9,5 градусах 2-тета. Характеристические отражения для формы 2 проявляются при 7,2-8,2 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает слабую эндотерму при 192-200°C, затем эндотерму примерно при 216°C.

Изобутиловый спирт: форма 1

[00285] Не наблюдали свидетельств о других формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает несколько эндотерм, соответствующих плавлению формы 1/превращению (190-198°C), плавлению формы 3/превращению (200-204°C) и плавлению формы 2 (примерно 214°C).

1-Пентанол: форма 1 (преобладает)

[00286] Рентгенограмма XRPD обладает видом, который согласуется с

преобладающей формой 1. Может содержаться следовое количество формы 2 (отражение при ~7,5 градусах 2-тета). Сканирование с помощью DSC обнаруживает множество проявлений при 195-205°C, связанных с плавлением/превращением формы 1 и эндотерму при 215°C, согласующуюся с плавлением формы 2.

2-Пропанол: форма 1 (преобладает)

[00287] Рентгенограмма XRPD обладает видом, согласующимся с преобладающей формой 1 с небольшим количеством формы 2 при 7,4-7,5 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает эндотерму примерно при 194-200°C, затем эндотерму при 216°C.

Ацетонитрил: форма 1+форма 2

[00288] XRPD демонстрирует свидетельство наличия формы 1 и формы 2 при 5-6 градусах 2-тета. DSC обнаруживает одну эндотерму при 214°C.

Метанол: форма 2

[00289] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 2. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 216°C.

Метил-THF: форма 1

[00290] С помощью XRPD не наблюдали свидетельств о дополнительных формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает эндотерму диапазоне 194-198°C, затем эндотерму примерно при 215°C.

Пример 5: Получение твердофазных форм - обычная перекристаллизация при 0°C (быстрое охлаждение)

[00291] Результаты определения кристаллической формы для каждого отдельного образца, выделенного при быстром охлаждении до 0°C, приведены в следующей таблице:

Растворитель	Форма
Ацетон	Форма 1
1-Бутанол	Форма 1
Бутилацетат	Форма 1
Этанол	Форма 1+форма 2
Этилацетат	Форма 1+форма 3
Метилэтилкетон (МЕК)	Форма 1
Изобутиловый спирт	Форма 4 *
1-Пентанол	Форма 1
2-Пропанол	Форма 4* + следы формы 3
Ацетонитрил	Форма 1+форма 2+форма 3
Метанол	Форма 2
Метил-THF	Форма 1

* Рентгенограмма XRPD является менее четкой, чем для сравнительной формы 4

[00292] Выделение формы 1 наиболее вероятно в растворителях с полярностью от

низкой до промежуточной. Преимущественно форму 1 выделяли из ацетона, 1-бутанола, бутилацетата, МЕК, 1-пентанола и метил-ТНФ. Преимущественно форму 2 выделяли из метанола. Данные XRPD для образцов, выделенных и изобутилового спирта и 2-пропанол, выглядят сходными с данными для формы 4.

[00293] Данные TGA для всех образцов указывают на равную менее 1% потерю массы вплоть до 200°C.

Ацетон: форма 1

[00294] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 1. Сканирование с помощью DSC обнаруживает две слабые эндотермы примерно при 195-200°C и 200-205°C, затем дополнительную эндотерму примерно при 216°C.

1-Бутанол: форма 1

[00295] С помощью XRPD не наблюдали свидетельств о дополнительных формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает несколько эндотерм, характеристических для формы 1 (194-200°C), плавления/превращения формы 3 (203-206°C) и плавления формы 2 (примерно 216°C).

Бутилацетат: форма 1

[00296] С помощью XRPD не наблюдали свидетельств о дополнительных формах. Данные DSC обнаруживают множество проявлений, характеристических для превращения формы 1 (188-199°C), плавления формы 3 (203-204°C), перекристаллизации и плавления формы 2 (примерно 216°C).

Этанол: форма 1+форма 2

[00297] Рентгенограмма XRPD демонстрирует свидетельство наличия формы 1 и формы 2 при 5-6 градусах и 8,5-9,5 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает слабую эндотерму при 195-200°C, затем плавление формы 2 примерно при 215°C.

Этилацетат: форма 1+форма 3

[00298] Рентгенограмма XRPD демонстрирует свидетельство наличия формы 1 (5,3 градуса 2-тета) и формы 3 (4,2 градуса 2-тета). Характеристические отражения для формы 3 проявляются при 6,5-7,5 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает несколько эндотерм, характеристических для превращения формы 1 (195-199°C), плавления/перекристаллизации формы 3 (200-205°C) и плавления формы 2 (примерно 214°C).

Метилэтилкетон (МЕК): форма 1

[00299] С помощью XRPD не наблюдали свидетельств о дополнительных формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает слабую эндотерму/экзотерму при 195-200°C и также при 202-204°C и эндотерму примерно при 214°C.

Изобутиловый спирт: форма 4 (преобладает)

[00300] Рентгенограмма XRPD сходна с рентгенограммой для формы 4, однако пики выглядят менее определенными. DSC обнаруживает слабую экзотерму при 150-160°C, затем эндотермы, характеристические для формы 1 (190-198°C), формы 3 (202-206°C) и

формы 2 соответственно (214°C).

1-Пентанол: форма 1

[00301] Не наблюдали свидетельств о других формах. Сканирование с помощью DSC обнаруживает широкую эндотерму при 190-198°C, слабую эндотерму при 202-205°C и эндотерму примерно при 214°C.

2-Пропанол: форма 4+форма 3

[00302] Рентгенограмма XRPD обнаруживает сходство с рентгенограммой для формы 4 с указанием на наличие некоторого количества формы 3 (4,2 и ~7 градусов 2-тета). Пики выглядят менее определенными, чем для формы 4. DSC обнаруживает слабую экзотерму при 140-160°C. Эндодермы наблюдаются при 188-195°C, 203-205°C и 215°C.

Ацетонитрил: форма 1+форма 2+форма 3

[00303] XRPD демонстрирует свидетельство наличия форм 1, 2 и 3; имеется лишь следовое количество формы 3. Сканирование с помощью DSC обнаруживает слабую эндотерму и экзотерму в диапазоне 195-205°C и эндотерму примерно при 215°C.

Метанол: форма 2

[00304] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 2. Небольшое плечо при 5,3 градусах 2-тета может указывать на следовые количества формы 1. DSC демонстрирует слабую эндотерму примерно при 165°C, затем эндотерму при 215°C.

Метил-THF: форма 1

[00305] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 1. Сканирование с помощью DSC обнаруживает начало плавления формы 1 при 198-199°C с последующей перекристаллизацией и плавление формы 2 (примерно 214°C).

Пример 6: Получение твердофазных форм - выделение путем добавления антирастворителя

[00306] Образцы выделяли кристаллизацией с антирастворителем путем добавления раствора THF (концентрация 25 мг/мл, температура 25°C) к разным антирастворителям в отношении 1:4. Поэтому конечная концентрация соединения I равнялась 5 мг/мл. Результаты определения кристаллической формы для каждого отдельного образца приведены в следующей таблице:

Растворитель/антирастворитель	Форма
THF/вода	Форма 1
THF/ацетонитрил	Форма 2
THF/этилацетат	Форма 1+форма 2
THF/2-пропанол	Форма 2
THF/этанол-вода 1:1	Форма 2

[00307] Форму 2 наблюдали, когда антирастворителем являлся ацетонитрил, этанол-вода и 2-пропанол. Форму 1 наблюдали, когда слабым растворителем являлась вода.

[00308] Данные TGA для всех образцов указывают на равную менее 1% потерю массы вплоть до 200°C.

THF/Вода: форма 1

[00309] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 1. Сканирование с помощью DSC обнаруживает несколько эндотерм (195-198°C, 200-204°C), затем плавление при 215°C. Термограмма DSC была сходной с данными для предыдущих образцов формы 1.

THF/ацетонитрил: форма 2

[00310] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 2. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 215°C.

THF/Этилацетат: форма 1+форма 2

[00311] Рентгенограмма XRPD демонстрирует свидетельство наличия формы 1 и формы 2 при 5-6 градусах и 8,5-9,5 градусах 2-тета. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 215°C.

THF/2-пропанол: форма 2

[00312] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 2. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 215°C.

THF/этанол-вода (1:1): форма 2

[00313] Рентгенограмма XRPD согласуется с формой 2. Сканирование с помощью DSC обнаруживает одну эндотерму примерно при 215°C.

Пример 7: Исследования стабильности в дисперсиях

[00314] Исследования стабильности при выдерживании в дисперсиях изначально проводили для определения наибольшей относительной стабильности кристаллических форм, стабильных при комнатной температуре (25°C).

[00315] В этом наборе экспериментов отдельные формы и смеси форм диспергировали в нескольких растворителях в течение 4 недель, затем фильтровали и анализировали для определения полученной формы. Первый набор экспериментов включал чистую форму 1, форму 2, форму 3 и смеси этих форм в одинаковых количествах. Растворители включали метанол, этилацетат, МЕК и метил-THF для исследования в диапазоне полярности растворителей. Дополнительные эксперименты проводили со смесью формы 1 и формы 4 в МЕК и метаноле.

[00316] Анализ проводили с помощью FTIR вследствие легкости анализа небольших количеств. Интересно отметить, что пик карбонила кислоты смещается по-разному для всех полиморфов. Результаты для первого набора экспериментов приведены ниже и исходные формы сопоставлены с конечными формами.

Исходная форма→	Форма 1	Форма 2	Форма 3	Формы 1,2,3
Метанол-конечная	Форма 1	Форма 2	Форма 1	Форма 1
МЕК-конечная	Форма 1	Форма 1	Форма 1	Форма 1
Метил-THF-конечная	Форма 1	Форма 2	Форма 1	Форма 1
Этилацетат-конечная	Форма 1	Форма 2	Форма 1	NA

[00317] Чистая форма 1 не менялась во всех растворителях, а для чистой формы 3 и смеси этих трех форм наблюдали превращение в форму 1. Для формы 2 в МЕК наблюдали

только превращение в форму 1; в метаноле, метил-ТНФ или этилацетате изменения не наблюдали.

[00318] Дополнительные эксперименты (с формами 1 и 4) показали, что смеси формы 4 и формы 1 превращаются в форму 1 в метаноле и МЕК. Эти данные ясно показывают, что форма 1 является наиболее стабильной формой при комнатной температуре (25°C); все другие формы подвергаются превращению во многих экспериментах.

[00319] Исследования превращения дисперсий также проводили при 40-70°C с формами 1 и 2 для определения температуры перехода между формами. Смесь формы 1 и формы 2 в отношении 1:1 диспергировали при 40°C, 50°C, 60°C и 70°C в двух разных растворителях при каждой температуре и затем анализировали для определения направления превращения. При 40°C и 50°C использовали метанол и МЕК. При 60°C и 70°C использовали МЕК и 1-пентанол. Результаты приведены ниже.

Растворитель	40°C	50°C	60°C	70°C
Метанол	Форма 1	Форма 1		
МЕК	Форма 1	Форма 1	Форма 2	Форма 2
1-Пентанол			Форма 2	Форма 2

[00320] Данные демонстрируют превращение в форму 1 при 40-50°C и превращение в форму 2 при температурах 60-70°C. Эти данные показывают, что температура перехода форма 1/форма 2 равна от 50°C до 60°C и таким образом эти две формы энантиотропно связаны.

Пример 8: Порошковая рентгенография (XRPD)

[00321] Хотя использовали указанные ниже дифрактометры, можно использовать другие типы дифрактометров. Кроме того, можно использовать другие длины волн и преобразовывать в $\text{Cu K}\alpha$. В некоторых вариантах осуществления для характеристики кристаллических форм можно использовать порошковую рентгенографию (XRPD) с применением синхротронного излучения (SR-XRPD).

[00322] "Характеристические пики", насколько они существуют, являются подмножеством наблюдаемых пиков и их используются для того, чтобы отличить один кристаллический полиморф от другого кристаллического полиморфа (полиморфы являются кристаллическими формами, обладающими одинаковым химическим составом). Характеристические пики определяют путем установления того, какие наблюдаемые пики, если они имеются, содержатся в одном кристаллическом полиморфе соединения и с точностью $\pm 0,2^\circ$ $2\text{-}\theta$ не содержатся во всех других известных кристаллических полиморфов этого соединения.

Трансмиссионный дифрактометр STOE Stadi-P

[00323] Порошковую рентгенографию проводят с помощью трансмиссионного дифрактометра STOE Stadi-P с использованием излучения $\text{Cu-K}\alpha_1$. Линейные позиционно-чувствительные детекторы используют для исследований в капиллярах и образцов

листовых препаратов, позиционно-чувствительные детекторы на полупроводниковых запоминающих пластинках (IP-PSDs) используют для исследований XRPD с изменением температуры, XRPD с изменением влажности и для робототехнических образцов в 96-луночных планшетах. Полученные данные визуализируют и обрабатывают с помощью программного обеспечения WinXPOW V2.12.

[00324] Положения пиков 2-тета в XRPD приведены с точностью $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

Характеризация твердофазных форм соединения I

[00325] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 1 соединения I приведена на фиг. 1. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 2 соединения I приведена на фиг. 6. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 3 соединения I приведена на фиг. 10. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 4 соединения I приведена на фиг. 13.

Характеризация кристаллической формы 1 соединения I

[00326] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 1 соединения I приведена на фиг. 1. Характеристические пики XRPD включают: $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

Характеризация кристаллической формы 2 соединения I

[00327] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 2 соединения I приведена на фиг. 6. Характеристические пики XRPD включают: $5,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $7,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $8,1 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,9 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $16,3 \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

Характеризация кристаллической формы 3 соединения I

[00328] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 3 соединения I приведена на фиг. 10. Характеристические пики XRPD включают: $4,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $6,8 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,1 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $26,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

[00329] В некоторых вариантах осуществления исследования независимо приготовленных образцов на разных приборах могут привести к отклонениям значений, превышающим $\pm 0,2^\circ$ 2-тета. Независимо приготовленные образцы кристаллических форм 1 и 2 охарактеризованы с помощью трех дополнительных дифрактометров.

Дифрактометр Malvern Panalytical Empyrean

[00330] Прибор: Malvern Panalytical

[00331] Тип: Empyrean с детектором Pixcel 1D, трубкой Copper XRD, тета-тета гониометром и устройством для смены образцов.

Характеризация кристаллической формы 1 соединения I

[00332] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 1 соединения I приведена на фиг. 17. Характеристические пики XRPD включают: $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

Характеризация кристаллической формы 2 соединения I

[00333] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 2 соединения I приведена на фиг. 18. Характеристические пики XRPD включают: $5,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $7,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $8,1 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,8 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $16,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072

[00334] Оборудование и исследуемые параметры

Дифрактометр:	Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072
Держатели образца:	Трансмиссионный держатель образца, образец между двумя листами ацетатной фольги с металлической прокладкой 0,4 мм между ними
Программное обеспечение для обработки:	WinXPOW фирмы Stoe
Порошковую рентгенограмму получали при следующих параметрах прибора:	
Излучение:	Cu K α 1; 40 кВ, 40 мА
Коллиматор:	0,5×10 мм
Детектор:	Mythen1K
Расстояние до детектора:	приводящее к равному 0,01°(2 θ) характеристическому разрешению
Монохроматор:	Ge, изогнутый монохроматор
Вращение образца	1 оборотов/с
Диапазон сканирования:	не менее 2-40°(2 θ)
Размер шага:	0,020°(2 θ)
Время шага детектора:	48 с
Шаг детектора:	1°(2 θ)

[00335] Приготовление образца: Цилиндрический объем, образованный прокладкой и двумя листами фольги с небольшим избытком заполнен небольшим количеством образца и затем сглажен двумя предметными стеклами с получением диска порошка. Затем этот образец закрепляют в покрытом металлическим Ni держателе образца.

Характеризация кристаллической формы 1 соединения I

[00336] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 1 соединения I приведена на фиг. 19. Характеристические пики XRPD включают: 5,2 ± 0,2° 2-тета, 9,0 ± 0,2° 2-тета, 14,4 ± 0,2° 2-тета и 17,7 ± 0,2° 2-тета.

Характеризация кристаллической формы 2 соединения I

[00337] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 2 соединения I приведена на фиг. 20. Характеристические пики XRPD включают: 5,5 ± 0,2° 2-тета, 7,5 ± 0,2° 2-тета, 8,0 ± 0,2° 2-тета, 9,4 ± 0,2° 2-тета, 14,8 ± 0,2° 2-тета и 16,2 ± 0,2° 2-тета.

[00338] Наложение XRPD формы 1 (верхний спектр) и формы 2 (нижний спектр)

приведено на фиг. 21.

Дифрактометр PANalytical X'Pert PRO MPD

[00339] Порошковая рентгенография (XRPD, режим пропускания): Рентгенограммы XRPD получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка излучения Cu, полученного с использованием источника с тонкой фокусировкой Optix long. Эллиптическое многослойное зеркало использовали для фокусировки рентгеновского излучения Cu K α , проходящего через образец и на детектор. Кусочек образца размещали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в режиме пропускания. До проведения анализа анализировали кремниевый образец (NIST SRM 640f) для проверки того, согласуется ли наблюдаемое положение пика Si 111 с сертифицированным NIST положением. Для минимизации фона, обусловленного воздухом, использовали остановку пучка, короткий противорассеивающий удлинитель и противорассеивающий ножевой коллиматор. Для минимизации уширения вследствие осевого расхождения использовали щели Соллера для падающего и дифрагированного пучков. Рентгенограммы получали с использованием сканирующего позиционно-чувствительный детектора (X'Celerator), находящегося на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 5.5.

[00340] Методика идентификации пиков в порошковой рентгенографии: Для сбора данных и/или разрешения собственных пиков использовали алгоритмы округления для округления положения каждого пика с точностью 0,1° или 0,01° 2 θ в зависимости от используемого прибора. Положения пиков по оси x (° 2-тета) на чертежах и в таблицах определяли с помощью программного обеспечения TRIADS® v2.1.1 и округляли до одной или двух значащих цифр после запятой на основе указанных выше критерием. Положения пиков приведены с точностью $\pm 0,2^\circ$ 2-тета в соответствии с рекомендациями, приведенными в обсуждении USP (Фармакопея США) вариабельности порошковой рентгенографии (USP-NF 2021, Issue 2, <941>, Characterization of Crystalline and Partially Crystalline Solids by X-Ray Powder Diffraction (XRPD), 1_GUID-14EBB55E-0D24-45A1-A84F-FE4DCAAEE3E8_1_ен-US, official prior to 2013). В некоторых вариантах осуществления исследования независимо приготовленных образцов на разных приборах может привести к вариабельности, превышающей $\pm 0,2^\circ$ 2-тета. В перечнях межплоскостных расстояний для их расчета использовали длину волны, равную 1,5405929Å, длину волны Cu-K α 1 (Phys. Rev. A56(6) 4554-4568 (1997)).

Характеризация кристаллической формы 1 соединения I

[00341] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 1 соединения I приведена на фиг. 22. Характеристические пики XRPD включают: 5,2 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, 9,0 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, 14,4 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета и 17,7 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

Характеризация кристаллической формы 2 соединения I

[00342] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы 2 соединения I приведена на фиг. 23. Характеристические пики XRPD включают: 5,5 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, 7,5 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, 8,0 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, 9,4 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, 14,8 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета и 16,2 $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

Методика исследования XRPD предельного содержания с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD

[00343] Описана неограничивающая методика определения с помощью XRPD предельного содержания формы 2 в форме 1 лекарственного вещества. Точнее, возможность однозначной оценки содержания анализируемого вещества в присутствии компонентов, для которых можно ожидать, что они содержатся, определяли путем сопоставления рентгенограмм XRPD форм 1 и 2. Специфичность определения формы 2 в форме 1 лекарственного вещества высока, поскольку разные пики, отмеченные на фиг. 24 можно использовать для количественного определения содержания формы 2 (нижний спектр) в форме 1 (верхний спектр).

[00344] Разработка модели калибровки: Калибровочные стандарты, содержащие 0-10% формы 2 в форме 1, получали путем геометрического смешивания компонентов без какой-либо дополнительной обработки образца.

Форма 2	Форма 1	Форма 2	Форма 1	XRPD
		%		
0,0000	100,0240	0,00	100,00	1054814
1,0260	98,9810	1,03	98,97	1054212
1,9830	98,0325	1,98	98,02	1054213
2,9730	96,9775	2,97	97,03	1054214
5,0255	94,9725	5,03	94,97	1054215
6,0170	93,9960	6,02	93,98	1054216
7,9800	92,0045	7,98	92,02	1054811
9,0410	90,9795	9,04	90,96	1054812
9,9990	90,0040	10,00	90,00	1054813

[00345] Наложения рентгенограмм XRPD калибровочных стандартов приведены на фиг. 25. Пики, специфические для формы 2, отмечены (пунктирными линиями) и по данным визуальной оценки обладают хорошей линейностью.

[00346] Разработана таблица для расчета площадей пиков, расположенных примерно при $5,6^\circ$, $7,6^\circ$ и $8,1^\circ$, которые нормализованы на полную площадь пиков в диапазоне от $4,0-25,5^\circ$.

