

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **202390959** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.06

(51) Int. Cl. *C07D 205/04* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.09.24

(54) **СОЛИ И СОКРИСТАЛЛЫ СИПОНИМОДА**

(31) 20198482.0; 21155774.9

(32) 2020.09.25; 2021.02.08

(33) EP

(86) PCT/EP2021/076406

(87) WO 2022/064007 2022.03.31

(71) Заявитель:
СИНТОН Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

Димацек Бохумил, Партл Иржи (CZ),

Тессон Никола, Трилья Кастано

Монтсеррат (ES)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к твердым формам соли сипонимода с адипиновой кислотой и сокристаллу.

A1

202390959

202390959

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

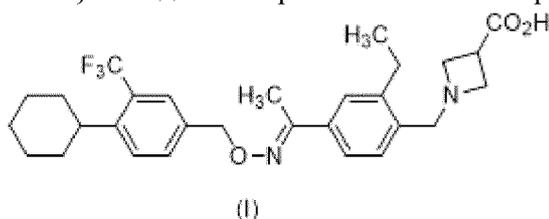
2420-578077EA/022

СОЛИ И СОКРИСТАЛЛЫ СИПОНИМОДА

ПРЕДПОСЫЛКИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соли или сокристаллу соединения сипонимода с адипиновой кислотой.

Сипонимод, 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметил-бензилоксиимино)-этил]-2-этил-бензил}-аетидин-3-карбоновая кислота формулы (I),



представляет собой лиганд рецептора лизофосфолипида EDG1 (S1P1), который может быть использован для лечения иммунологических нарушений. Соли фумаровой кислоты сипонимода в настоящее время проходят предварительную регистрацию для использования в лечении вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Сипонимод был впервые описан в WO 2004/103306 компании Novartis. Полуфумаратная соль сипонимода (то есть соотношение сипонимод:фумаровая кислота составляет 1:0,5) и твердые формы А, В, С, D и E гемифумаратной соли описаны в WO 2010/080409 компании Novartis. Соль HCl, малатная соль, оксалатная соль, тартратная соль и их кристаллические формы описаны в WO 2010/080455 компании Novartis.

Фумаратная соль предшествующего уровня техники, полученная в соответствии с WO 2010/080409, образует мелкие кристаллы, склонные к электризации. Переработка таких кристаллов в конечные формы, например в таблетки, затруднена. С другой стороны, твердые формы по данному изобретению образуют более крупные кристаллы, которые не склонны к электризации и, следовательно, обладают улучшенными технологическими свойствами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к твердым формам соли и сокристалла сипонимода адипиновой кислоты (гександиовой кислоты).

Настоящее изобретение относится к твердой форме сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), форма 11, характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ $6,7^\circ$, $12,7^\circ$ и $13,5^\circ$ 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).

Настоящее изобретение также относится к способу получения твердой формы сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой, форма 11, включающему:

- a. растворение сипонимода в этилацетате,
- b. добавление адипиновой кислоты,
- c. выделение твердой формы.

Настоящее изобретение кроме того относится к твердой форме соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма Q', характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,5°, 17,5° и 18,8° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).

Настоящее изобретение относится также к способу получения твердой формы соли сипонимода с адипиновой кислотой, форма Q', включающему:

- a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире,
- b. выделение твердой формы,
- c. приведение в контакт твердого тела с влагой.

Настоящее изобретение относится к твердой форме соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма Q, характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,3°, 18,1° и 20,3° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).

Настоящее изобретение относится также к способу получения твердой формы соли сипонимода с адипиновой кислотой, форма Q, включающему:

- a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире,
- b. выделение твердой формы.

Настоящее изобретение относится также к твердой форме соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:1), форма P, характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,6°, 7,5° и 19,2° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Твердая форма соли сипонимода с адипиновой кислотой, форма P, может быть получена способом, включающим:

- a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метаноле и н-гептане,
- b. выделение твердой формы.

Настоящее изобретение относится также к твердой форме соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 1, характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 15,5°, 18,0°, 19,3 и 21,5° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Твердая форма соли сипонимода с адипиновой кислотой, форма 1, может быть получена способом, включающим:

- a. суспендирование сипонимода и адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире,
- b. выделение твердой формы.

Настоящее изобретение относится далее к твердой форме соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:0,6), форма 2, характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 4,0°, 7,4°, 17,8° и 19,3° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Твердая форма сипонимода с адипиновой кислотой, форма 2, может быть получена способом, включающим:

- a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метаноле,
- b. добавление н-гептана,
- c. выделение твердой формы.

Фумаратная соль предшествующего уровня техники, полученная в соответствии с WO 2010/080409, образует мелкие кристаллы, склонные к электризации. Переработка таких кристаллов в конечные формы, например в таблетки, затруднена. С другой стороны, твердые формы по данному изобретению образуют более крупные кристаллы, которые не склонны к электризации и, следовательно, обладают улучшенными технологическими

свойствами. Также активность воды формы 11 лучше по сравнению с формами предшествующего уровня техники.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1: картина XRPD твердой формы Q соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 1.

Фигура 2: картина DSC твердой формы Q соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 1.

Фигура 3: картина ЯМР твердой формы Q соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 1.