[00347] Калибровочная кривая приведена на фиг. 26. Статистика регрессии и предел обнаружения (LOD) и предел количественного определения (LOQ) приведены ниже.

Статистика регрессии	
Коэффициент множественной корреляции R	0,9974
R квадрат	0,9947
Уточненный R квадрат	0,9938
Стандартная погрешность	0,4316

Количество исследований					8	
ANOVA						
	df	SS	MS	F	Значимость F	
Регрессия	1	210,54	210,54	1130,43	4,60825E-08	
Остаток	6	1,12	0,19			
Всего	7	211,66				
	Коэффициенты	Стандартная погрешность	t Stat	Значение P	Нижнее значение 95%	Верхнее значение 95%
Пересечение	-0,54	0,25	-2,13	0,08	-1,16	0,08
X переменная 1	1,42	0,04	33,62	4,6082E-08	1,32	1,53

[00348] LOD и LOQ рассчитывали по следующим уравнением:

$$LOD=(3,3\times\sigma)/S$$

$$LOQ=(10\times\sigma)/S$$

где σ - стандартная погрешность линейной регрессии и S - наклон калибровочной кривой. LOD и LOQ найдены равными 1,0% и 2,8% (w/полная) соответственно.

Пример 9: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

9.1 Mettler DSC822e

[00349] Исследование с помощью DSC проводят с помощью Mettler DSC822e (модуль DSC822e/700/109/414935/0025). Используют Al тигли объемом 40 мкл с герметичной крышкой и точечными отверстиями. Все исследования проводят в потоке азота 50 мл/мин и при типичной скорости нагревания, равной 10°C/мин. Полученные данные обрабатывают с помощью программного обеспечения STARe V8.10.

9.2 Perkin Elmer Diamond DSC

[00350] Сканирование посредством DSC проводят с помощью Perkin Elmer Diamond DSC. Образцы капсулируют в алюминиевых чашках с проколом для удаления остаточного растворителя. Сканирование проводили при скорости нагревания 10°C/мин в диапазоне 25-240°C. Перед использованием систему калибровали по индию (MP (температура плавления) 156,6°C) и олову (MP 231,9°C).

Характеризация твердофазных форм соединения I

[00351] Термограмма DSC кристаллической формы 1 соединения I приведена на фиг. 2.

[00352] Термограмма DSC кристаллической формы 2 соединения I приведена на фиг. 7.

[00353] Термограмма DSC кристаллической формы 3 соединения I приведена на фиг. 11.

[00354] Термограмма DSC кристаллической формы 4 соединения I приведена на фиг. 14.

[00355] Термические проявления на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для твердофазных форм являются такими, как описано в следующей таблице:

Твердофазная форма	Термические проявления на термограмме DSC
Форма 1	три эндотермических проявления, обладающие: началом примерно при 198,5°C и пиком примерно при 200,4°C; началом примерно при 204,8°C и пиком примерно при 205,8°C; и началом примерно при 213,9°C и пиком примерно при 216,3°C
Форма 2	эндотермическое проявление, обладающее началом примерно при 215,3°C и пиком примерно при 216,4°C
Форма 3	два эндотермических проявления, обладающие: началом примерно при 204,2°C и пиком примерно при 205,3°C; и началом примерно при 213,6°C и пиком примерно при 215,8°C

Пример 10: Термогравиметрический анализ (TGA)

Методика 10.1: Mettler TGA851e

[00356] Термогравиметрические анализы проводят с помощью Mettler TGA851e (модуль TGA/SDTA851e/SF1100/042). Используют Al тигли объемом 100 мкл А с герметичной крышкой и отверстиями и исследования проводят в потоке азота 50 мл/мин. Полученные данные обрабатывают с помощью программного обеспечения STARe V8.10.

Методика 10.2: Perkin Elmer Pyris System

[00357] TGA проводят с помощью Perkin Elmer Pyris System. Образцы нагревают в диапазоне 25-200°C при скорости нагревания, равной 10°C/мин. Точность системы проверяют с использованием дигидрата хлорида бария.

Характеризация твердофазных форм соединения I

[00358] Термограмма TGA кристаллической формы 1 соединения I приведена на фиг. 3.

[00359] Термограммы термогравиметрического анализа (TGA) для твердофазных форм являются такими, как описано в следующей таблице:

Твердофазная форма	Термограмма TGA
Форма 1	методика 10.1: 15,4% мас./мас. потеря массы в диапазоне от примерно 287,9°C до примерно 298,9°C; методика 10.2: термограмма TGA (вплоть до 200°C) показывала равную менее 1% потерю массы

Форма 2	термограмма TGA (вплоть до 200°C) показывала равную менее 1% потерю массы
Форма 3	термограмма TGA (вплоть до 200°C) показывала равную менее 1% потерю массы
Форма 4	термограмма TGA (вплоть до 200°C) показывала равную менее 1% потерю массы

Пример 11: Динамическая сорбция паров (DVS)

[00360] Изотермы сорбции/десорбции влаги получают с помощью DVS-1 фирмы SURFACE MEASUREMENT SYSTEMS. Проводят два цикла при 25°C, при которых относительная влажность (RH) увеличивается от 0 до 95% и затем уменьшается до 0%. Данные обрабатывают с помощью программного обеспечения DVSWin V. 2.15.

[00361] Обратимое поглощение воды для формы 1 соединения I, определенное с помощью DVS, равно менее 1% (~ -0,1% мас./мас. при равной от 0 до 90% RH).

Пример 12: IR Фурье (FTIR) спектроскопия

[00362] Для получения FTIR разных твердофазных форм соединения I используют систему Nicolet Magna 750. Образцы готовят при концентрации 1% в KBr и прессуют при давлении 10000 фунтов.

[00363] Наложение полученных с помощью IR Фурье спектроскопии (FTIR) частей спектров для кристаллических форм 1, 2, 3 и 4 соединения I приведено на фиг. 15. Спектр FTIR кристаллической формы 1 обладает пиком примерно при 1739,6 см⁻¹. Спектр FTIR кристаллической формы 2 обладает пиком примерно при 1731,7 см⁻¹. Спектр FTIR кристаллической формы 3 обладает пиком примерно при 1722,0 см⁻¹. Спектр FTIR кристаллической формы 4 обладает пиком примерно при 1743,9 см⁻¹.

Пример 13: Фурье спектроскопия комбинационного рассеяния

[00364] Спектры комбинационного рассеяния получают с помощью модуля комбинационного рассеяния, соединенного со спектрофотометром Nicolet 6700 IR (Thermo Nicolet), снабженного детектором из арсенида индия-галлия (InGaAs). Проверку длин волн проводят с помощью серы и циклогексана. Каждый образец готовят для анализа, помещая образец в чашку из нержавеющей стали диаметром 13 мм и выравнивая вещество. Для вращения чашки во время сбора данных используют устройство Thermo Nicolet Step-and-Repeat. Для каждого образца получают три спектра в каждом случае от наружного до внутреннего кольца чашки с образцом. Для облучения образца используют лазер Nd:YVO4 мощностью примерно 0,5 Вт (длина волны возбуждения 1064 нм). Каждый спектр состоит из 512 объединенных сканов со спектральным разрешением, равным 2 см⁻¹. Три спектра для каждого образца усредняли с помощью программного обеспечения Omnic v7.2 (ThermoElectron).

[00365] Положения пиков спектров комбинационного рассеяния приведены с точностью ± 2 см⁻¹ на основе наблюдаемой узости собранных пиков и сбора данных с использованием расстояния между точками данных, равного 1 см⁻¹ (разрешение 2 см⁻¹).

Сбор пиков проводили с помощью программного обеспечения OMNISC, version 7.2, Thermo Electron Corporation. Наблюдаемые пики включают все пики комбинационного рассеяния для данной формы с исключением очень малоинтенсивных пиков и широких пиков с плохо выраженными максимумами.

[00366] Спектр комбинационного рассеяния формы 1 приведен на фиг. 27. Спектр комбинационного рассеяния формы 1 обладает пиком при $1730 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

[00367] Спектр комбинационного рассеяния формы 2 приведен на фиг. 28. Спектр комбинационного рассеяния формы 1 обладает пиком при $1725 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

Пример 14: Спектроскопия твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR)

[00368] Все спектры получают на спектрометре Bruker DRX500, снабженном магнитом 11,7 Тл и твердотельным датчиком размером 4 мм. Использовали следующие параметры:

Наблюдающееся ядро	^{13}C
Частота наблюдения	125,77 МГц
Количество комплексных данных	2716 обнуляли до 4096
Ширина спектра	34,0 кГц
Время накопления	40 мс
Количество ложных переходов	2
Количество переходов	2048
Релаксационная задержка	11,0 с для формы 1 20,0 с для формы 2 12,0 с для формы 3 11,0 с для аморфной формы
Время контакта	5,0 мс для формы 1 3,0 мс для формы 2 2,0 мс для формы 3 3,0 мс для аморфной формы
Длительность $\pi/2$ импульса протона	2,9 мкс
^1H развязка	TRPM-15
Частота вращения образца	14,0 кГц
Температура	Окружающей среды

[00369] Все спектры косвенно получали относительно тетраметилсилана с использованием высокочастотного сигнала алмаданта. Все образцы помещали в роторы с внутренним диаметром 4 мм, изготовленные из диоксида циркония, с головной насадкой Kel-F. Преобразование Гаусса для сглаживания применяли к сигналу свободной индукции до преобразования Фурье; GB=0,035 и LB=-10,0 Гц.

Характеризация кристаллической формы 1 соединения I

[00370] Спектр ssNMR кристаллической формы 1 соединения I приведен на фиг. 4. Резонансы, которые являются характеристическими для формы 1, перечислены ниже:

δ с/част./млн: 23,35, 36,40, 44,12, 45,70, 54,41, 65,40, 71,58, 110,97, 114,45, 121,00, 124,43, 126,78, 127,42, 131,27, 136,47, 138,94, 142,61, 148,68, 152,19, 172,07, 174,59

Характеризация кристаллической формы 2 соединения I

[00371] Спектр ssNMR кристаллической формы 2 соединения I приведен на фиг. 8. Резонансы, которые являются характеристическими для формы 2, перечислены ниже:

δ с/част./млн: 20,59, 37,04, 44,03, 46,84, 55,25, 66,34, 71,74, 111,25, 116,90, 122,48, 123,63, 126,39, 128,34, 131,33, 136,78, 137,69, 141,73, 149,44, 153,68, 172,82, 175,49

Характеризация кристаллической формы 3 соединения I

[00372] Спектр ssNMR кристаллической формы 3 соединения I приведен на фиг. 12. Резонансы, которые являются характеристическими для формы 3, перечислены ниже:

δ с/част./млн: 21,72[#], 22,23[#], 43,81, 46,00, 54,01, 64,56, 67,67, 109,22, 110,33, 119,58, 122,99, 126,71, 130,28[#], 138,46[#], 139,68, 140,34, 143,63, 144,25, 146,87, 150,90, 168,32, 176,47

[#] уширенные или расщепленные сигналы, форма или химический сдвиг для которых могут меняться.

Характеризация аморфной формы соединения I

[00373] Спектр ssNMR аморфной формы соединения I приведен на фиг. 16.

Пример 15: Стабильность твердофазных форм

[00374] Физическую стабильность форм 1, 2 и 3 исследовали при 80°C/75% RH для установления того, наблюдалось ли взаимопревращение. Образцы исследовали с помощью FTIR после предварительного напряжения в течение 1 недели в открытых стеклянных флаконах.

[00375] Изменения спектров FTIR не наблюдали ни для одной из форм, это показывало, что эти формы относительно стабильны в твердом состоянии.

Пример 16: Исследования растворимости

[00376] Растворимость разных полиморфов определяли при pH 7,4 в фосфатном буфере при 25°C. Для определения равновесных значений проводили анализ образцов каждой формы в зависимости от времени. Остаточные твердые вещества для каждого образца анализировали для проверки того, что форма не изменилась во время эксперимента. Данные по зависимости концентрации (мг/мл) от времени приведены ниже для каждой формы:

	1 ч	2 ч	3 ч	24 ч
Форма 1	0,042	0,041	0,042	0,042
Форма 2	0,034	0,039	0,043	0,057*
Форма 3	0,083	0,093	0,095	0,097
Форма 4	0,079	0,089	0,105	0,102

*Дополнительный момент времени подтвердил наличие равновесия

[00377] Значения равновесной растворимости через 24 ч показали, что

растворимость формы 3 и 4 более, чем вдвое превышает растворимость формы 1. Результаты через 24 ч показали, что растворимость формы 2 более, чем на 30% превышает растворимость формы 1.

[00378] Следует отметить, что анализ остаточных твердых веществ не обнаружил полиморфное превращение во время проведения экспериментов. Данные для форм 3 и 4 эквивалентны в пределах экспериментальной погрешности.

Пример 17: Рентгенография монокристалла (SCXRD) кристаллической формы 1 соединения I

[00379] Кристаллизация соединения I из пропилацетата давала кристалл размером $0,5 \times 0,04 \times 0,02$ мм³, который герметизировали в стеклянном капилляре Lindemann. Данные рентгенографии получали на трехкружном дифрактометре Bruker/AXS, снабженном детектором по площади SMART APEX, низкотемпературным устройством (model LT 2) и генератором вращения анода молибден-K α , работающим при 50 кВ/120 мА, и устанавливали тонкую фокусировку $0,5 \times 5$ мм². Группы данных получали с помощью программного обеспечения SMART V 5.628 (Bruker AXS, 2001), проводя сканы по ω с шагом $0,3^\circ$ и временем облучения, равным 60 с. Обработка данных с помощью программы SAINT+Release 6.45 (Bruker AXS, 2003) давала 6452 отражений ($\vartheta_{\text{мин}}=2,04$, $\vartheta_{\text{макс}}=28,06$; $-8 < h < 8$, $-7 < k < 13$, $-22 < l < 22$), из которых 4753 отражения были независимыми ($R_{\text{int}}=0,0829$, $R_{\sigma}=0,2353$). Уточнение параметров элементарной ячейки проводили с использованием 720 отражений. Фазовую задачу решали по прямым методикам с помощью модуля XS в SHELXTL 6.14 (Bruker AXS, 2000).

[00380] Структуру уточняли по методикам наименьших квадратов (минимизация $(F_o^2 - F_c^2)^2$) с помощью модуля XL в SHELXTL 6.14 (Bruker AXS, 2000). Положения всех атомов H экспериментально определяли по разностной карте синтеза Фурье, $S_{\text{точность аппроксимации}}=0,780$, $R_{\text{все данные}}=0,2189$ ($R_{\text{экспериментальные данные}}=0,0536$ для 1479 отражений при $|F_{\text{экспериментальный}}| > 4\sigma$, $wR2_{\text{все данные}}=0,1080$, $wR2_{\text{экспериментальные данные}}=0,0759$). Наибольшие неотнесенные пики на разностной карте соответствуют $-0,193$ по сравнению с $+0,162$ электронов/Å³. Среднее оцененное стандартное отклонение (e.s.d.) для связи C-C равно $0,005$ Å, для связи O-C равно $0,004$ Å, для связи N-C равно $0,004$ Å и для связи C-H равно $0,03$ Å. Среднее e.s.d. для валентных углов C-C-C равно $0,4$ и для углов поворота C-C-C-C равно $0,5^\circ$.

[00381] Кристаллическую структуру кристаллической формы 1 соединения I определяли при 293 К и сводка структурных данных приведена в таблице 1 и таблице 2. Молекулярная структура приведена на фиг. 5.

Таблица 1. Кристаллографические данные для соединения I (форма 1) при 293 К

Кристаллографическая система	триклинная
Пространственная группа	P-1; Z=2
a (Å)	6,521(6)
b (Å)	10,548(9)

c (Å)	17,453(15)
α (°)	104,080(16)
β (°)	92,430(16)
γ (°)	101,081(17)
V (Å ³)	1137,6(17)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,301
Независимых отражений	4753
Качество модели	R _{экспериментальные данные} =5,36%

Таблица 2. Координаты атомов и параметры эквивалентного изотопного смещения [Å] для соединения I (форма 1) при 293 К

	x	Y	z	U(eq)*
O01	0,5030(4)	0,4696(2)	-0,24147(13)	0,0519(8)
O02	0,1244(4)	0,3734(2)	-0,21202(13)	0,0517(7)
O03	0,8430(4)	0,7934(2)	0,03104(13)	0,0437(7)
O04	0,8283(4)	1,0809(2)	0,02552(15)	0,0441(7)
O05	1,0255(4)	1,1365(3)	0,14238(14)	0,0665(9)
N01	0,5633(5)	0,8827(3)	0,06678(19)	0,0418(9)
C01	1,0831(7)	0,5910(4)	-0,3552(2)	0,0543(12)
C02	1,2317(7)	0,6751(5)	-0,3842(3)	0,0661(14)
C03	1,1721(8)	0,7334(5)	-0,4423(3)	0,0654(15)
C04	0,9651(7)	0,7091(4)	-0,4737(2)	0,0557(12)
C05	0,9012(14)	0,7688(9)	-0,5392(4)	0,092(2)
C06	0,8190(7)	0,6242(4)	-0,4438(2)	0,0516(12)
C07	0,8725(6)	0,5657(4)	-0,3858(2)	0,0435(10)
C08	0,7044(8)	0,4798(5)	-0,3518(2)	0,0552(13)
C09	0,6788(7)	0,5492(4)	-0,2681(2)	0,0478(12)
C10	0,4477(6)	0,5258(4)	-0,1675(2)	0,0403(10)
C11	0,2397(6)	0,4736(3)	-0,1521(2)	0,0438(10)
C12	-0,0778(7)	0,3071(5)	-0,1940(3)	0,0548(12)
C13	0,1733(7)	0,5270(4)	-0,0805(2)	0,0531(12)
C14	0,3017(6)	0,6301(4)	-0,0243(2)	0,0515(12)
C15	0,5061(5)	0,6793(3)	-0,0386(2)	0,0379(10)
C16	0,5770(6)	0,6257(4)	-0,1102(2)	0,0400(10)
C17	0,6506(6)	0,7874(4)	0,0212(2)	0,0388(10)

C18	0,6849(5)	0,9914(3)	0,1310(2)	0,0361(9)
C19	0,7593(6)	0,9353(5)	0,1986(2)	0,0432(11)
C20	0,5965(5)	0,9512(3)	0,2570(2)	0,0402(10)
C21	0,5709(7)	0,8992(5)	0,3221(3)	0,0529(12)
C22	0,4184(7)	0,9324(5)	0,3719(3)	0,0613(13)
C23	0,2946(8)	1,0159(5)	0,3560(3)	0,0607(14)
C24	0,3156(6)	1,0695(4)	0,2899(2)	0,0468(11)
C25	0,4722(6)	1,0356(3)	0,2408(2)	0,0378(10)
C26	0,5351(6)	1,0837(4)	0,1691(2)	0,0405(10)
C27	0,8654(6)	1,0758(4)	0,1007(2)	0,0429(10)
H1	0,448(4)	0,886(3)	0,0505(17)	0,025(11)
H4	0,953(7)	1,131(4)	0,016(2)	0,112(18)
H01	1,122(4)	0,543(3)	-0,3064(17)	0,050(10)
H02	1,390(6)	0,700(3)	-0,357(2)	0,089(14)
H03	1,276(5)	0,791(3)	-0,4616(18)	0,061(12)
H051	0,924(8)	0,726(5)	-0,582(3)	0,12(3)
H052	0,999(10)	0,857(6)	-0,534(4)	0,24(4)
H053	0,776(7)	0,777(5)	-0,536(3)	0,13(3)
H06	0,680(5)	0,607(3)	-0,4665(17)	0,041(11)
H081	0,745(5)	0,392(3)	-0,3537(19)	0,062(14)
H082	0,571(5)	0,446(3)	-0,3879(18)	0,064(12)
H091	0,647(5)	0,645(3)	-0,2638(17)	0,052(12)
H092	0,815(5)	0,570(3)	-0,2255(19)	0,073(12)
H121	-0,175(6)	0,376(4)	-0,183(2)	0,086(15)
H122	-0,130(5)	0,245(3)	-0,244(2)	0,079(14)
H123	-0,054(6)	0,267(4)	-0,136(3)	0,131(18)
H13	0,035(5)	0,500(3)	-0,073(2)	0,076(14)
H14	0,256(4)	0,664(3)	0,0241(17)	0,044(11)
H16	0,716(4)	0,667(2)	-0,1171(14)	0,025(9)
H191	0,750(4)	0,844(3)	0,1739(17)	0,041(11)
H192	0,902(5)	0,999(3)	0,2276(15)	0,043(9)
H21	0,651(5)	0,842(3)	0,3281(19)	0,047(13)
H22	0,399(5)	0,900(3)	0,426(2)	0,085(13)
H23	0,181(6)	1,031(4)	0,385(2)	0,082(15)

H24	0,227(5)	1,130(3)	0,2714(17)	0,047(11)
H261	0,611(5)	1,188(3)	0,1875(16)	0,051(10)
H262	0,427(5)	1,084(3)	0,1328(17)	0,051(12)

* U_{eq} определяется, как одна треть следа ортогонализованного тензора U_{ij} .