Фигура 4: картина XRPD твердой формы Q' соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 1.

Фигура 5: картина DSC твердой формы Q' соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 1.

Фигура 6: картина ЯМР твердой формы Q' соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 1.

Фигура 7: картина XRPD твердой формы P соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:1), полученной в соответствии с примером 2.

Фигура 8: картина DSC твердой формы P соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:1), полученной в соответствии с примером 2.

Фигура 9: картина ЯМР твердой формы P соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:1), полученной в соответствии с примером 2.

Фигура 10: картина XRPD твердой формы 1 соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 3.

Фигура 11: картина DSC твердой формы 1 соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 3.

Фигура 12: картина ЯМР твердой формы 1 соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 3.

Фигура 13: картина XRPD твердой формы 2 соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:0,6), полученной в соответствии с примером 4.

Фигура 14: картина DSC твердой формы 2 соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:0,6), полученной в соответствии с примером 4.

Фигура 15: картина ЯМР твердой формы 2 соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:0,6), полученной в соответствии с примером 4.

Фигура 16: картина XRPD твердой формы 4 соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), полученной в соответствии с примером 5.

Фигура 17: кристаллы твердой формы Q', полученной в соответствии с примером 1.

Фигура 18: кристаллы твердой формы Q, полученной в соответствии с примером 1.

Фигура 19: кристаллы твердой формы P, полученной в соответствии с примером 2.

Фигура 20: кристаллы твердой формы 1, полученной в соответствии с примером 3.

Фигура 21: кристаллы твердой формы 2, полученной в соответствии с примером 4.

Фигура 22: кристаллы твердой формы фумаровой соли сипонимода, полученной в соответствии с WO2010/080409.

Фигура 23: картина XRPD твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), полученной в соответствии с примером 7, или примером 8, или примером 9, или примером 10.

Фигура 24: картина DSC твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), полученной в соответствии с примером 7, или примером 8, или примером 9, или примером 10.

Фигура 25: кристаллы твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), полученной в соответствии с примером 8.

Фигура 26: кристаллы твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), полученной в соответствии с примером 7.

Фигура 27: кристаллы твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), полученной в соответствии с примером 9.

Фигура 28: кристаллы твердой формы А фумарата сипонимода, полученной в соответствии с WO2010/080409.

Фигура 29: картина ЯМР твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), полученной в соответствии с примером 7, или примером 8, или примером 9.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соли сипонимода с адипиновой кислотой или ее сокристаллу и их твердым формам. Сокристалл можно определить как бинарное соединение, в котором два компонента (сокомпоненты) находятся в твердом состоянии и связаны неионными межмолекулярными связями.

Настоящее изобретение относится к твердой форме сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), форма 11. Твердая форма, форма 11, может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей значения 2θ 6,7°, 12,7° и 13,5° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма 11 также может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей значения 2θ 6,7°, 7,5°, 12,7°, 13,5°, 16,4° и 18,3° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма 11 может быть охарактеризована картиной XRPD, описанной в следующей таблице:

Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %
6,7	43,3	19,8	12,1	28,0	6,1
7,5	43,2	20,0	31,2	28,5	6,0
11,0	40,9	20,3	18,9	28,7	6,5
12,3	45,4	21,7	11,8	29,3	4,6
12,7	50,0	22,0	38,2	29,4	4,9
13,3	6,6	22,2	35,5	29,5	4,0

13,5	100,0	22,9	20,8	30,5	4,2
14,5	40,0	23,2	26,0	30,6	4,8
14,6	23,7	24,0	6,8	30,7	6,1
15,2	3,1	24,3	10,6	31,0	6,2
16,4	46,4	24,5	11,5	31,8	9,0
17,0	24,1	24,7	17,8	32,2	5,2
17,2	15,9	25,1	9,9	32,6	3,8
17,5	28,8	25,5	9,6	32,7	3,9
18,3	56,4	25,9	8,0	33,1	5,6
18,7	11,2	26,5	10,1	33,2	5,3
18,9	34,6	27,2	7,2	34,5	3,5

Форма 11 также может быть охарактеризована картиной XRPD, изображенной на фигуре 23, или картиной DSC, изображенной на фигуре 24, или картиной ЯМР, изображенной на фигуре 29.

Твердая форма 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), может быть получена способом, включающим:

- а. растворение сипонимода в этилацетате,
- б. добавление адипиновой кислоты,
- с. выделение твердой формы.

Сипонимод растворяют в этилацетате. Этилацетат может, необязательно, содержать воду до 3% (об.%). Концентрация сипонимода в этилацетате может составлять от 0,02 г/мл до 0,65 г/мл. К раствору добавляют адипиновую кислоту. Молярное соотношение сипонимода и адипиновой кислоты может составлять от 1:0,5 до 1:1,1. Смесь нагревают до температуры от 55°C до 75°C и перемешивают при этой температуре в течение от 10 до 60 минут. Смесь охлаждают до температуры от 35°C до 45°C. В смесь, необязательно, могут быть введены затравки сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой формы 11. Затравки могут быть приготовлены, например, по методике, описанной в примере 7. Смесь перемешивают при этой температуре в течение от 1 до 5 часов. Смесь охлаждают до температуры от 15°C до 25°C в течение от 1,5 до 3 часов. Смесь перемешивают при этой температуре в течение от 2 до 6 часов. Твердое вещество отфильтровывают, необязательно, промывают и сушат с получением твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1).