Пример 18: Рентгенография монокристалла (SCXRD) кристаллической формы 2 соединения I

[00382] Кристаллизация соединения I из смеси N-метил-2-пирролидон/метанол давала кристалл размером - $0,6 \times 0,2 \times 0,2$ мм³, который герметизировали в стеклянном капилляре Lindemann. Данные рентгенографии получали на трехкружном дифрактометре Bruker/AXS, снабженном детектором по площади SMART APEX, низкотемпературным устройством (model LT 2) и микрофокусным генератором медь-K α , работающим при 45 кВ/650 мкА, и многослойной оптикой фокусирования пучка Montel с диаметром пятна фокусировки во втором фокусе, равным ~ 250 мкм (Wiesmann et al., 2007). Группы данных получали с помощью программного обеспечения SMART V 5.628 (Bruker AXS, 2001), проводя сканы по ω с шагом $0,3^\circ$ и временем облучения, равным 5 с. Обработка данных с помощью программы SAINT+Release 6.45 (Bruker AXS, 2003) давала 23571 отражение ($\vartheta_{\min}=2,80$, $\vartheta_{\max}=69,16$; $-7 < h < 6$, $-28 < k < 26$, $-34 < l < 38$), из которых 4163 отражения были независимыми ($R_{\text{int}}=0,0242$, $R_{\sigma}=0,0190$). Уточнение параметров элементарной ячейки проводили с использованием 99 определений параметра локальной ячейки, наблюдающихся при интеграции данных. Вносили эмпирическую поправку на поглощение с использованием программы SADABS, модуля SAINT 6.45 (Bruker AXS, 2003). Фазовую задачу решали по прямым методикам с помощью модуля XS в SHELXTL 6.14 (Bruker AXS, 2000).

[00383] Структуру уточняли по методикам наименьших квадратов (минимизация $(F_o^2 - F_c^2)^2$) с помощью модуля XL в SHELXTL 6.14 (Bruker AXS, 2000). Положения всех атомов H экспериментально определяли по разностной карте синтеза Фурье, $S_{\text{точность аппроксимации}}=1,039$, $R_{\text{все данные}}=0,0490$ ($R_{\text{экспериментальные данные}}=0,0379$ для 3283 отражений при $|F_{\text{экспериментальный}}| > 4\sigma$, $wR2_{\text{все данные}}=0,1041$, $wR2_{\text{экспериментальные данные}}=0,0971$). Наибольшие неотнесенные пики на разностной карте соответствуют $-0,179$ по сравнению с $+0,185$ электронов/Å³. Среднее оцененное стандартное отклонение (e.s.d.) для связи C-C равно $0,002$ Å, для связи O-C равно $0,002$ Å, для связи N-C равно $0,002$ Å и для связи C-H равно $0,02$ Å. Среднее e.s.d. для валентных углов C-C-C равно $0,2$ и для углов поворота C-C-C-C равно $0,2^\circ$.

[00384] Кристаллическую структуру кристаллической формы 2 соединения I определяли при 293 К и сводка структурных данных приведена в таблице 3 и таблице 4. Молекулярная структура приведена на фиг. 9.

Таблица 3. Кристаллографические данные для соединения I (форма 2) при 293 К

Кристаллографическая система	орторомбическая
Пространственная группа	Pbca; Z=8

a (Å)	6,2823(10)
b (Å)	23,285(4)
c (Å)	31,614(6)
α (°)	90,00°
β (°)	90,00°
γ (°)	90,00°
V (Å ³)	4624,5(14)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,280
Независимых отражений	4163
Качество модели	R _{экспериментальные данные} =3,79%

Таблица 4. координаты атомов и параметры эквивалентного изотопного смещения [Å] для соединения I (форма 2) при 293 К

	x	Y	z	U(eq)*
O01	0,64153(19)	0,50661(5)	0,18516(3)	0,0611(3)
O02	0,28437(18)	0,45533(5)	0,19955(3)	0,0633(3)
O03	0,90062(15)	0,41927(4)	0,04333(3)	0,0463(3)
O04	0,80055(16)	0,50310(4)	-0,02774(3)	0,0502(3)
O05	0,9886(2)	0,44424(5)	-0,06867(4)	0,0775(4)
N01	0,5874(2)	0,41538(5)	0,00862(4)	0,0430(3)
C01	1,1636(3)	0,63689(10)	0,18246(6)	0,0685(5)
C02	1,2638(4)	0,68761(11)	0,17096(6)	0,0805(6)
C03	1,1664(4)	0,73952(10)	0,17789(6)	0,0800(6)
C04	0,9689(3)	0,74237(8)	0,19659(6)	0,0720(5)
C05	0,8583(8)	0,79928(13)	0,20384(14)	0,1180(11)
C06	0,8710(3)	0,69112(8)	0,20812(5)	0,0636(5)
C07	0,9644(3)	0,63853(7)	0,20097(5)	0,0578(4)
C08	0,8452(4)	0,58411(10)	0,21203(6)	0,0732(6)
C09	0,7850(3)	0,55127(9)	0,17367(5)	0,0629(5)
C10	0,5684(2)	0,47210(6)	0,15318(4)	0,0460(3)
C11	0,3731(2)	0,44413(6)	0,16110(4)	0,0472(4)
C12	0,1001(3)	0,42334(10)	0,21130(7)	0,0692(5)
C13	0,2878(3)	0,40883(7)	0,13037(5)	0,0517(4)
C14	0,3910(2)	0,40118(7)	0,09210(5)	0,0493(4)
C15	0,5845(2)	0,42789(6)	0,08447(4)	0,0416(3)

C16	0,6729(2)	0,46302(6)	0,11559(4)	0,0444(3)
C17	0,7039(2)	0,42086(5)	0,04418(4)	0,0404(3)
C18	0,6857(2)	0,40508(6)	-0,03269(4)	0,0422(3)
C19	0,7875(3)	0,34474(7)	-0,03372(5)	0,0502(4)
C20	0,6175(2)	0,30717(6)	-0,05197(4)	0,0481(4)
C21	0,6098(4)	0,24762(8)	-0,05344(6)	0,0662(5)
C22	0,4395(4)	0,22158(9)	-0,07369(6)	0,0783(6)
C23	0,2804(4)	0,25389(9)	-0,09190(6)	0,0736(6)
C24	0,2872(3)	0,31333(8)	-0,09077(5)	0,0579(4)
C25	0,4573(2)	0,33957(6)	-0,07050(4)	0,0459(3)
C26	0,5073(3)	0,40272(7)	-0,06663(5)	0,0471(4)
C27	0,8436(2)	0,45215(6)	-0,04449(5)	0,0479(4)
H1	0,453(3)	0,4252(7)	0,0094(5)	0,054(5)
H4	0,906(3)	0,5274(9)	-0,0346(6)	0,087(6)
H01	1,231(3)	0,5999(10)	0,1763(6)	0,084(6)
H02	1,396(4)	0,6848(9)	0,1581(7)	0,097(7)
H03	1,243(4)	0,7768(10)	0,1684(6)	0,100(7)
H051	0,899(7)	0,8235(19)	0,1837(13)	0,20(2)
H052	0,835(7)	0,8063(18)	0,2320(14)	0,208(19)
H053	0,704(11)	0,798(2)	0,1966(18)	0,28(3)
H06	0,731(3)	0,6930(8)	0,2207(6)	0,076(6)
H081	0,719(4)	0,5932(11)	0,2274(8)	0,121(9)
H082	0,919(3)	0,5607(10)	0,2329(7)	0,096(7)
H091	0,733(3)	0,5726(9)	0,1502(7)	0,086(6)
H092	0,923(4)	0,5349(9)	0,1618(7)	0,103(7)
H121	-0,019(4)	0,4312(9)	0,1902(7)	0,092(7)
H122	0,063(3)	0,4362(9)	0,2379(7)	0,092(7)
H123	0,136(3)	0,3791(10)	0,2109(6)	0,090(6)
H13	0,158(3)	0,3900(7)	0,1360(5)	0,059(5)
H14	0,332(3)	0,3756(7)	0,0716(5)	0,054(4)
H16	0,803(2)	0,4808(6)	0,1100(4)	0,046(4)
H191	0,835(3)	0,3324(7)	-0,0053(5)	0,060(5)
H192	0,912(3)	0,3445(7)	-0,0524(5)	0,065(5)
H21	0,717(3)	0,2274(8)	-0,0407(6)	0,072(6)

H22	0,433(3)	0,1802(9)	-0,0748(6)	0,083(6)
H23	0,157(3)	0,2352(9)	-0,1048(6)	0,090(6)
H24	0,174(3)	0,3357(8)	-0,1036(6)	0,070(5)
H261	0,566(2)	0,4176(6)	-0,0943(5)	0,058(4)
H262	0,385(3)	0,4262(7)	-0,0586(5)	0,053(4)

* $U(eq)$ определяется, как одна треть следа ортогонализованного тензора U_{ij}

[00385] Полученные экспериментально порошковые рентгенограммы согласуются с рассчитанными по кристаллической структуре.

Пример А-1: Парентеральная фармацевтическая композиция

[00386] Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения с помощью инъекции (подкожной, внутривенной), 1-100 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, растворяют в стерильной воде и затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного физиологического раствора. Необязательно добавляют подходящий буфер, а также необязательную кислоту или основание для регулирования pH. Смесь включают в дозированную разовую форму, подходящую для введения с помощью инъекции

Пример А-2: Пероральный раствор

[00387] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, добавляют к воде (с необязательным солюбилизатором (солюбилизаторами), необязательным буфер(ом) и маскирующими вкус инертными наполнителями) и получают раствор 20 мг/мл.

Пример А-3: Пероральная таблетка

[00388] Таблетку получают смешиванием 20-50 мас.% соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 1-10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы низкой степени замещения и 1-10 мас.% стеарата магния или других подходящих инертных наполнителей. Таблетки получают прямым прессованием. Полная масса прессованных таблеток поддерживается равной 100 -500 мг.

Пример А-4: Пероральная капсула

[00389] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли необязательно смешивают с крахмалом или другими подходящими порошкообразными смесями. Смесь включают в пероральную дозированную форму, такую как капсула из твердого желатина, которая является подходящей для перорального введения.

[00390] В другом варианте осуществления 10-500 мг соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, помещают в капсулу размера 4 или капсулу размера 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывают.

[00391] Примеры и варианты осуществления в настоящем изобретении описаны

только для иллюстративных целей и разные модификации или изменения, предложенные специалистами в данной области техники следует включать в сущность и объем настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает:

порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); или

порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$); или

полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1739,6 \text{ см}^{-1}$; или

параметрами элементарной ячейки при 293 К, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	триклинная
Пространственная группа	P-1; Z=2
a (Å)	6,521(6)
b (Å)	10,548(9)
c (Å)	17,453(15)
α (°)	104,080(16)
β (°)	92,430(16)
γ (°)	101,081(17)
V (Å ³)	1137,6(17)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,301
Независимых отражений	4753

спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4; или

спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δ c) при 23,35, 124,43, 126,78, 127,42 и 136,47 част./млн; или их комбинациями.

2. Кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), обладающая порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $14,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $17,7 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$).

3. Кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), обладающая порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 1, по данным измерения с использованием излучения Cu ($K\alpha$).

4. Кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), обладающая параметрами элементарной ячейки при 293 К, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	триклинная
Пространственная группа	P-1; Z=2
a (Å)	6,521(6)
b (Å)	10,548(9)
c (Å)	17,453(15)
α (°)	104,080(16)
β (°)	92,430(16)
γ (°)	101,081(17)
V (Å ³)	1137,6(17)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,301
Независимых отражений	4753

5. Кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), обладающая спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4.

6. Кристаллическая форма по любому из п.п. 2-4, где кристаллическая форма 1 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 4.

7. Кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), обладающая спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δ c) при примерно 23,35 част./млн, примерно 124,43 част./млн, примерно 126,78 част./млн, примерно 127,42 част./млн, и примерно 136,47 част./млн.

8. Кристаллическая форма по любому из п.п. 2-4, где кристаллическая форма 1 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δ c) при примерно 23,35 част./млн, примерно 124,43 част./млн, примерно 126,78 част./млн, примерно 127,42 част./млн, и примерно 136,47 част./млн.

9. Кристаллическая форма 1 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), обладающая полученным с помощью IR Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1739,6 см⁻¹.

10. Кристаллическая форма по любому из п.п. 2-10, где кристаллическая форма 1 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает полученным с помощью IR Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1739,6 см⁻¹.

11. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-10, где кристаллическая форма 1 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 2.

12. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-10, где кристаллическая форма 1 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с тремя эндотермическими проявлениями, обладающими: началом примерно при 198,5°C и пиком примерно при 200,4°C; началом примерно при 204,8°C и пиком примерно при 205,8°C; и началом примерно при 213,9°C и пиком примерно при 216,3°C.

13. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-12, где кристаллическая форма 1 соединения I является безводной.

14. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-13, где кристаллическая форма 1 соединения I в основном не содержит кристаллическую форму 2 соединения I.

15. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-13, где кристаллическая форма 1 соединения I содержит менее 1% мас./мас. кристаллической формы 2 соединения I.

16. Кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает:

порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 6, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); или

порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при 5,6 \pm 0,2° 2-тета, 7,6 \pm 0,2° 2-тета, 9,4 \pm 0,2° 2-тета, 15,5 \pm 0,2° 2-тета и 16,3 \pm 0,2° 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α); или

полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1731,7 см⁻¹; или

параметрами элементарной ячейки при 293 К, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	орторомбическая
Пространственная группа	Pbca; Z=8
a (Å)	6,2823(10)
b (Å)	23,285(4)
c (Å)	31,614(6)
α (°)	90,00°
β (°)	90,00°
γ (°)	90,00°
V (Å ³)	4624,5(14)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,280
Независимых отражений	4163

спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 8; или

спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δ с) при 20,59, 126,39, 128,34 и 137,69 част./млн; или их комбинациями.

17. Кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 6, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α).

18. Кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $5,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $7,6 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $9,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $16,3 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α).

19. Кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает параметрами элементарной ячейки при 293 К, в основном равными следующим:

Кристаллографическая система	орторомбическая
Пространственная группа	Pbca; Z=8
a (Å)	6,2823(10)
b (Å)	23,285(4)
c (Å)	31,614(6)
α (°)	90,00°
β (°)	90,00°
γ (°)	90,00°
V (Å ³)	4624,5(14)
Рассчитанная плотность (т/м ³)	1,280
Независимых отражений	4163

20. Кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 8.

21. Кристаллическая форма по любому из п.п. 16-19, где кристаллическая форма 2 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 8.

22. Кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δ c) при 20,59, 126,39, 128,34 и 137,69 част./млн.

23. Кристаллическая форма по любому из п.п. 16-19, где кристаллическая форма 2 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δ c) при 20,59, 126,39, 128,34 и 137,69 част./млн.

24. Кристаллическая форма 2 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1731,7 \text{ см}^{-1}$.

25. Кристаллическая форма по любому из п.п. 16-23, где кристаллическая форма 2 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1731,7 \text{ см}^{-1}$.

26. Кристаллическая форма по любому из п.п. 16-25, где кристаллическая форма 2 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 7.

27. Кристаллическая форма по любому из п.п. 16-25, где кристаллическая форма 2 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермическим проявлением, обладающим началом примерно при $215,3^\circ\text{C}$ и пиком примерно при $216,4^\circ\text{C}$.

28. Кристаллическая форма по любому из п.п. 16-27, где кристаллическая форма 2 соединения I является безводной.

29. Кристаллическая форма 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает: порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 10, по данным измерения с использованием излучения $\text{Cu (K}\alpha\text{)}$; или

порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $4,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $6,8 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,1 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $26,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения $\text{Cu (K}\alpha\text{)}$; или

полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при $1722,0 \text{ см}^{-1}$; или

спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 12; или

спектром ^{13}C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δc) при 64,56, 67,67, 122,99 и 126,71 част./млн; или их комбинациями.

30. Кристаллическая форма 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 10, по данным измерения с использованием излучения $\text{Cu (K}\alpha\text{)}$.

31. Кристаллическая форма 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (XRPD) с пиками при $4,2 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $6,8 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $15,1 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,0 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, $25,5 \pm 0,2^\circ$ 2-тета и $26,4 \pm 0,2^\circ$ 2-тета, по данным измерения с использованием излучения $\text{Cu (K}\alpha\text{)}$.

32. Кристаллическая форма 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1722,0 см⁻¹.

33. Кристаллическая форма по п. 30 или 31, где кристаллическая форма 3 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1722,0 см⁻¹.

34. Кристаллическая форма 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 12.

35. Кристаллическая форма по любому из п.п. 30-33, где кристаллическая форма 3 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 12.

36. Кристаллическая форма 3 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δс) при 64,56, 67,67, 122,99 и 126,71 част./млн.

37. Кристаллическая форма по любому из п.п. 30-33, где кристаллическая форма 3 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), отличающимся резонансами (δс) при 64,56, 67,67, 122,99 и 126,71 част./млн.

38. Кристаллическая форма по любому из п.п. 29-37, где кристаллическая форма 3 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 11.

39. Кристаллическая форма по любому из п.п. 27-37, где кристаллическая форма 3 соединения I дополнительно отличается термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с одним или большим количеством эндотермических проявлений, обладающих: началом примерно при 204,2°C и пиком примерно при 205,3°C; и/или началом примерно при 213,6°C и пиком примерно при 215,8°C.

40. Кристаллическая форма по любому из п.п. 29-39, где кристаллическая форма 3 соединения I является безводной.

41. Кристаллическая форма 4 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает: порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 13, по данным измерения с использованием излучения Cu (Kα); или полученным с помощью ИР Фурье спектроскопии (FTIR) спектром с пиком примерно при 1743,9 см⁻¹; или их комбинациями.

42. Кристаллическая форма 4 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (XRPD), в основном такой, как приведенная на фиг. 13, по данным измерения с использованием излучения Cu (K α).

43. Кристаллическая форма по п. 41 или п. 42, где кристаллическая форма 4 соединения I дополнительно отличается тем, что обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в основном такой, как приведенная на фиг. 14.

44. Кристаллическая форма по любому из п.п. 41-43, где кристаллическая форма 4 соединения I является безводной.

45. Аморфная фаза 2-(4-метокси-3-(3-метилфенетокси)бензамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (соединение I), отличающаяся тем, что обладает: рентгенограммой XRPD, демонстрирующей отсутствие кристалличности, и/или спектром ¹³C твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), в основном таким, как приведенный на фиг. 16.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму 1 по любому из п.п. 1-15 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

47. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из п.п. 1-44 или аморфную фазу по п. 45 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

48. Фармацевтическая композиция по п. 46 или п. 47, где фармацевтическая композиция находится в форме твердой фармацевтической композиции.

49. Фармацевтическая композиция по п. 48, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы.

50. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 46-49, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки и содержит от примерно 50 мг до примерно 300 мг кристаллической формы 1 соединения I.

51. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 46-50, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки и содержит примерно 150 мг кристаллической формы 1 соединения I.

52. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 46-51, где фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 1 соединения I и кристаллическая форма 1 соединения I в основном не содержит кристаллическую форму 2 соединения I.

53. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 46-51, где фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 1 соединения I и кристаллическая форма 1 соединения I содержит менее 1% мас./мас. кристаллической формы 2 соединения I.

54. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 46-53, где фармацевтическая композиция в основном не содержит примеси в соединении I.

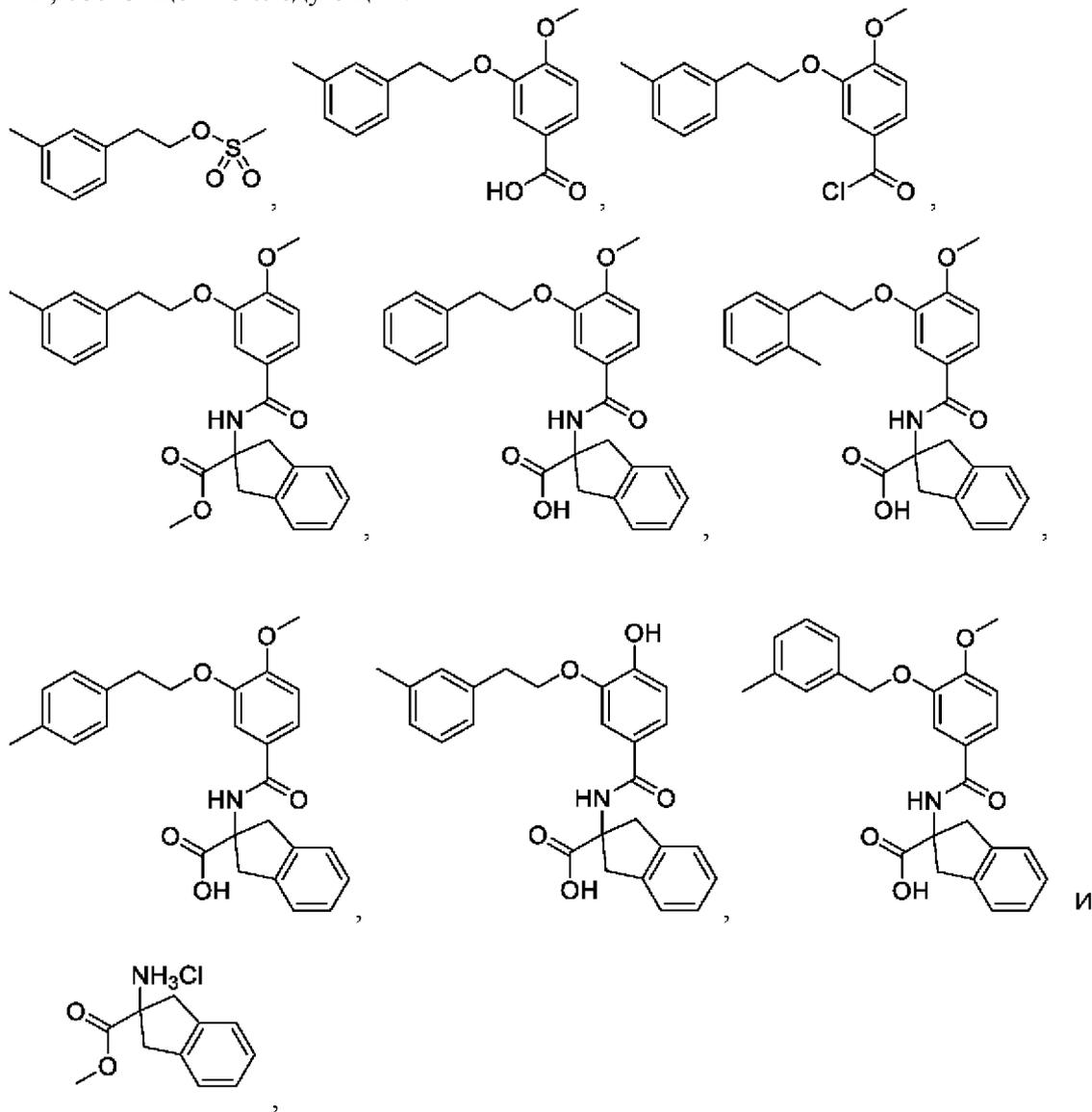
55. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 46-53, где фармацевтическая

композиция содержит менее примерно 1% мас./мас. примесей в соединении I.

56. Фармацевтическая композиция по п. 55, где примеси в соединении I включают один или большее количество продуктов разложения соединения I, один или большее количество промежуточных продуктов, использовавшихся при синтезе соединения I, или их комбинации.

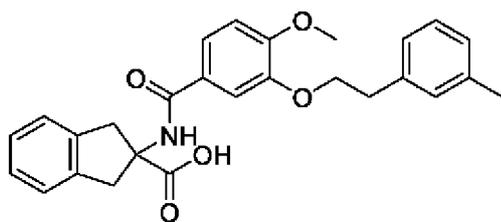
57. Фармацевтическая композиция по п. 55, где примеси в соединении I включают один или большее количество промежуточных продуктов, использовавшихся при синтезе соединения I.

58. Фармацевтическая композиция по п. 55, где примеси в соединении I выбраны из группы, состоящей из следующих:



или их комбинация.

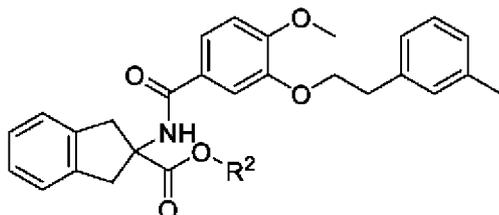
59. Способ получения соединения со структурой соединения I:



Соединение I

включающий:

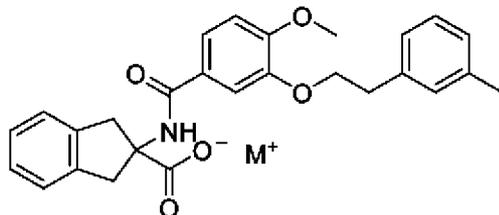
(1) взаимодействие соединения формулы 6:



Формула 6

где R^2 означает C_1 - C_{20} алкил, C_1 - C_{20} алкенил, C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_{10} циклоалкенил;

с гидроксидным реагентом формулы $M-OH$ в подходящем растворителе с получением соединения формулы 7:



Формула 7

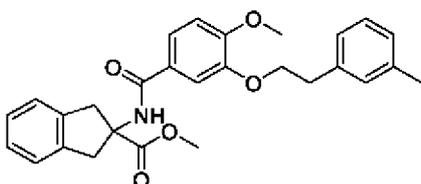
где M^+ означает Na^+ , K^+ или Li^+ и $M-OH$ означает $NaOH$, KOH или $LiOH$ соответственно;

и

(2) взаимодействие соединения формулы 7 с подходящей органической кислотой в подходящем растворителе с получением соединения I.

60. Способ по п. 59, где R^2 означает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изоамил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, терпенил, борнил, аллил, линалил или геранил.

61. Способ по п. 59, где соединение формулы 6 представляет собой соединение ба:



Соединение 6а.

62. Способ по любому из п.п. 59-61, где гидроксидным реагентом на стадии (1) является NaOH; и соединение формулы 7 представляет собой соединение 7а:



Соединение 7а.

63. Способ по любому из п.п. 59-62, где подходящим растворителем на стадии (1) является тетрагидрофуран, метанол, этанол, этиленгликоль, ацетонитрил, вода или их комбинация; подходящей органической кислотой на стадии (2) является молочная кислота, уксусная кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, винная кислота; и подходящим растворителем на стадии (2) является тетрагидрофуран, метанол, этанол, этиленгликоль, ацетонитрил, вода или их комбинация; и где рН раствора после добавления органической кислоты равен от примерно 7 до примерно 8.

64. Способ по любому из п.п. 59-62, где подходящим растворителем на стадии (1) является смесь метанола и воды; подходящей органической кислотой на стадии (2) является лимонная кислота; и подходящим растворителем на стадии (2) является смесь метанола и воды.

65. Способ по любому из п.п. 59-64, где стадию (1) проводят при температуре, равной примерно 60°C в течение не менее 2 ч.

66. Способ по любому из п.п. 59-65, где рН раствора после добавления органической кислоты равен примерно 7,5.

67. Способ по любому из п.п. 59-66, где соединение формулы 7 не выделяют до стадии (2); и стадии (1) и (2) проводят в одном реакционном сосуде.

68. Способ по п. 67, где реакционную смесь стадии (1) охлаждают до комнатной температуры до прибавления органической кислоты.

69. Способ по любому из п.п. 59-68, включающий кристаллизацию соединения I из реакционной смеси стадии (2); и выделение кристаллической формы I соединения I.

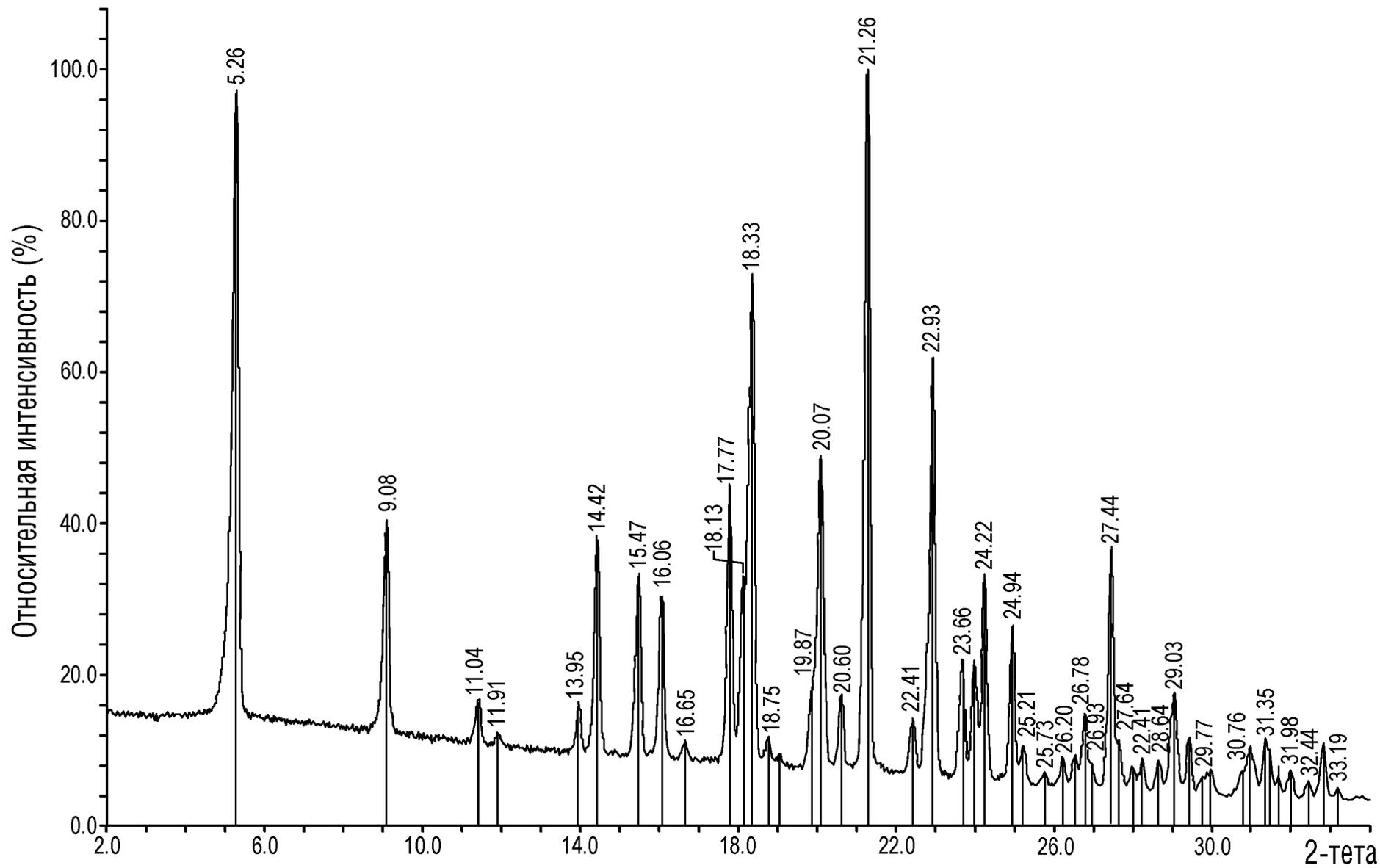
70. Способ по п. 69, где в реакционную смесь вносят затравку чистой кристаллической формы I соединения I.

71. Способ по п. 69 или п. 70, где реакционную смесь на стадии (2) охлаждают примерно до 10°C.

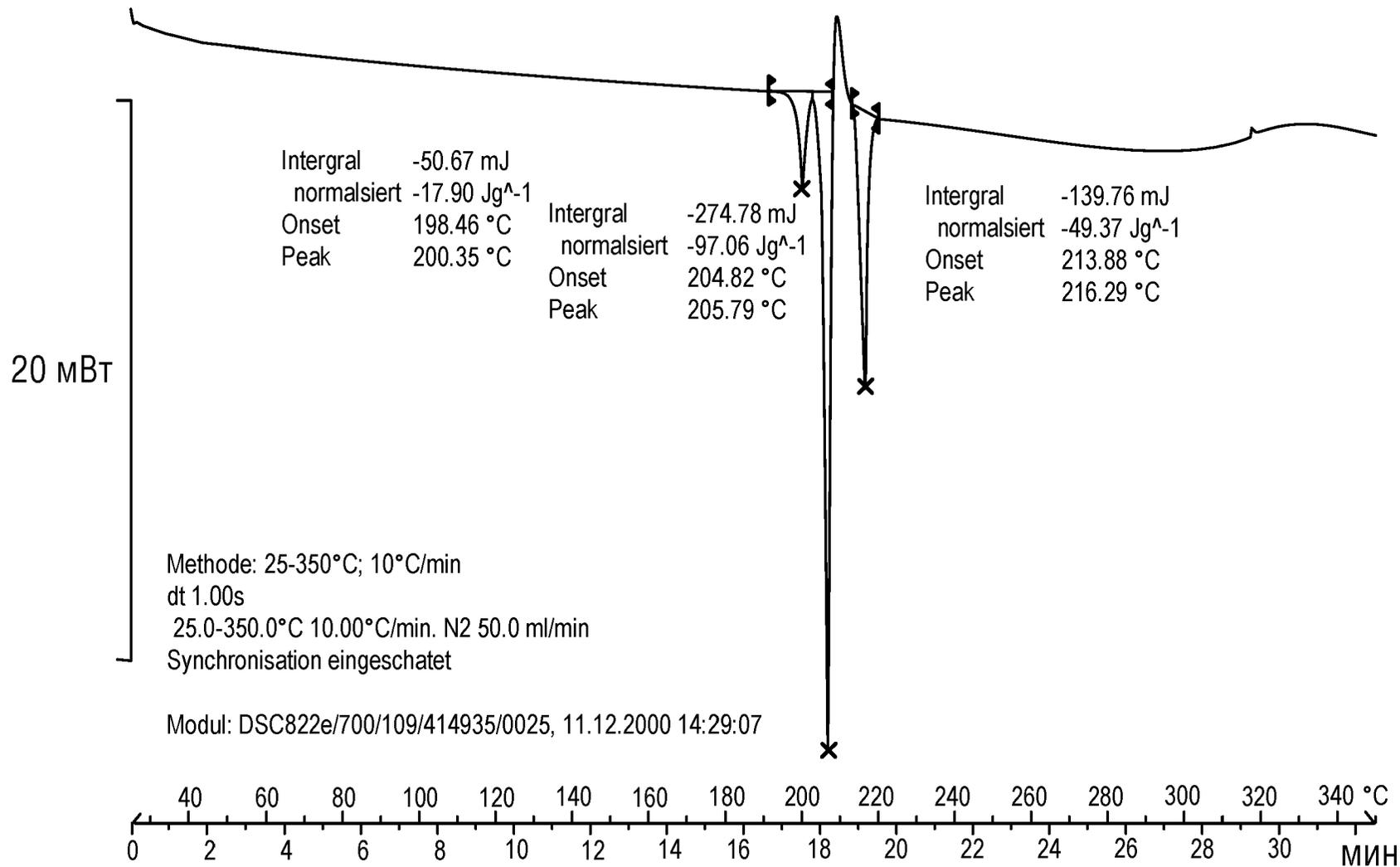
72. Способ по п. 69 или п. 70, где реакционную смесь на стадии (2) охлаждают примерно до 10°C в течение примерно 3 ч.