Настоящее изобретение также относится к твердым формам соли сипонимода и адипиновой кислоты (1:2), формам Q и Q', и способу их получения.

Соль сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма Q', может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,5°, 17,5° и 18,8° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма Q' также может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей

значения 2θ 5,5°, 7,6°, 16,5°, 17,5° и 18,8° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма Q' может быть охарактеризована картиной XRPD, описанной в следующей таблице:

Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %
5,5	100,0	12,8	17,3	23,7	16,7
7,2	10,3	13,6	17,8	25,2	11,8
7,6	30,9	16,5	22,4	25,8	12,5
8,9	12,0	17,5	54,4	26,5	10,8
9,8	10,6	18,8	54,2	27,0	12,7
10,5	12,5	19,7	57,7	27,3	15,5
10,8	15,9	20,7	20,8	27,8	12,4
11,0	17,9	21,5	33,2	30,2	6,6
11,6	9,5	22,1	24,3	31,1	6,0
12,6	16,7	23,0	19,9		

Форма Q' также может быть охарактеризована картиной XRPD, изображенной на фигуре 4, или картиной DSC, изображенной на фигуре 5, или картиной ЯМР, изображенной на фигуре 6.

Соль сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма Q, также может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,3°, 18,1° и 20,3° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). форма Q также может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,3°, 12,8°, 18,1°, 19,6° и 20,3° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма Q может быть охарактеризована картиной XRPD, описанной в следующей таблице:

Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %
3,7	24,3	14,9	17,9	24,6	21,0
5,3	100,0	16,1	16,6	25,7	13,2
7,7	39,3	17,3	74,1	26,8	17,2
8,6	11,5	18,1	56,4	27,6	15,2
8,8	11,1	18,4	39,5	28,3	15,3
10,4	11,4	18,9	44,2	28,7	13,0
10,7	16,8	19,6	47,4	29,3	9,4
11,5	10,8	20,3	76,0	30,7	9,5
12,8	42,8	21,5	42,4	31,1	7,1
13,5	19,1	21,9	30,6	32,3	7,1
14,0	14,6	23,8	28,8		

Форма Q также может быть охарактеризована картиной XRPD, изображенной на фигуре 1, или картиной DSC, изображенной на фигуре 2, или картиной ЯМР, изображенной на фигуре 3.

Твердая форма Q' соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2) может быть получена способом, включающим:

- a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире,
- b. выделение твердой формы,
- c. приведение в контакт твердой формы с влагой для получения формы Q'.

Твердая форма, выделенная на стадии b, предпочтительно, представляет собой твердую форму Q соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2). Сипонимод и адипиновую кислоту растворяют в метил-трет-бутиловом эфире. Концентрация сипонимода в метил-трет-бутиловом эфире может составлять от 0,02 г/мл до 0,06 г/мл. Концентрация адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире может составлять от 0,015 до 0,05 г/мл. Концентрация адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире может составлять от 0,015 до 0,05 г/мл. Молярное соотношение сипонимода и адипиновой кислоты может составлять от 1:2 до 1:2,2. Смесь оставляют при температуре от 20°C до 25°C для испарения растворителя до конечного объема от 25% до 30% (об./об.) от начального объема с получением суспензии. Суспензию фильтруют. Полученное твердое вещество можно высушить с получением соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), формы Q. Полученную твердую форму Q подвергают воздействию температуры от 40°C до 60°C и относительной влажности от 80% до 100% в течение от 10 и 15 часов, чтобы получить соль адипиновой кислоты сипонимода (1:2), форма Q'.

Изобретение относится также к твердой форме соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:1), форма P, характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,6°, 7,5° и 19,2° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма P также может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,6°, 7,5°, 13,8°, 17,7° и 19,2° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма P может быть охарактеризована картиной XRPD, описанной в следующей таблице:

Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %
3,9	36,2	15,7	33,3	24,5	27,9
5,6	87,1	16,1	25,0	25,0	22,2
7,5	70,4	16,6	27,0	25,4	23,0
8,0	17,3	17,0	30,9	25,8	25,0
9,5	18,2	17,7	67,6	26,0	26,4
10,5	40,5	18,4	46,0	27,1	29,2
10,7	39,0	19,2	100,0	28,2	19,3
11,3	29,7	19,9	84,0	28,5	23,1
11,7	25,2	20,4	50,2	29,6	16,6

Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %
12,4	35,1	20,9	65,9	30,3	14,1
13,0	36,2	21,5	53,8	31,2	13,4
13,5	32,3	22,1	60,6	32,5	10,9
13,8	55,0	22,8	49,6	33,7	10,9
15,0	19,6	23,1	35,5	34,3	10,4
15,5	26,3	23,7	39,4		

Форма Р также может быть охарактеризована картиной XRPD, изображенной на фигуре 7, или картиной DSC, изображенной на фигуре 8, или картиной ЯМР, изображенной на фигуре 9.