По доверенности

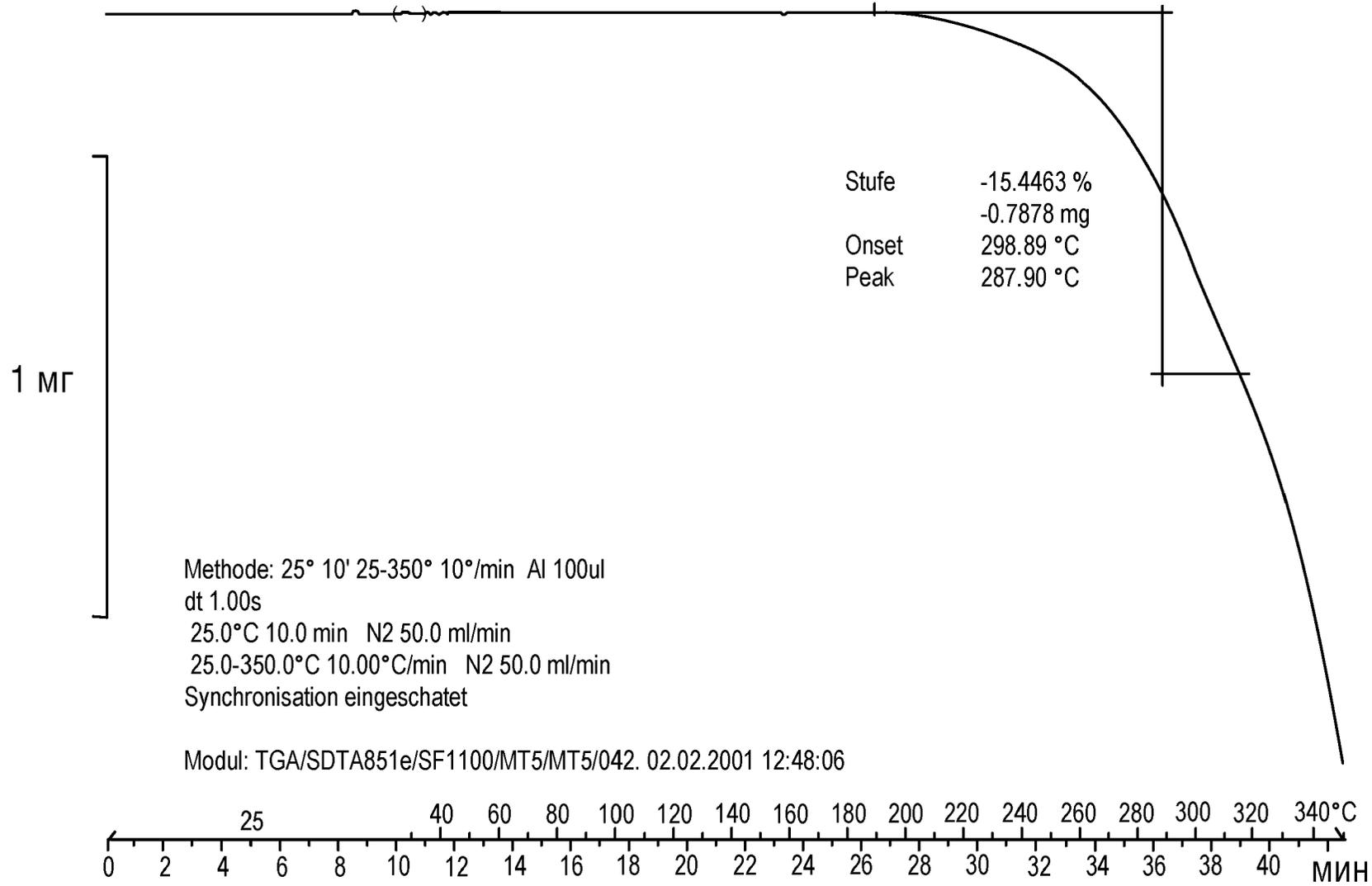
ФИГ.1



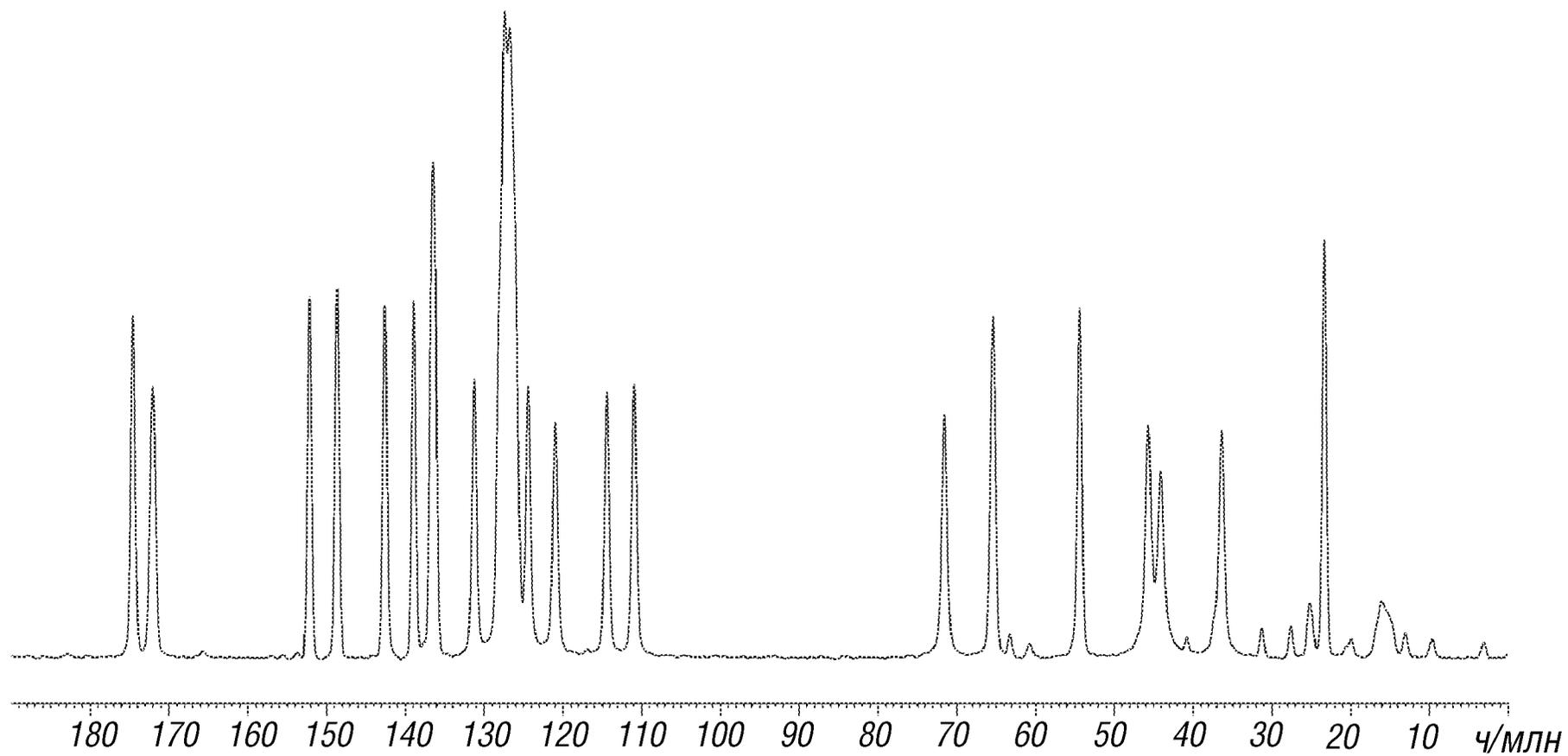
Фиг.2



ФИГ.3

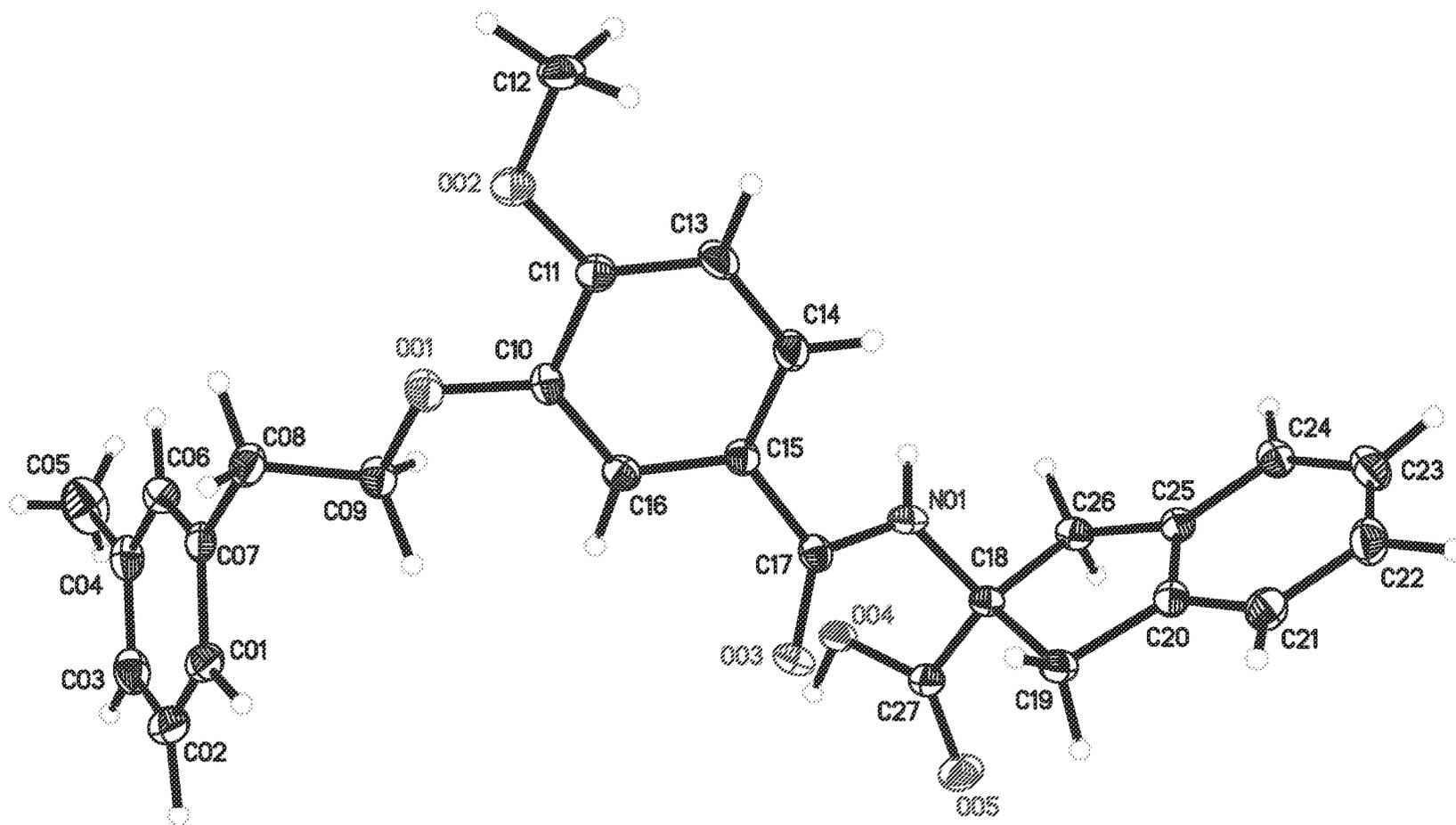


ФИГ.4

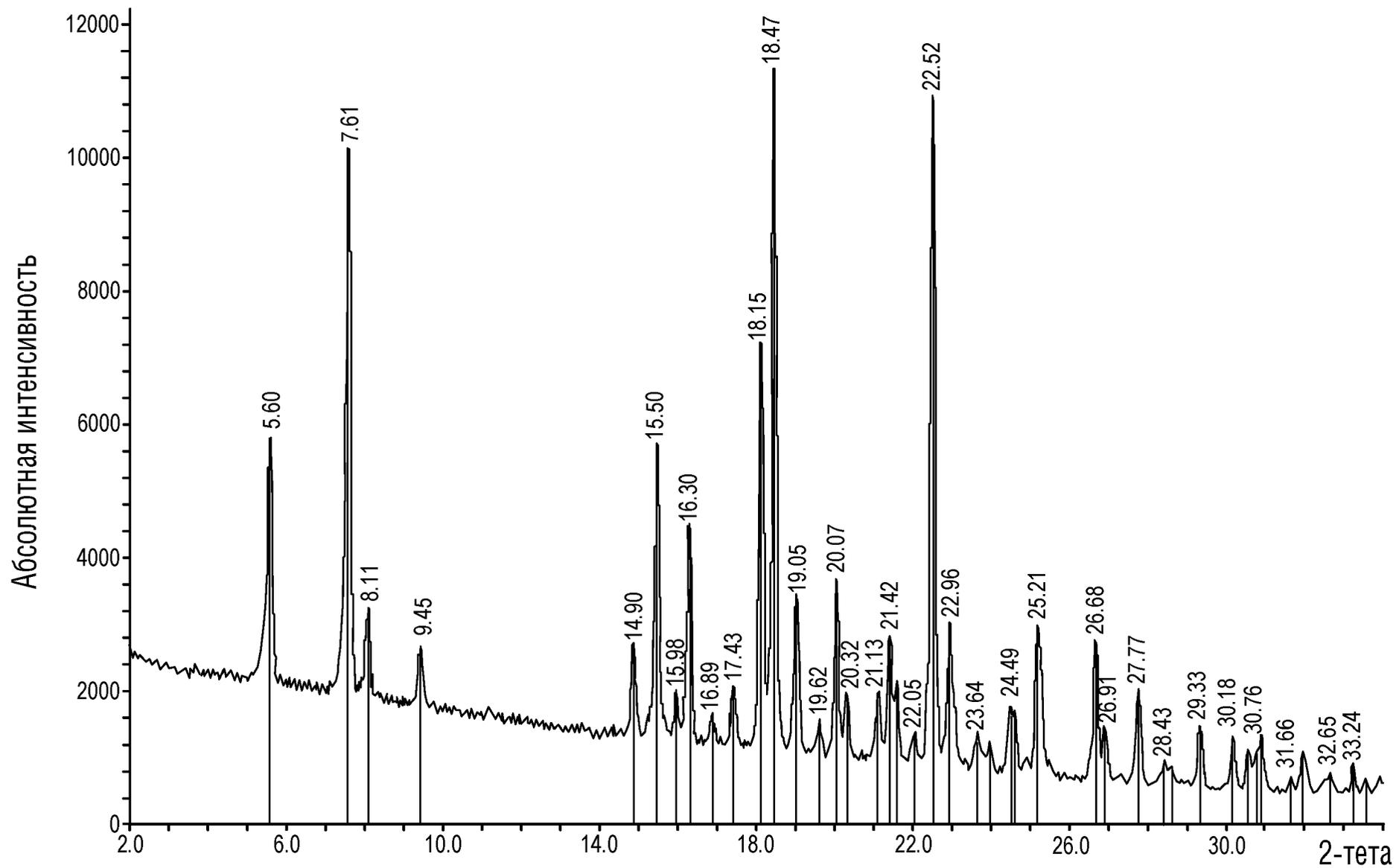


4/28

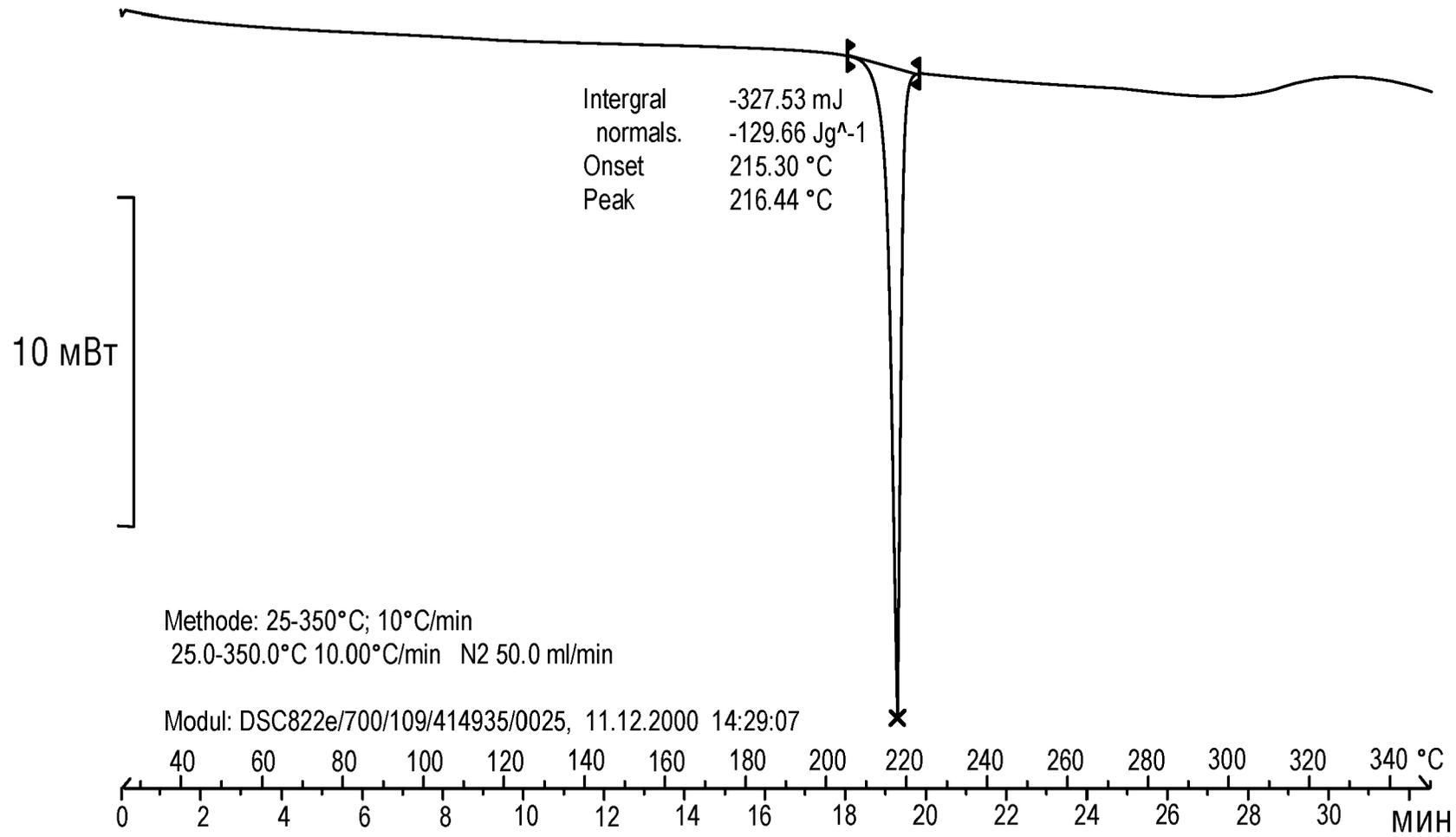
ФИГ.5



ФИГ.6

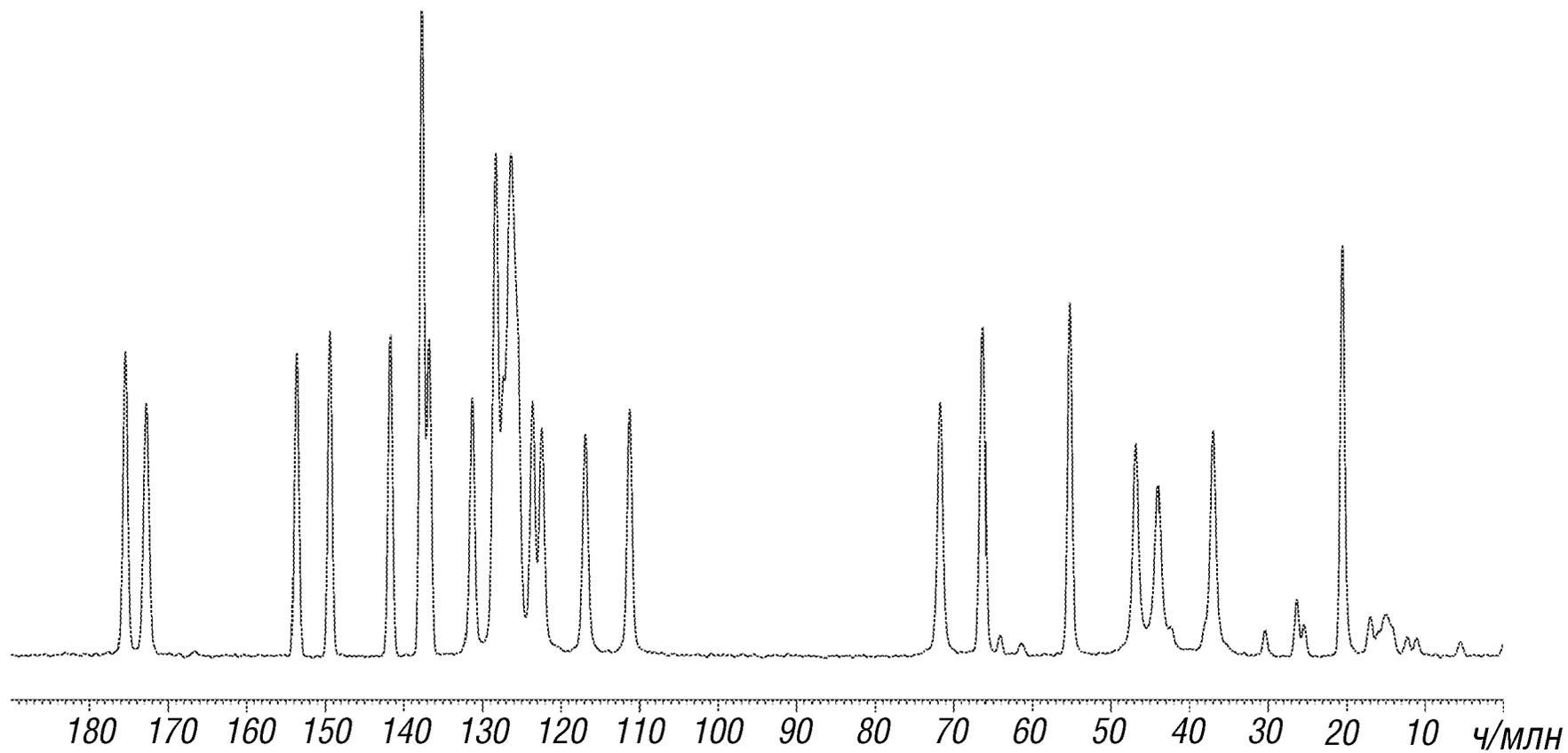


ФИГ.7

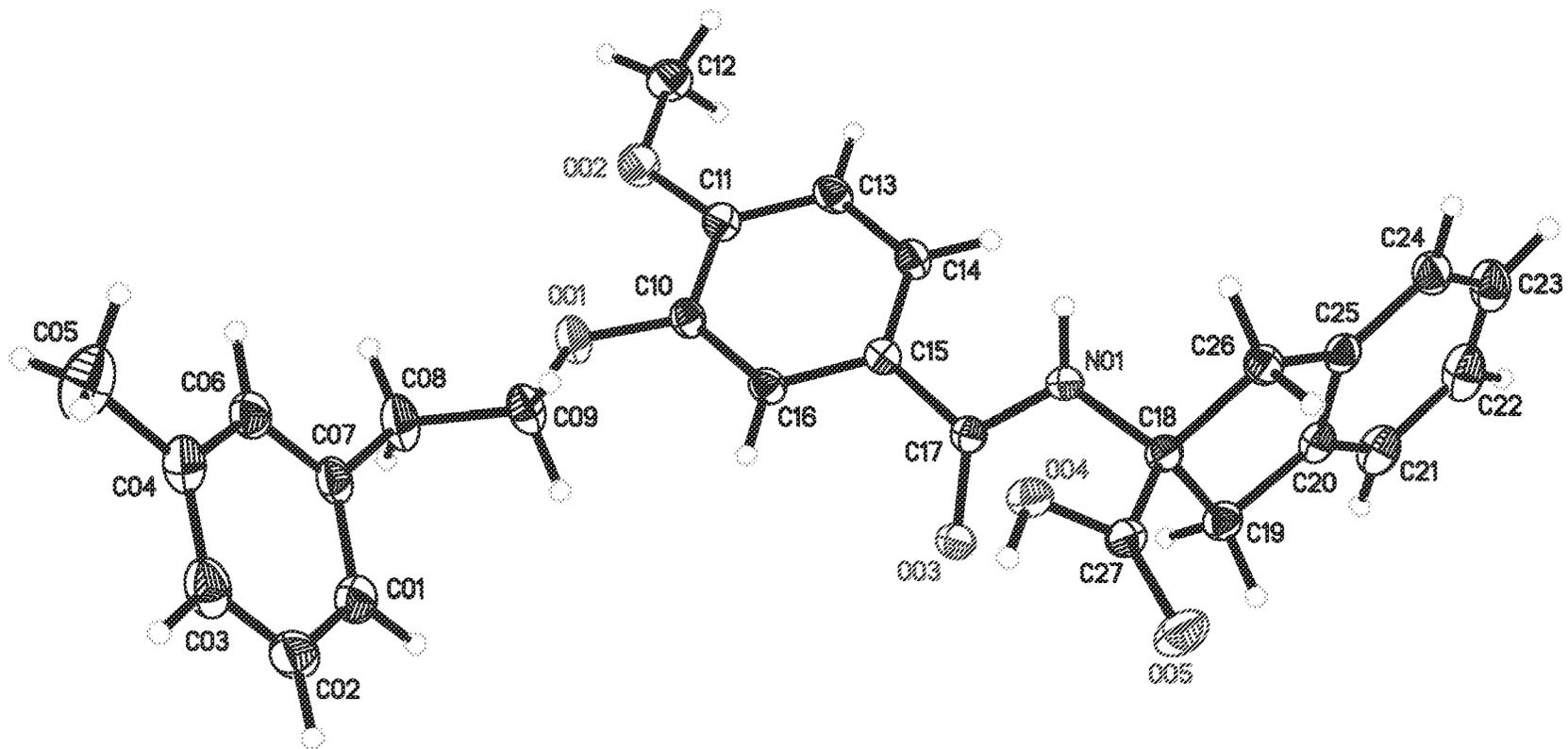


7/28

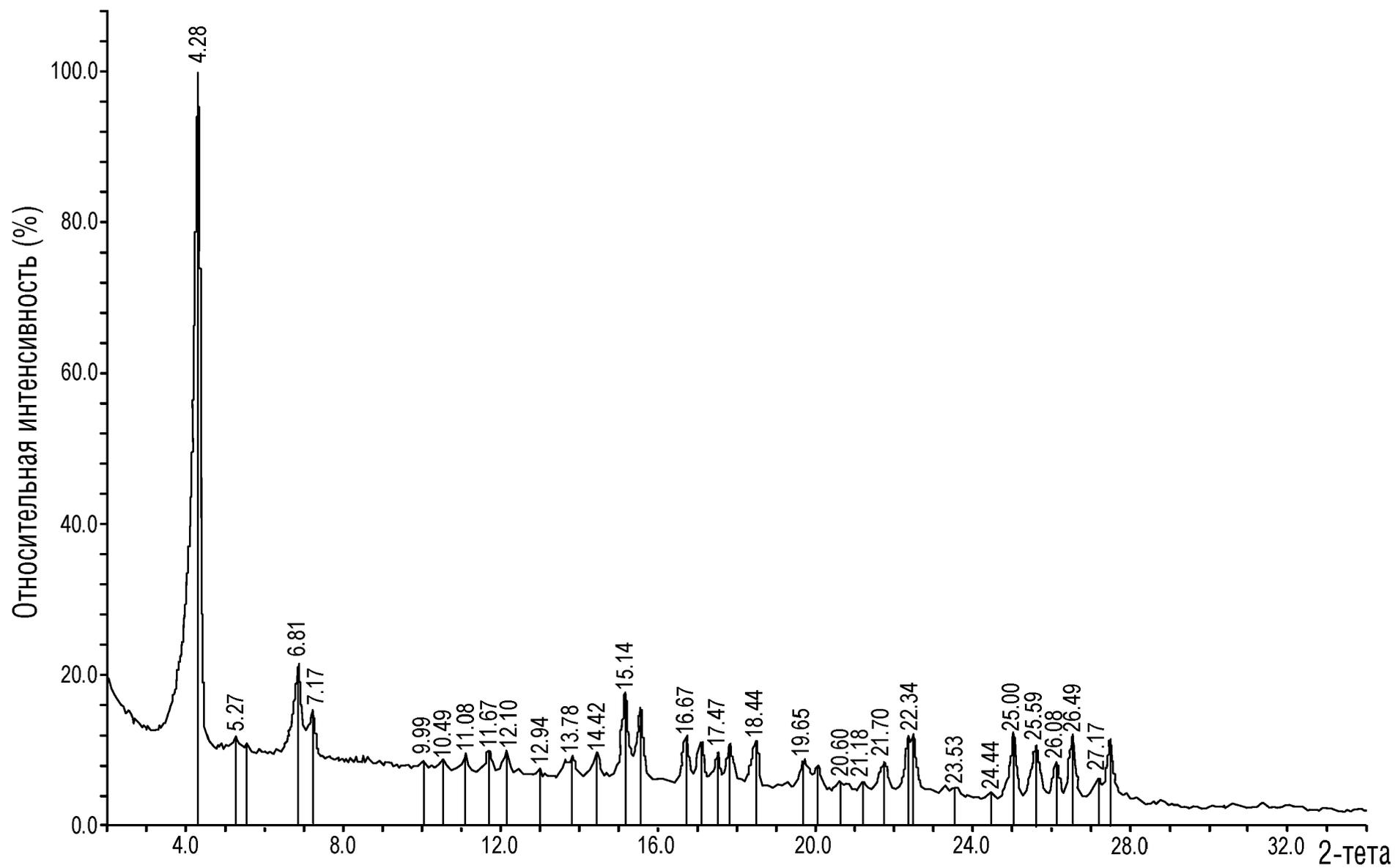
ФИГ.8



ФИГ.9

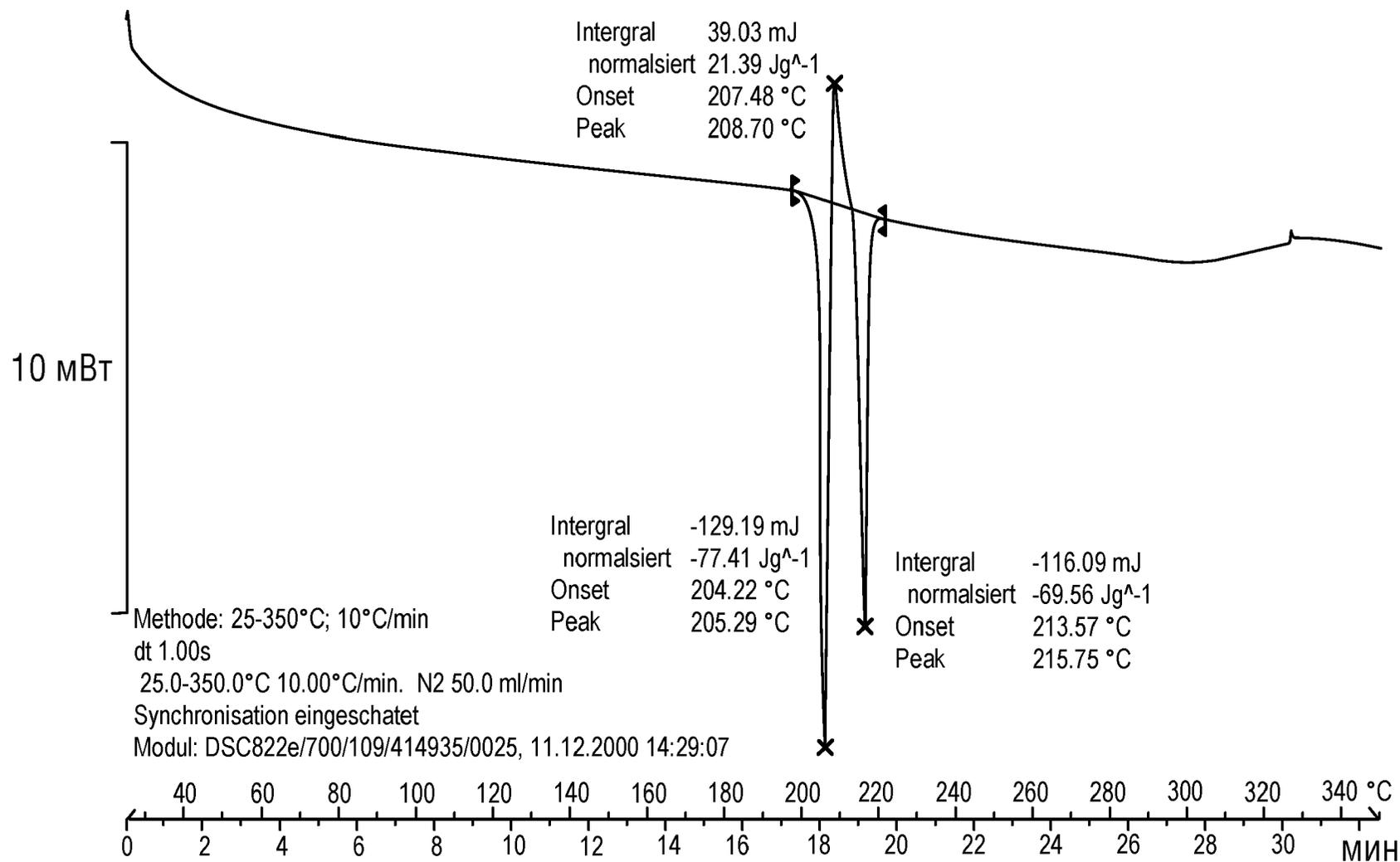