Твердая форма сипонимода с адипиновой кислотой (1:1), форма Р, может быть получена способом, включающим:

- a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метаноле и н-гептане,
- b. выделение твердой формы.

Объемное соотношение между метанолом и н-гептаном может составлять от 1:6 до 1:8. Сипонимод и адипиновую кислоту растворяют в метаноле. Концентрация сипонимода в метаноле может составлять от 0,2 г/мл до 0,5 г/мл. Концентрация адипиновой кислоты в метаноле может составлять от 0,07 г/мл до 0,15 г/мл. К смеси добавляют н-гептан. Из смеси отбирают примерно 10 капель и оставляют кристаллизоваться на 3 суток при 20-25°C в закрытой чашке Петри до образования кристаллов. Кристаллы добавляют в предварительно приготовленный раствор сипонимода и адипиновой кислоты в метаноле и н-гептане. Затем смесь перемешивают при 20-25°C в течение от 1 до 10 часов с получением суспензии. Суспензию фильтруют и полученную твердую форму Р можно дополнительно высушить.

Настоящее изобретение относится далее к твердой форме соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 1, характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 15,5°, 18,0°, 19,3° и 21,5° 2θ (±0,2 градуса 2θ). Форма 1 также может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей значения 2θ 9,9°, 14,3°, 15,5°, 18,0°, 19,3°, 21,0° и 21,5° 2θ (±0,2 градуса 2θ). Форма 1 может быть охарактеризована картиной XRPD, описанной в следующей таблице:

Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %
3,8	12,0	18,0	23,3	23,2	15,0
7,7	9,8	18,2	16,3	23,9	7,4
9,0	3,2	18,6	11,4	24,6	9,4
9,9	18,2	19,0	7,3	25,3	18,0

11,6	12,6	19,3	25,1	25,8	30,9
12,1	8,9	19,8	7,7	26,9	8,6
13,0	17,4	20,2	9,0	29,7	4,7
14,3	18,4	20,6	7,5	30,0	4,9
14,9	5,7	21,0	20,2	30,2	4,3
15,5	38,2	21,5	100,0	31,2	14,8
15,9	6,2	21,8	17,0	32,1	3,8
16,5	3,8	22,1	12,2	33,5	3,8
17,3	12,2	22,6	8,8	34,2	2,6

Форма 1 также может быть охарактеризована картиной XRPD, изображенной на фигуре 10, или картиной DSC, изображенной на фигуре 11, или картиной ЯМР, изображенной на фигуре 12.

Твердая форма сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 1, может быть получена способом, включающим:

а. суспендирование сипонимода и адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире,

б. выделение твердой формы.

Концентрация сипонимода в метил-трет-бутиловом эфире может составлять от 0,07 г/мл до 0,15 г/мл. Концентрация адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире может составлять от 0,04 до 0,07 г/мл. Молярное соотношение сипонимода и адипиновой кислоты может составлять от 1:2 до 1:2,2. Сипонимод и адипиновую кислоту приводят в контакт с метил-трет-бутиловым эфиром. Суспензию перемешивают при температуре от 20°C до 25°C в течение от 10 до 20 часов. Суспензию фильтруют, полученное твердое вещество можно при необходимости высушить с получением твердой формы 1 соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2).

Настоящее изобретение относится далее к твердой форме соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:0,6), форма 2, характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 4,0°, 7,4°, 17,8° и 19,3° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма 2 также может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей значения 2θ 4,0°, 5,7°, 7,4°, 17,8°, 19,3°, 20,0° и 21,0° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма 2 может быть охарактеризована картиной XRPD, описанной в следующей таблице:

Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %	Угол 2θ	Интенсивность %
4,0	64,6	13,2	26,1	21,7	22,2
5,7	74,8	13,5	20,2	22,3	35,9
7,4	100,0	14,0	21,6	22,7	27,9
7,8	13,4	16,0	17,4	23,7	22,0

8,3	11,6	16,4	17,4	24,7	17,4
9,0	9,1	17,1	21,5	25,2	14,4
9,5	23,1	17,8	48,1	26,2	13,1
10,2	21,2	18,5	19,5	27,2	22,2
10,5	31,3	19,3	61,2	28,4	13,5
11,3	12,4	20,0	43,6	29,6	9,8
12,4	24,6	21,0	49,9	31,3	7,9
13,0	15,7	21,4	26,5	33,8	5,9

Форма 2 также может быть охарактеризована картиной XRPD, изображенной на фигуре 13, или картиной DSC, изображенной на фигуре 14, или картиной ЯМР, изображенной на фигуре 15.

Твердая форма 2 может быть получена способом, включающим:

- a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метаноле,
- b. добавление н-гептана,
- c. выделение твердой формы.

Концентрация сипонимода в метаноле может составлять от 0,3 до 0,6 г/мл. Концентрация адипиновой кислоты в метаноле может составлять от 0,04 г/мл до 0,08 г/мл. Молярное соотношение сипонимода и адипиновой кислоты может составлять от 1:0,5 до 1:0,7. Сипонимод и адипиновую кислоту растворяют в метаноле. К смеси добавляют н-гептан. Объемное соотношение между н-гептаном и метанолом может составлять от 7:1 до 9:1. Смесь нагревают до температуры от 35°C до 50°C с получением раствора. Затем смесь охлаждают до температуры от -5°C до 5°C и перемешивают при этой температуре в течение от 15 до 120 минут с получением суспензии. Полученное твердое вещество можно выделить любым подходящим способом, например, с помощью фильтрации и, необязательно, высушить.

Настоящее изобретение относится далее к твердой форме соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 4, характеризующейся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 12,6°, 18,4°, 21,5° и 23,16° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма 4 также может быть охарактеризована картиной XRPD, имеющей значения 2θ 12,6°, 13,0°, 15,3°, 18,4°, 21,5° и 23,2° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). Форма 4 может быть охарактеризована картиной XRPD, описанной в следующей таблице:

Угол 2θ	Интенсивно сть %	Угол 2θ	Интенсивно сть %	Угол 2θ	Интенсивно сть %
3,8	6,3	16,6	21,5	24,7	6,9
7,5	17,5	17,0	13,6	25,1	8,4
8,8	9,4	17,6	11,5	25,3	19,2
10,6	11,4	18,1	13,7	25,8	28,6

11,3	8,3	18,4	44,9	26,6	6,8
11,6	7,9	18,9	10,4	26,9	13,4
12,6	48,2	19,2	10,0	27,0	11,2
13,0	18,8	20,1	10,6	28,4	4,0
13,3	4,3	20,5	10,3	29,8	3,2
14,5	11,3	20,9	13,7	30,3	4,0
15,1	6,9	21,5	100,0	30,8	4,9
15,3	15,9	22,7	20,8	31,2	14,3
15,5	13,2	23,2	41,5	32,1	3,9
16,0	11,0	24,0	8,1	33,6	4,2

Форма 4 также может быть охарактеризована картиной XRPD изображенной на фигуре 16.

Твердая форма соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 4, может быть получена способом, включающим воздействие на соль сипонимода адипиновой кислоты (1:2), форма 1, температуры от 35°C до 50°C, влажности от 60% до 100% относительной влажности в течение от 1 до 6 месяцев.

ПРИМЕРЫ

Спектр XRPD твердых соединений был получен с использованием следующих условий измерения:

Дифрактометр Panalytical Empyrean с геометрией $\Theta/2\Theta$ (режим пропускания), оснащенный детектором PixCell 3D

Начальный угол (2Θ):	2,0°
Конечный угол (2Θ):	35,0°
Размер шага:	0,026°
Скорость сканирования:	0,0955°/секунды
Тип излучения:	Cu
Длина волны излучения:	1,5406 Å (K α 1), используется первичный монохроматор
Диверсионная щель:	1/2°
Противорассеивающая щель:	1/2°
Щель Соллера:	0,02 рад
Щель детектора:	7,5 мм
Скорость вращения:	30 об/мин

Картины DCS были получены при следующих условиях: 10°C/мин→250°C.

Фотографии кристаллов были получены с помощью SEM Jeol JCM-6000.

Спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили с использованием ЯМР-спектрометра Avance III 400 МГц.

Пример 1: Получение твердых форм соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), формы Q и Q'

0,64 г сипонимода и 0,36 г адипиновой кислоты растворяли в 18 мл метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ). Раствор фильтровали и оставляли при температуре от 20°C до 25°C для выпаривания растворителя до конечного объема примерно 5 мл с получением суспензии. Суспензию фильтровали. Осадок на фильтре 1 сушили (25°C/1 ч/вакуум) с получением 0,62 г соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма Q. Картина XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 1, картина DSC полученного твердого вещества соответствует картине DSC, изображенной на фигуре 2, а картина ЯМР полученного твердого вещества соответствует картине ЯМР, изображенной на фигуре 3. Полученное твердое вещество выдерживали при 50°C и 100% относительной влажности в течение 12 часов с получением 0,62 г соли сипонимода-адипиновой кислоты (1:2), форма Q'. Картина XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 4, картина DSC полученного твердого вещества соответствует картине DSC, изображенной на фигуре 5, и картина ЯМР полученного твердого вещества соответствует картине ЯМР, изображенной на фигуре 6.

Пример 2: Получение твердой формы соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:1), форма P

2 г сипонимода и 0,64 г адипиновой кислоты растворяли в 6 мл метанола. Раствор разбавляли 40 мл н-гептана. 10 капель оставляли кристаллизоваться в закрытой чашке Петри при температуре от 20°C до 25°C на 3 дня для получения кристаллов. Кристаллы добавляли в предварительно приготовленный раствор. Смесь перемешивали при температуре от 20°C до 25°C в течение 75 минут до получения суспензии. Суспензию фильтровали и полученное твердое вещество промывали 5 мл н-гептана, сушили (25°C/3 ч/вакуум) с получением 2,105 г соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:1), форма P. Картина XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 7, картина DSC полученного твердого вещества соответствует картине DSC, изображенной на фигуре 8, и картина ЯМР полученного твердого вещества соответствует картине ЯМР, изображенной на фигуре 9.