ФИГ.10

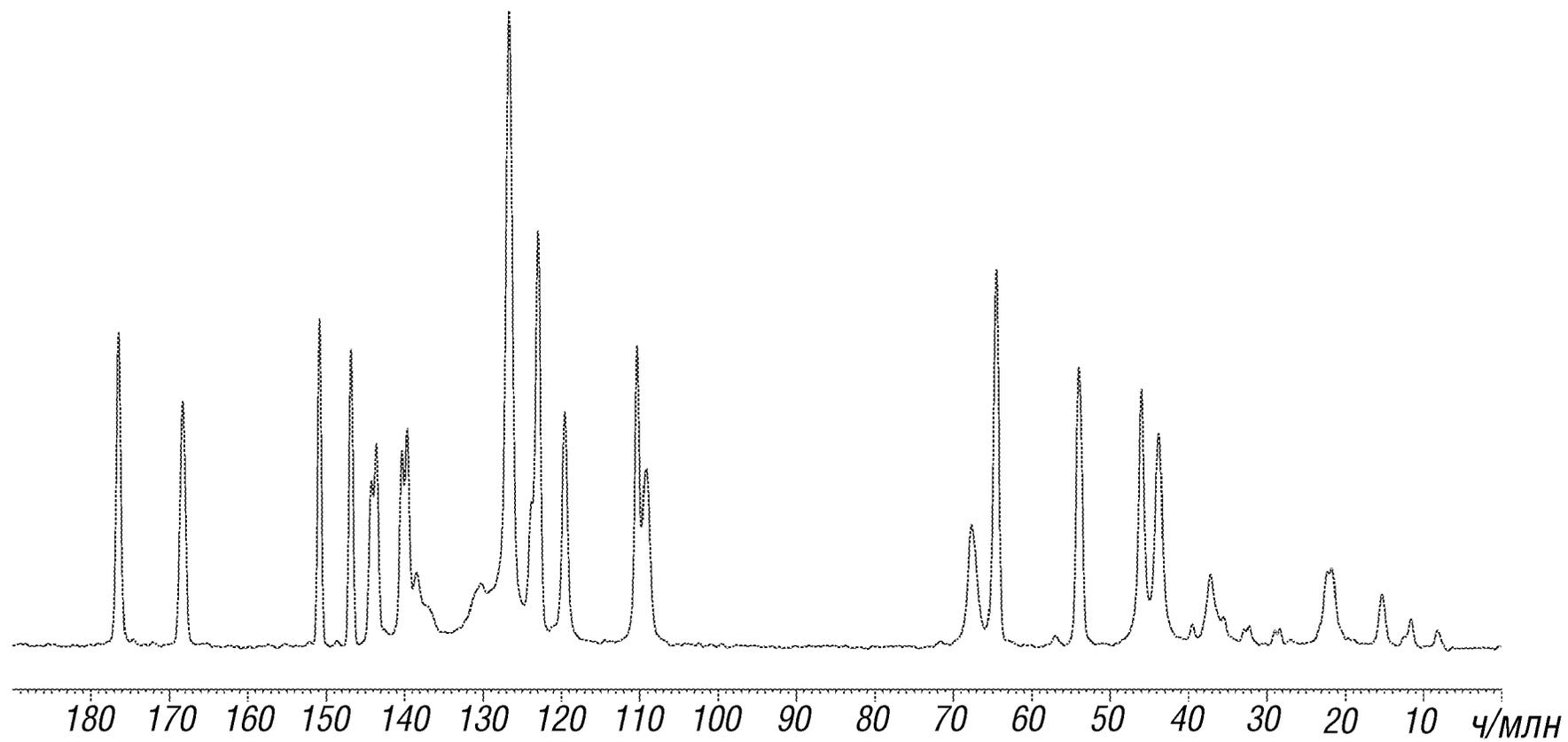


10/28

ФИГ.11

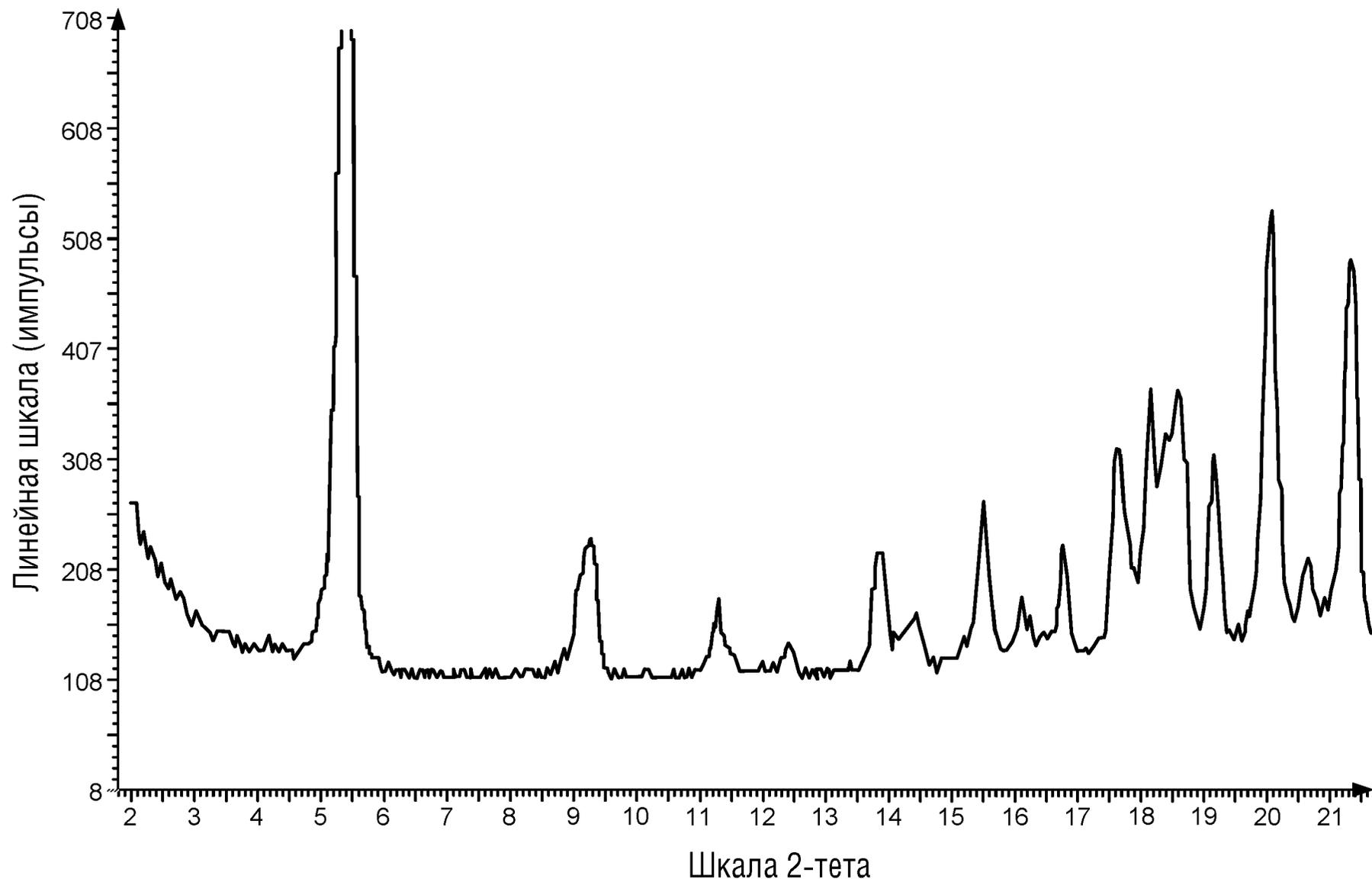


ФИГ.12

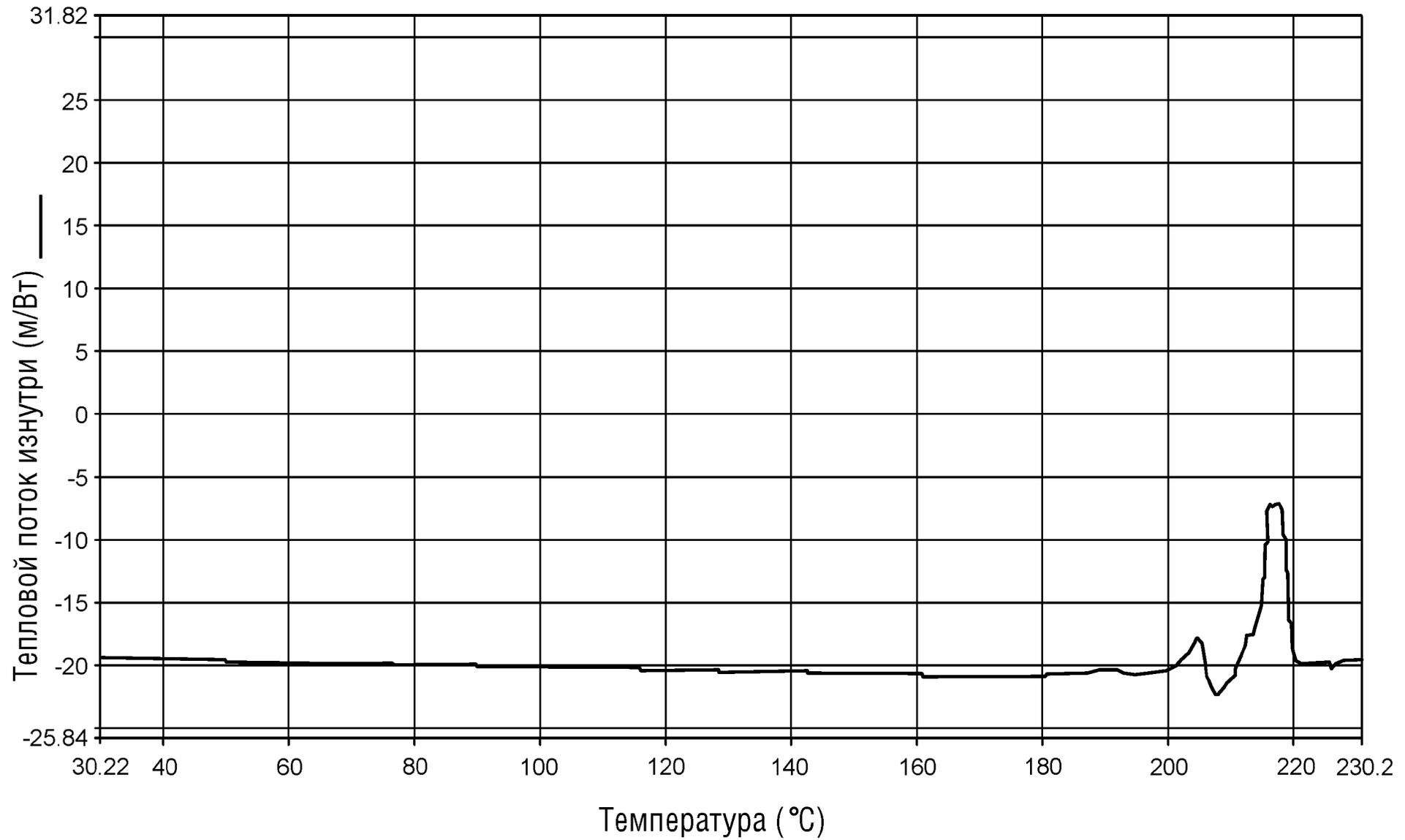


12/28

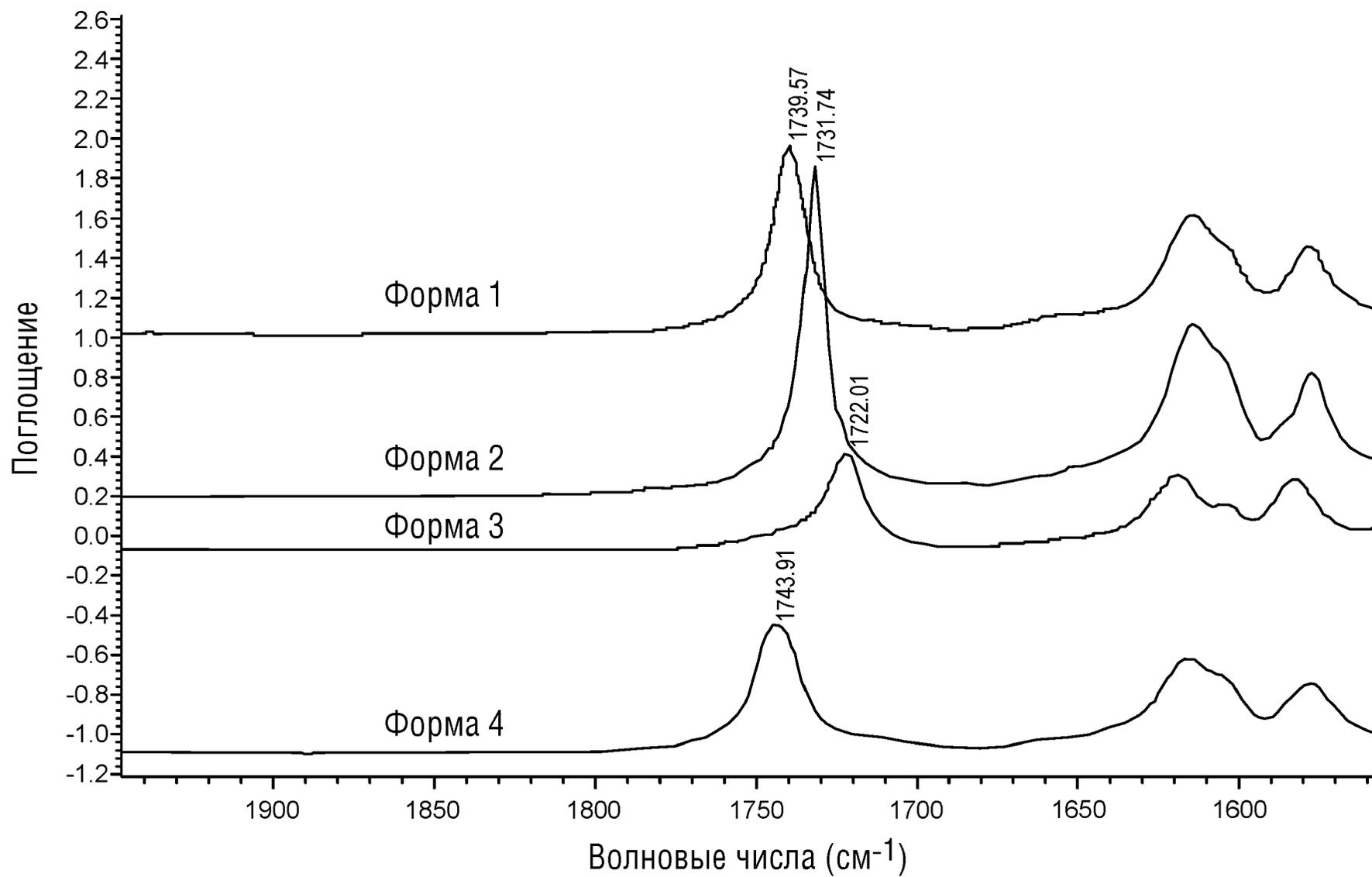
ФИГ.13



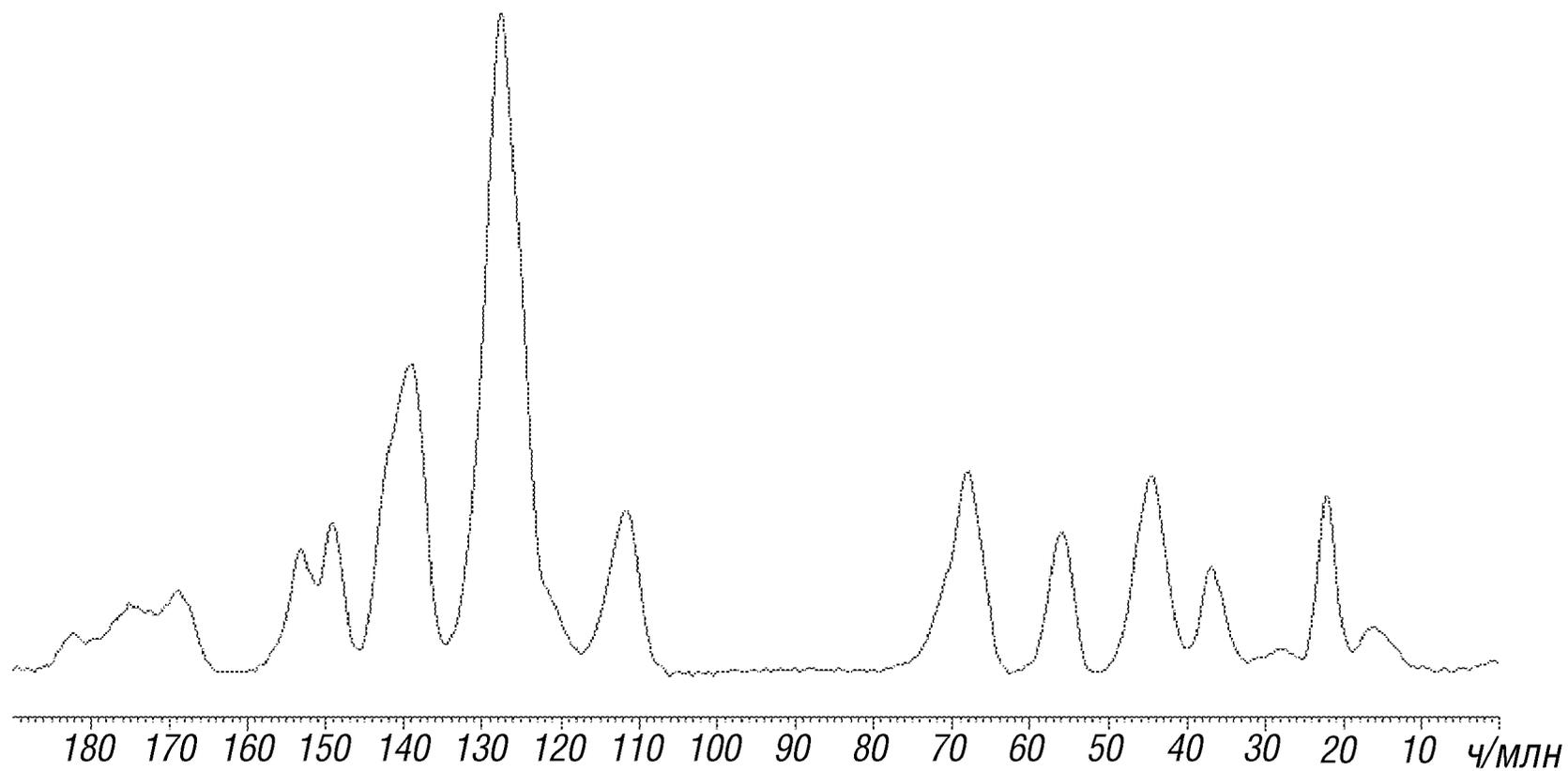
ФИГ.14



ФИГ.15

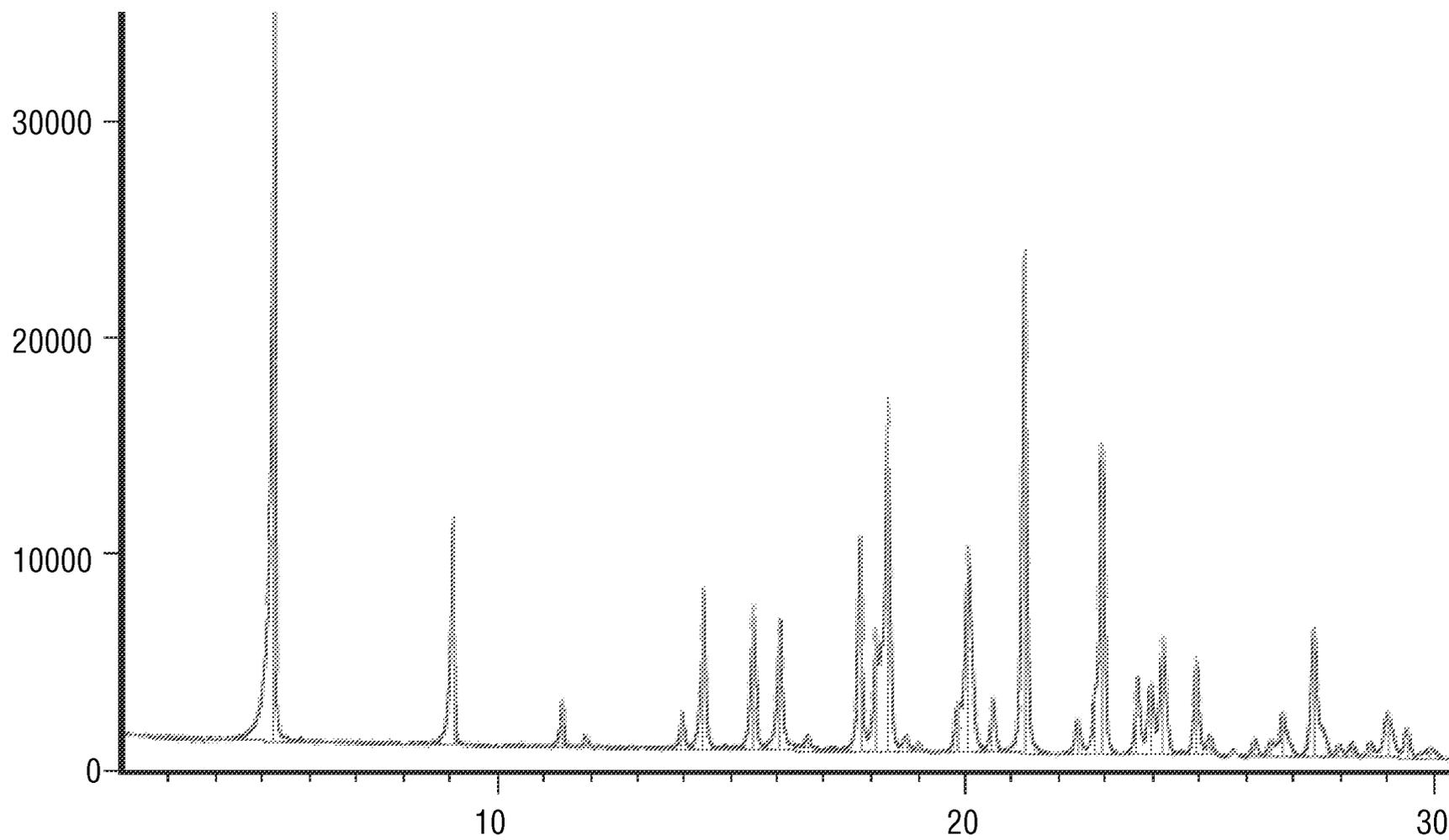


ФИГ.16

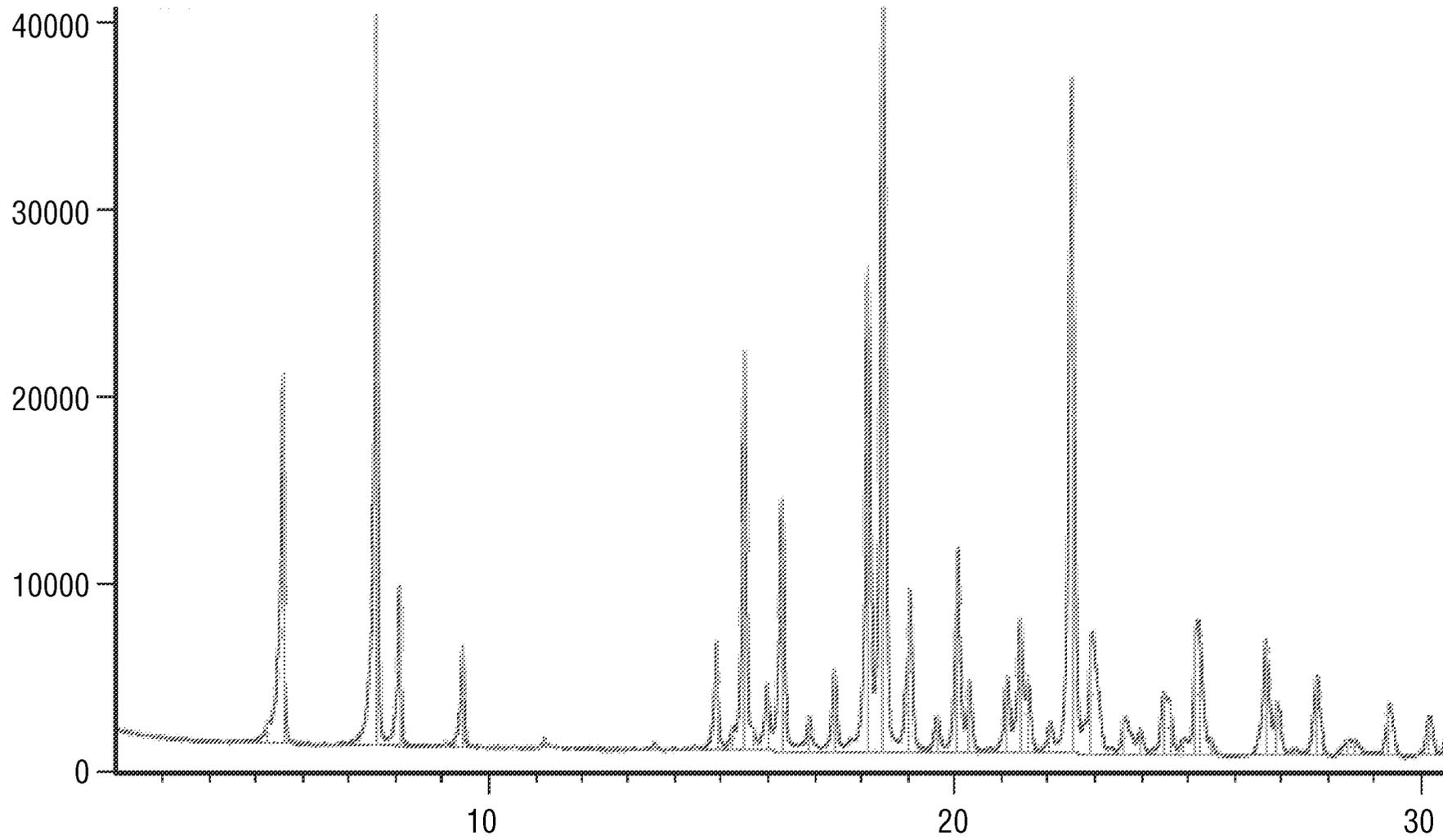


16/28

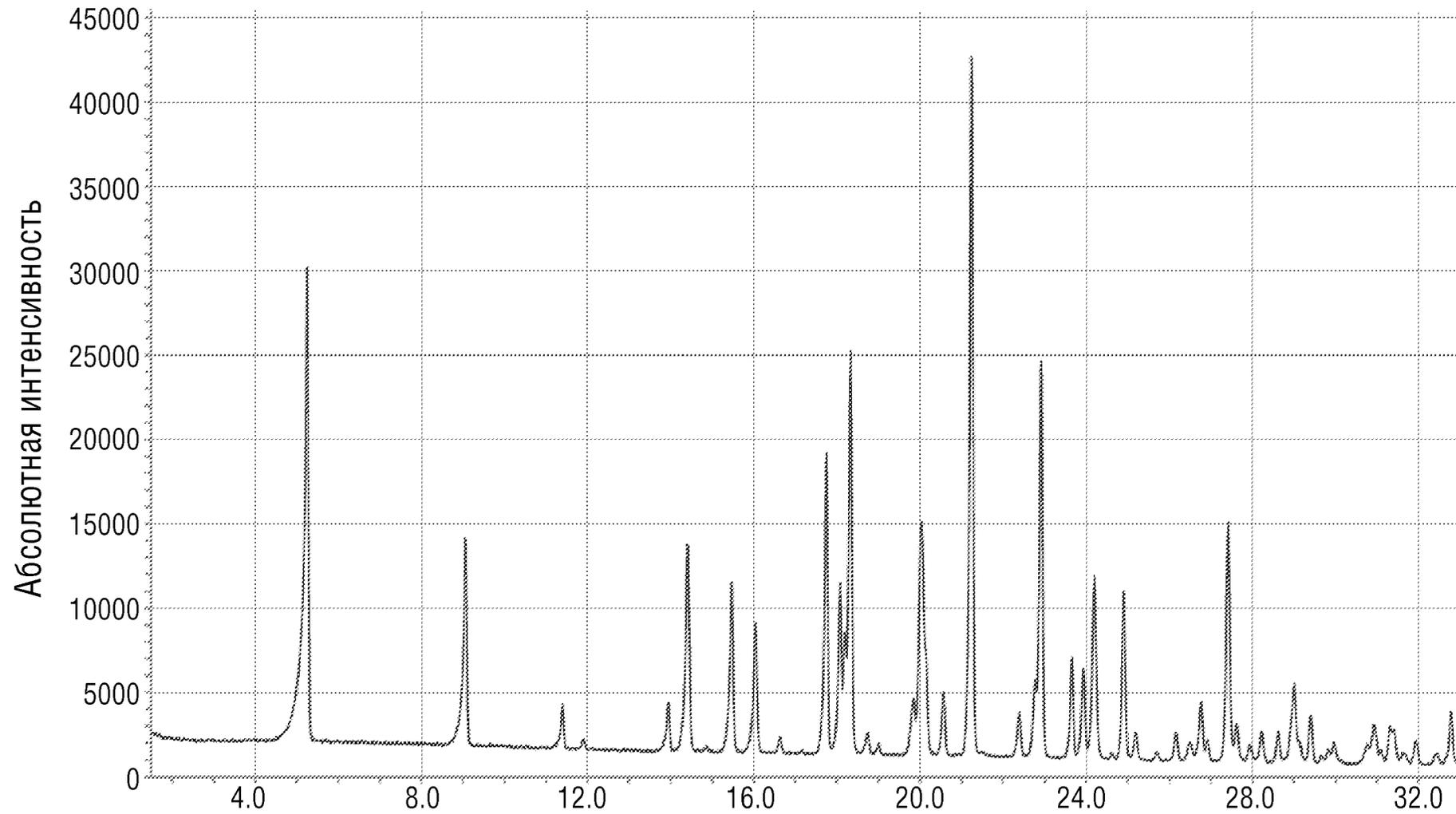
ФИГ.17



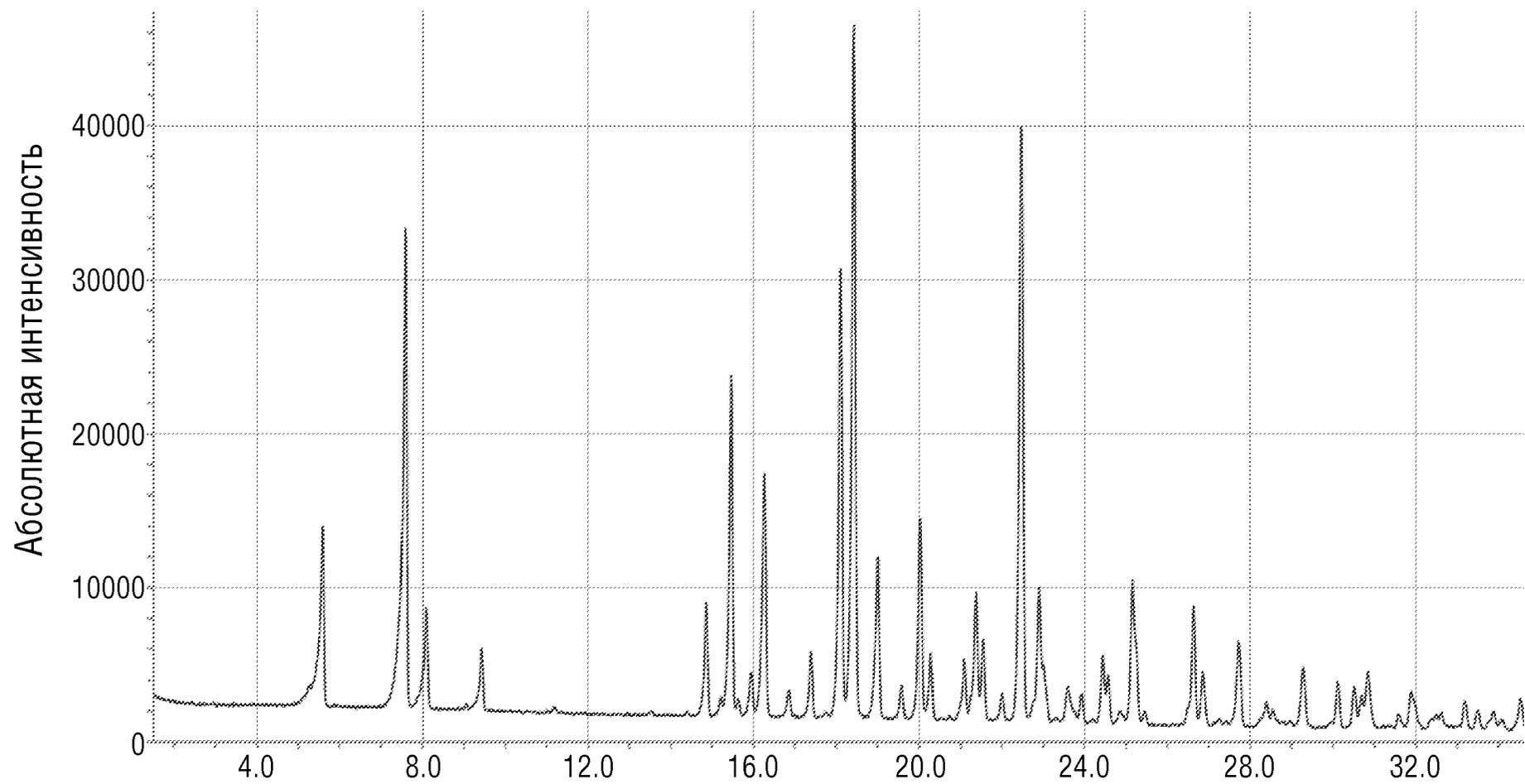