Пример 3: Получение твердой формы соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 1

2 г сипонимода и 1,14 г адипиновой кислоты смешивали с 20 мл метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ). Суспензию перемешивали при температуре 20-25°C в течение ночи, фильтровали и осадок на фильтре промывали 5 мл МТБЕ (5 мл). Порошкообразный материал высушивали (25°C/1 час/вакуум) с получением 2,4 г твердой соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 1. Картина XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 10, картина DSC полученного твердого вещества соответствует картине DSC, изображенной на фигуре 11, и картина

ЯМР полученного твердого вещества соответствует картине ЯМР, изображенной на фигуре 12.

Пример 4: Получение твердой формы соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:0,6), форма 2

2 г сипонимода и 0,28 г адипиновой кислоты смешивали с 5 мл метанола. Раствор разбавляли 40 мл н-гептана и нагревали до 40°C для получения раствора. Раствор охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 30 минут при (-2)-0°C. Суспензию фильтровали и полученное твердое вещество промывали 2 мл н-гептана и сушили (25°C/3 ч/вакуум), получая 1,8 г соли сипонимода-адипиновой кислоты (1:0,6), форма 2.

Картина XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 13, картина DSC полученного твердого вещества соответствует картине DSC, изображенной на фигуре 14, и картина ЯМР полученного твердого вещества соответствует картине ЯМР, изображенной на фигуре 15.

Пример 5: Получение твердой формы соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 4

0,5 г соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 1, подвергали воздействию температуры 40°C и влажности 75% относительной влажности в течение 1 месяца с получением 0,5 г соли сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 4. Диаграмма XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 16.

Пример 6: Сравнительный пример

Фумаратную соль предшествующего уровня техники получали в соответствии со способом, описанным в WO 2010/080409. На фигурах 17-22 изображены кристаллы соли предшествующего уровня техники (фигура 22) и кристаллы солей по настоящему изобретению (фигуры 17-21). Соль предшествующего уровня техники образует небольшие кристаллы, склонные к электризации, и поэтому обработка таких кристаллов в конечную форму, например, в таблетку, является сложной задачей. В отличие от этого соли согласно настоящему изобретению образуют более крупные кристаллы, не склонные к электризации, с улучшенной технологичностью.

Пример 7: Получение твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1)

360 мг сипонимода растворяли в 0,6 мл этилацетата. К смеси добавляли 51 мг адипиновой кислоты. Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут. Твердую массу отфильтровывали, получая 380 мг твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой. Картина XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 23. Картина DSC полученного твердого вещества соответствует картине DSC, изображенной на фигуре 24. Кристаллы полученного твердого вещества изображены на фигуре 26.

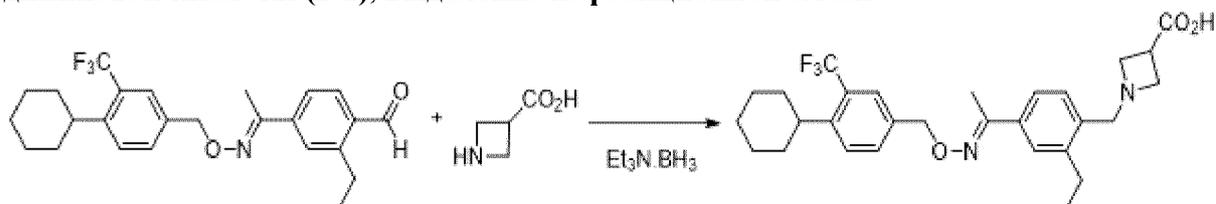
Пример 8: Получение твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1)

380 мг аддукта сипонимода и адипиновой кислоты смешивали с 1,1 мл этилацетата. Раствор нагревали до 70°C и оставляли самопроизвольно охлаждаться до 40°C для получения суспензии. Затем снова нагревали до 60°C и охлаждали до температуры окружающей среды (20-25°C) в течение 8 ч, декантировали и остаток сушили 3 ч в вакуумной сушилке при 25°C в атмосфере азота с получением 330 мг твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1). Картина XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 23. Картина DSC полученного твердого вещества соответствует картине DSC, изображенной на фигуре 24. Кристаллы полученного твердого вещества изображены на фигуре 25.

Пример 9: Получение твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1)

33 г сипонимода растворяли в 1237,5 мл этилацетата. Смесь нагревали до 57°C и добавляли 10,2 г адипиновой кислоты. Смесь охлаждали до 40°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 20°C в течение 2 часов и перемешивали при этой температуре в течение 3 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали, получая 29,04 г твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1) (выход 88% от теоретического), чистота 99,9% (ВЭЖХ IN). Картина XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 23. Картина DSC полученного твердого вещества соответствует картине DSC, изображенной на фигуре 24. Кристаллы полученного твердого вещества изображены на фигуре 27.

Пример 10: Получение твердой формы 11 сокристалла сипонимода адипиновой кислоты (2:1), выделение из реакционной смеси



30 г (E)-4-(1-(((4-циклогексил-3-(трифторметил)бензил)-окси)имино)этил)-2-этилбензальдегида смешивали с 10,5 г азетидин-3-карбоновой кислоты и 600 мл метанола. Смесь перемешивали в течение 30 минут. К смеси в течение 30 минут добавляли 7 мл комплекса $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$. Смесь нагревали до 30°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 10-15°C и фильтровали с использованием кизельгура. К фильтрату добавили 750 г воды. Смесь отгоняли до получения суспензии. Смесь охлаждали до 45°C и добавляли 750 г этилацетата и 3 г уксусной кислоты. Фазы разделяли. Органическую фазу фильтровали с использованием кизельгура. К фильтрату добавляли 600 г EtOAc. Из смеси отгоняли 500 мл растворителя. К смеси добавляли 500 мл этилацетата. Из смеси отгоняли 500 мл растворителя. К смеси добавляли 500 мл этилацетата. Смесь концентрировали до конечного объема 1350 мл. Остальное нагревали до 55°C и добавляли 10,2 г адипиновой кислоты. Смесь охлаждали до 40°C и

перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 20°C в течение 2 часов. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Твердую форму 11 сокристаллов сипонимода с адипиновой кислотой (2:1) отфильтровывали. Выход составлял 85% от теоретического выхода, чистота 99,9% (ВЭЖХ IN). Картина XRPD полученного твердого вещества соответствует картине XRPD, изображенной на фигуре 23. Картина ДСК полученного твердого вещества соответствует картине ДСК, изображенной на фигуре 24.

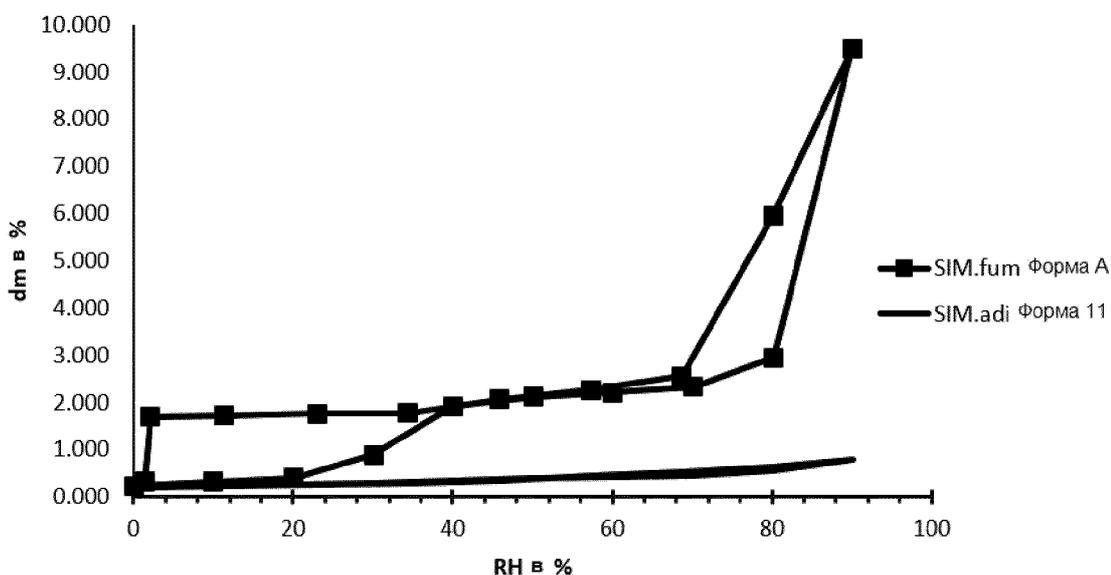
Пример 11: Сравнительный пример

Сипонимод фумарат предшествующего уровня техники (1:0,5), форма А, получали в соответствии со способом, описанным в WO2010/080409.

Определяли активность воды известной формы и твердых форм предлагаемого изобретения: DVS аппарат ProUmid SPX-1μ Advance, 25°C, относительная влажность 0-90-0%, шаг 10%, максимальное время шага 10 часов. Равновесная пропускная способность 0,05%/60 минут.

Активность воды: разница между массами образца при 0 и 90% относительной влажности при постоянной температуре. Соответствует количеству воды, забираемому испытуемым соединением при изменении влажности от 0 до 90% при постоянной температуре. Чем выше активность воды, тем больше воды может быть поглощено соединением, что может привести к снижению чистоты соединения, поскольку могут образовываться гидролизные примеси. Это также может привести к механическому напряжению в конечных продуктах (например, таблетках), поскольку соединение, поглощающее воду, увеличивает свой объем, и объем конечного продукта (например, таблетки) также увеличивается, что приводит к растрескиванию продукта.

На следующей диаграмме сравниваются активность воды (при 25°C) сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), форма 11, и сипонимода фумарата (1:0,5), форма А:



SIM.fum - сипонимод с фумаровой кислотой, форма А

SIM.adi - сокристалл сипонимода с адипиновой кислотой, форма 11

D_m - разность масс (соответствует активности воды)

Можно сделать вывод, что форма 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1) проявляет более низкую активность воды, чем сипонимода фумарат, форма А.

Кристаллы твердой формы 11 сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой (2:1) изображены на фигурах с 25 по 27. Кристаллы фумарата сипонимода, форма А, изображены на фигуре 28. Можно сделать вывод, что кристаллы формы 11 намного крупнее, чем кристаллы формы А, и менее склонны к электризации и обладают улучшенными свойствами в отношении технологичности.