ФИГ.18



ФИГ.19

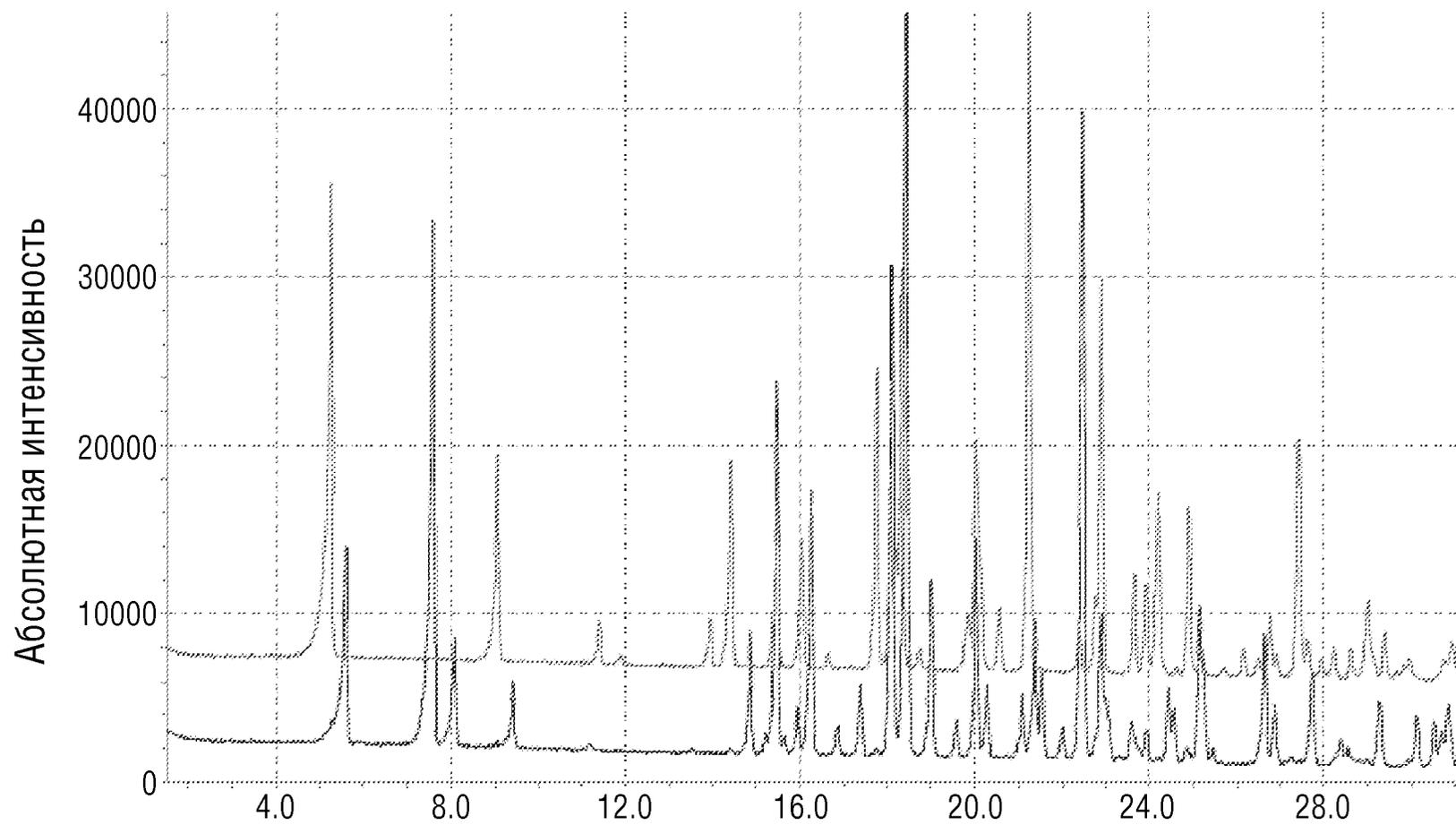


ФИГ.20



20/28

ФИГ.21



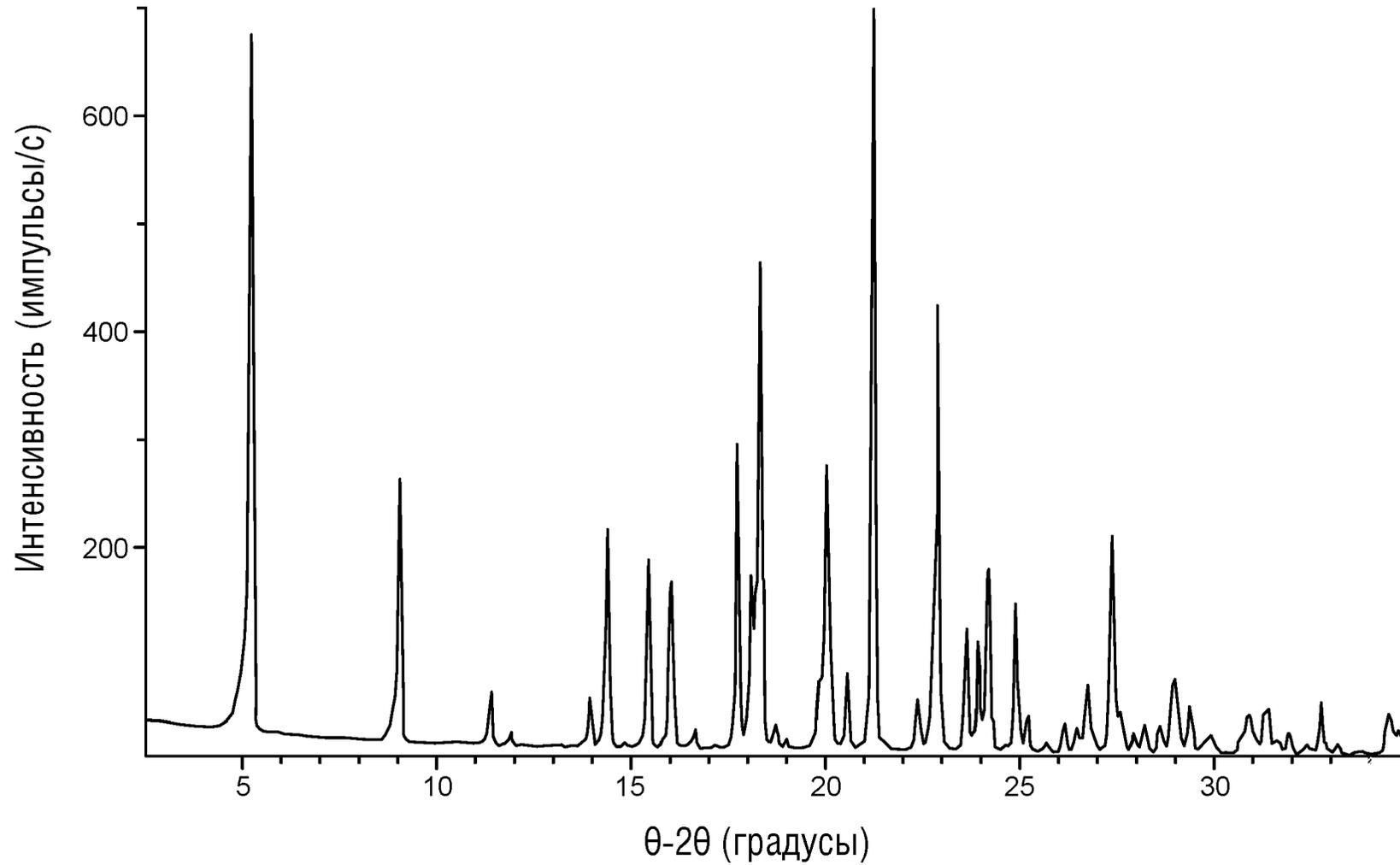
21/28

ФИГ.22

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

X-ray Tube: Cu(1.54060 Å) Voltage: 45 kV Amperage: 40 mA Scan Range: 1.00-39.99 °2θ Step Size: 0.017 °2θ

Collection Time: 722 s Scan Speed: 3.2°/min Slit: DS: Fixed slit 1/2° SS: null Revolution Time: 1.0 s Mode: Transmission

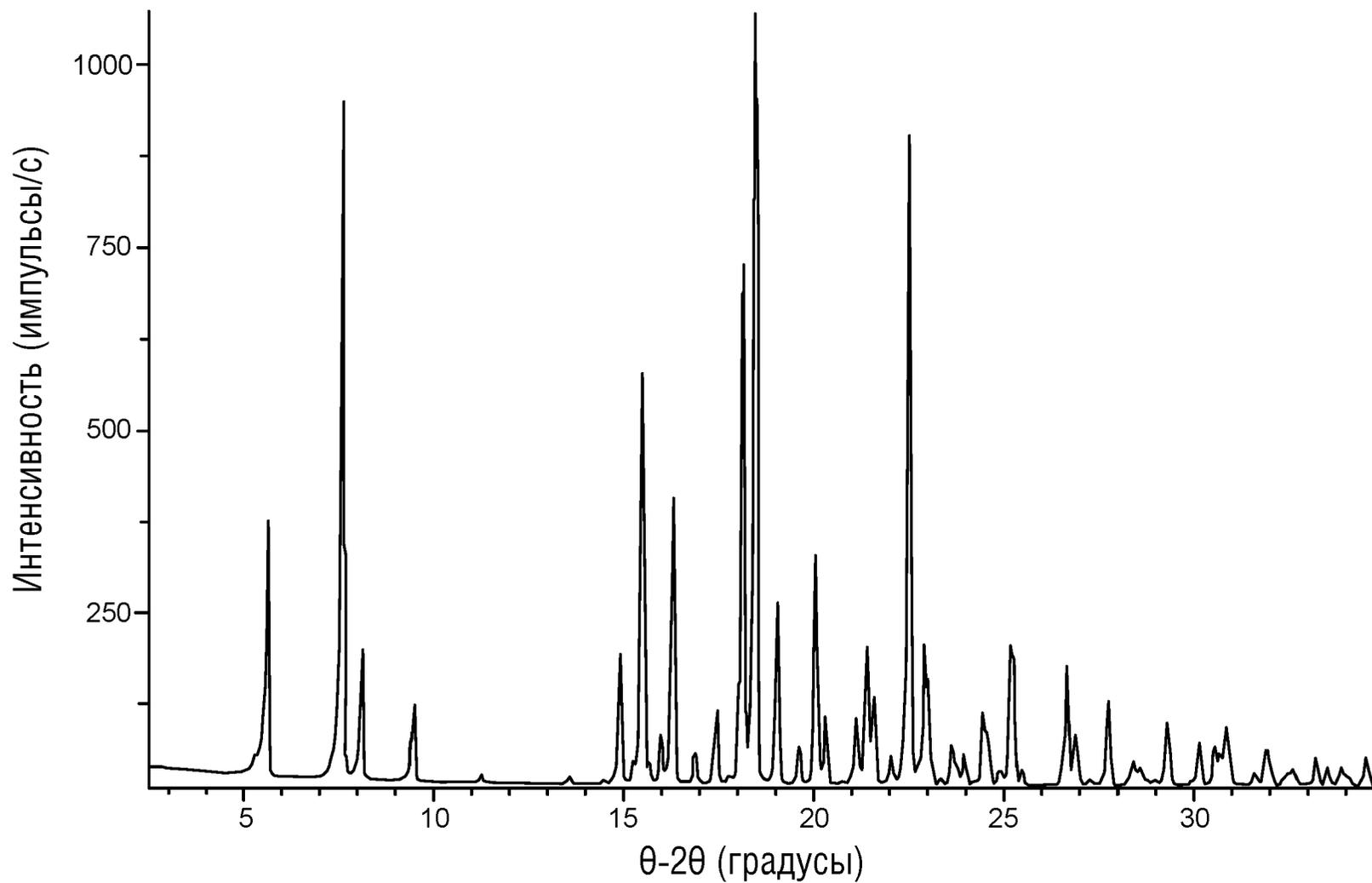


ФИГ.23

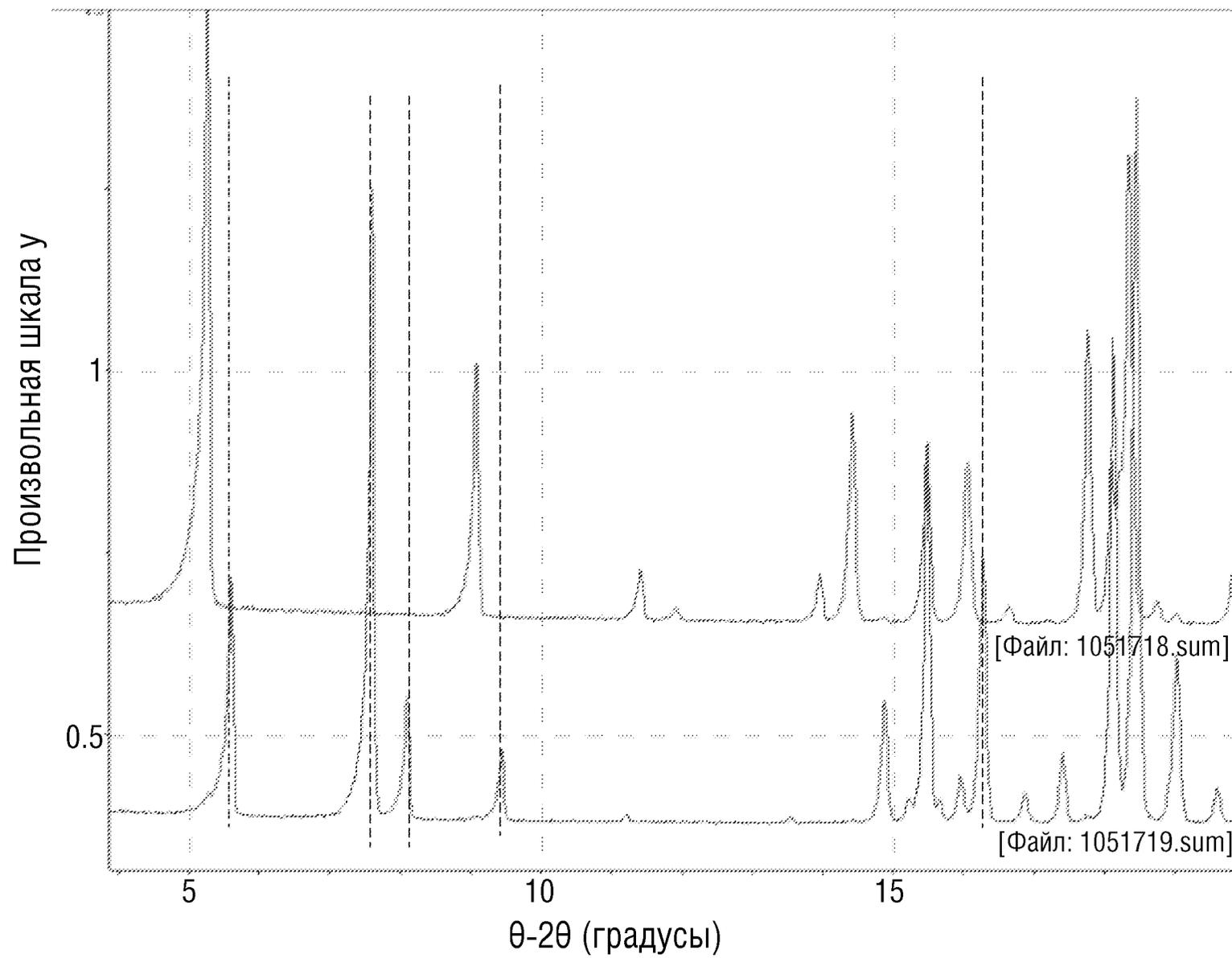
Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

X-ray Tube: Cu(1.54060 Å) Voltage: 45 kV Amperage: 40 mA Scan Range: 1.00-39.99 °2θ Step Size: 0.017 °2θ

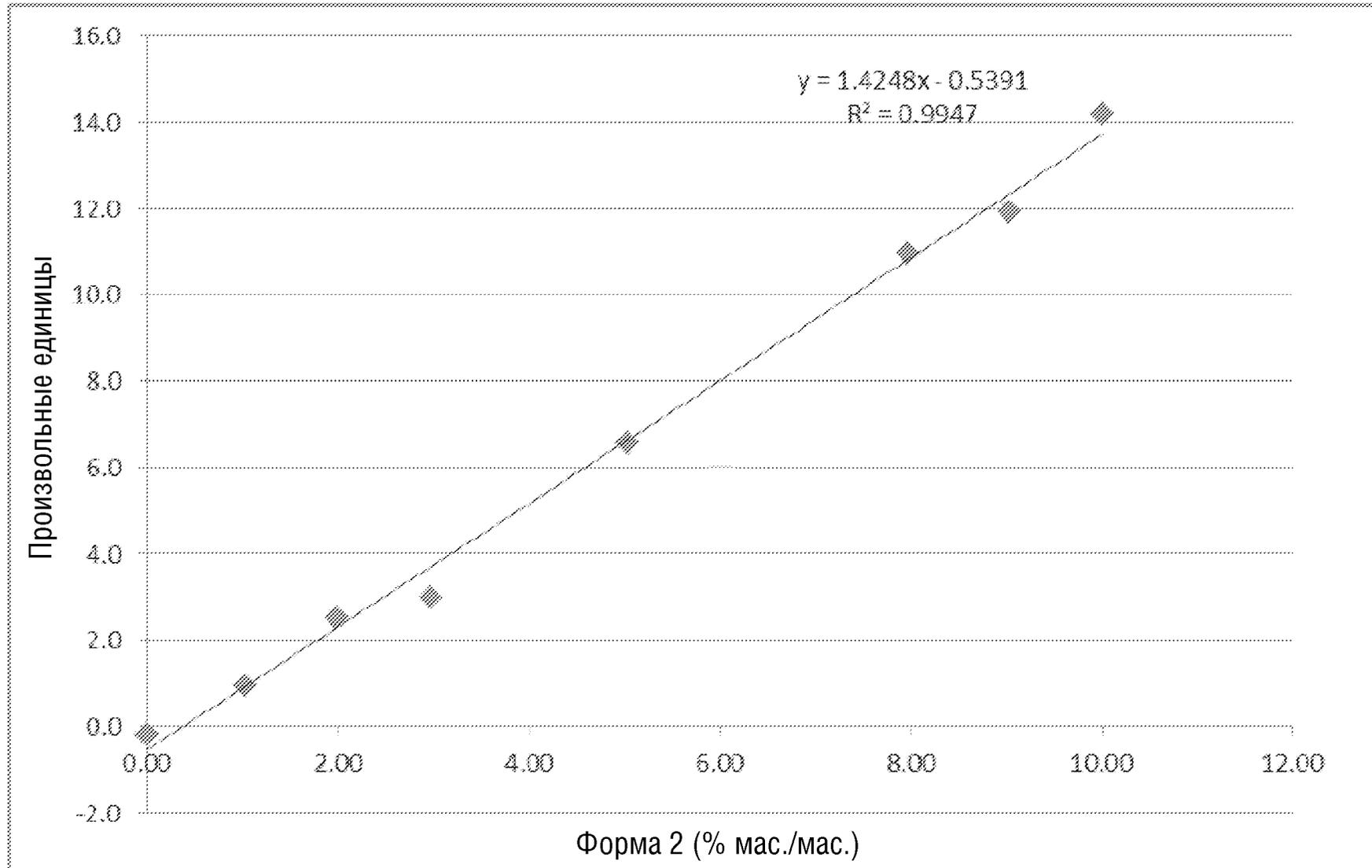
Collection Time: 721 s Scan Speed: 3.2°/min Slit: DS: Fixed slit 1/2° SS: null Revolution Time: 1.0 s Mode: Transmission



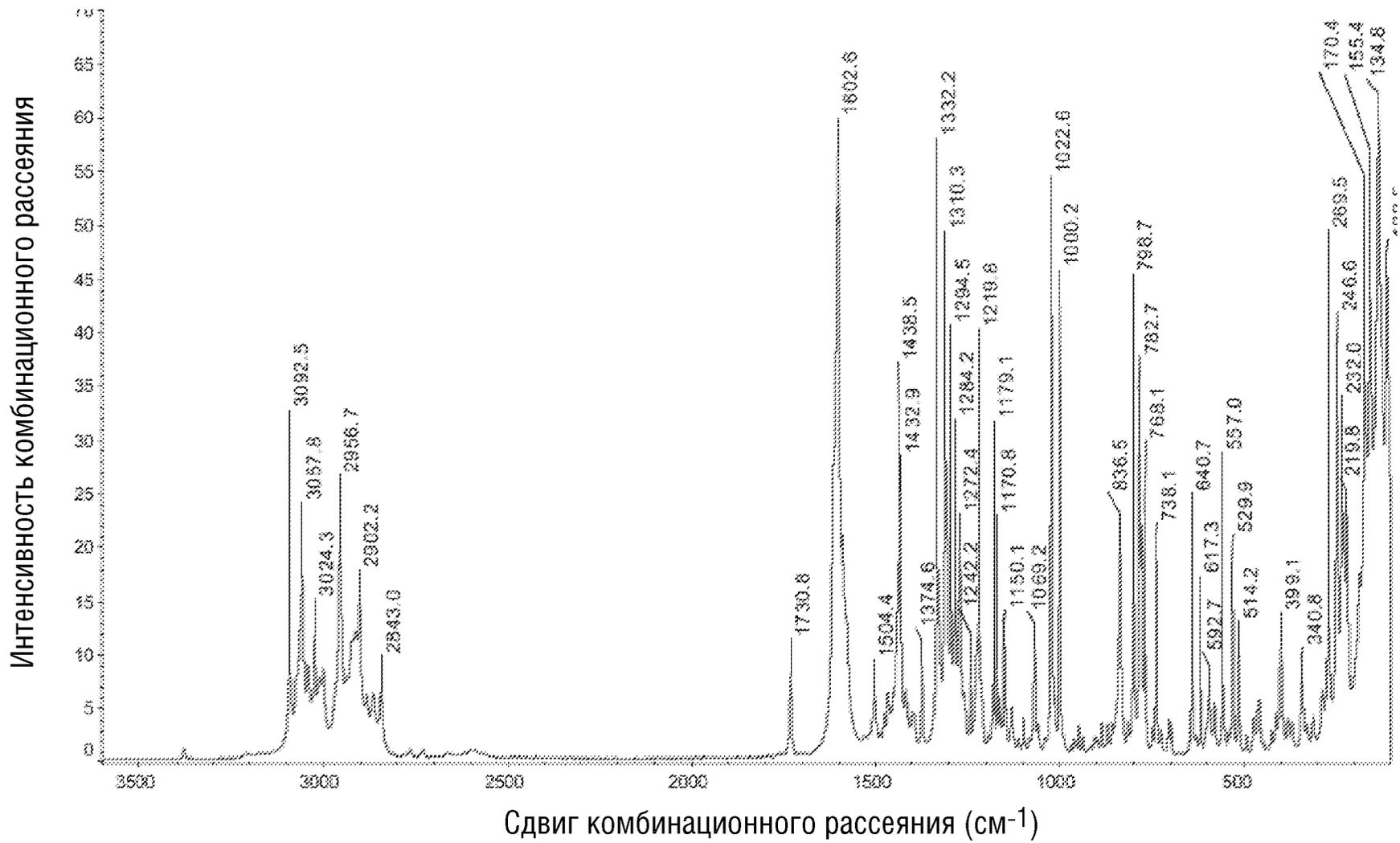
ФИГ.24



ФИГ.26



ФИГ.27



ФИГ.28