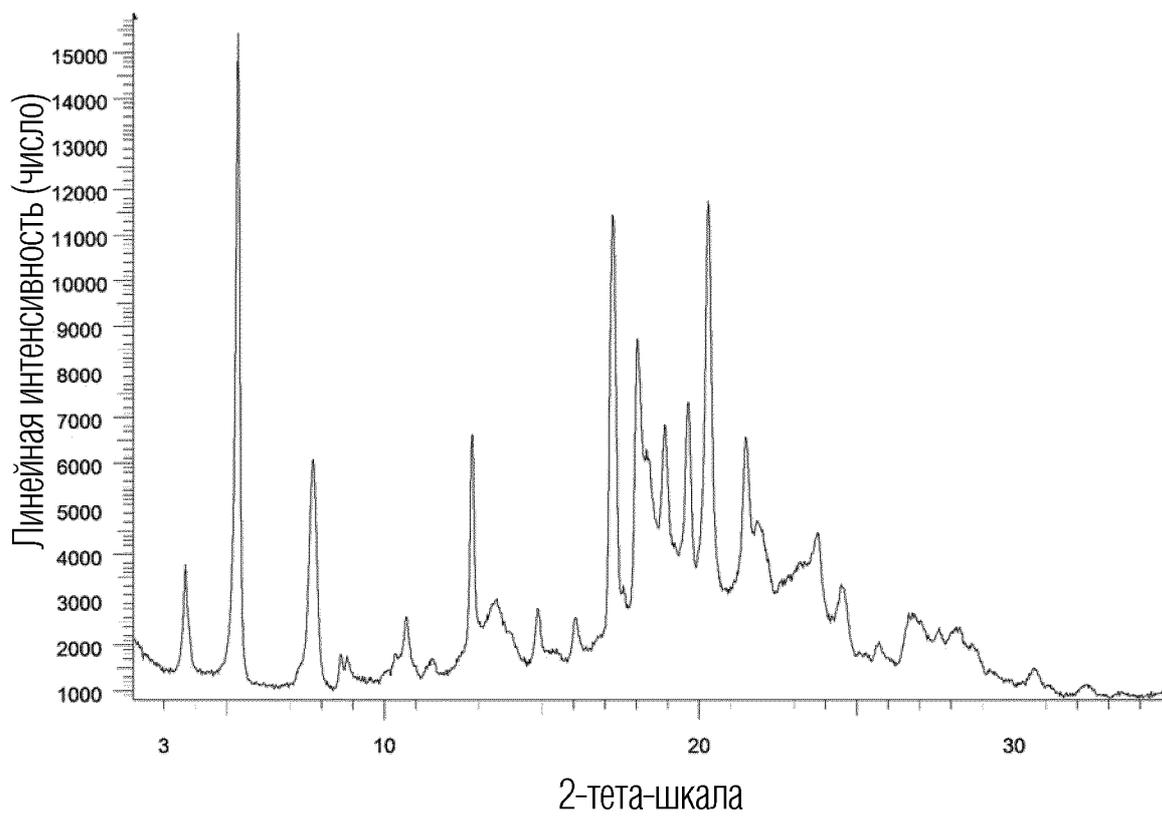
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль или сокристалл сипонимода с адипиновой кислотой.
2. Твердая форма соли или сокристалла сипонимода с адипиновой кислотой.
3. Твердая форма по п.2, сокристалл сипонимода с адипиновой кислотой (2:1), форма 11, характеризующаяся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 6,7°, 12,7° и 13,5° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).
4. Твердая форма по п.3, характеризующаяся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 6,7°, 7,5°, 12,7°, 13,5°, 16,4° и 18,3° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).
5. Способ получения твердой формы по п.3 или 4, включающий:
 - a. растворение сипонимода в этилацетате,
 - b. добавление адипиновой кислоты,
 - c. выделение твердой формы.
6. Способ по п.5 где этилацетат содержит до 3% (об.%) воды.
7. Твердая форма по п.2, соль сипонимода с адипиновой кислотой (1:0,6), форма 2, характеризующаяся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 4,0°, 7,4°, 17,8° и 19,3° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).
8. Способ получения твердой формы по п.7, включающий:
 - a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метаноле,
 - b. добавление н-гептана,
 - c. выделение твердой формы.
9. Твердая форма по п.2, соль сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма 1, характеризующаяся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 15,5°, 18,0°, 19,3 и 21,5° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).
10. Способ получения твердой формы по п.9, включающий:
 - a. суспендирование сипонимода и адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире,
 - b. выделение твердой формы.
11. Твердая форма по п.2, соль сипонимода с адипиновой кислотой (1:1), форма P, характеризующаяся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,6°, 7,5° и 19,2° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).
12. Способ получения твердой формы по п.11, включающий:
 - a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метаноле и н-гептане,
 - b. выделение твердой формы.
13. Твердая форма по п.2, соль сипонимода с адипиновой кислотой (1:2), форма Q', характеризующаяся картиной XRPD, имеющей значения 2θ 5,5°, 17,5° и 18,8° 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).
14. Способ получения твердой формы по п.12, включающий:
 - a. растворение сипонимода и адипиновой кислоты в метил-трет-бутиловом эфире,
 - b. выделение твердой формы,
 - c. приведение в контакт твердого тела с влагой.

15. Способ по п.14, где относительная влажность составляет от 80% до 100% RH.

По доверенности

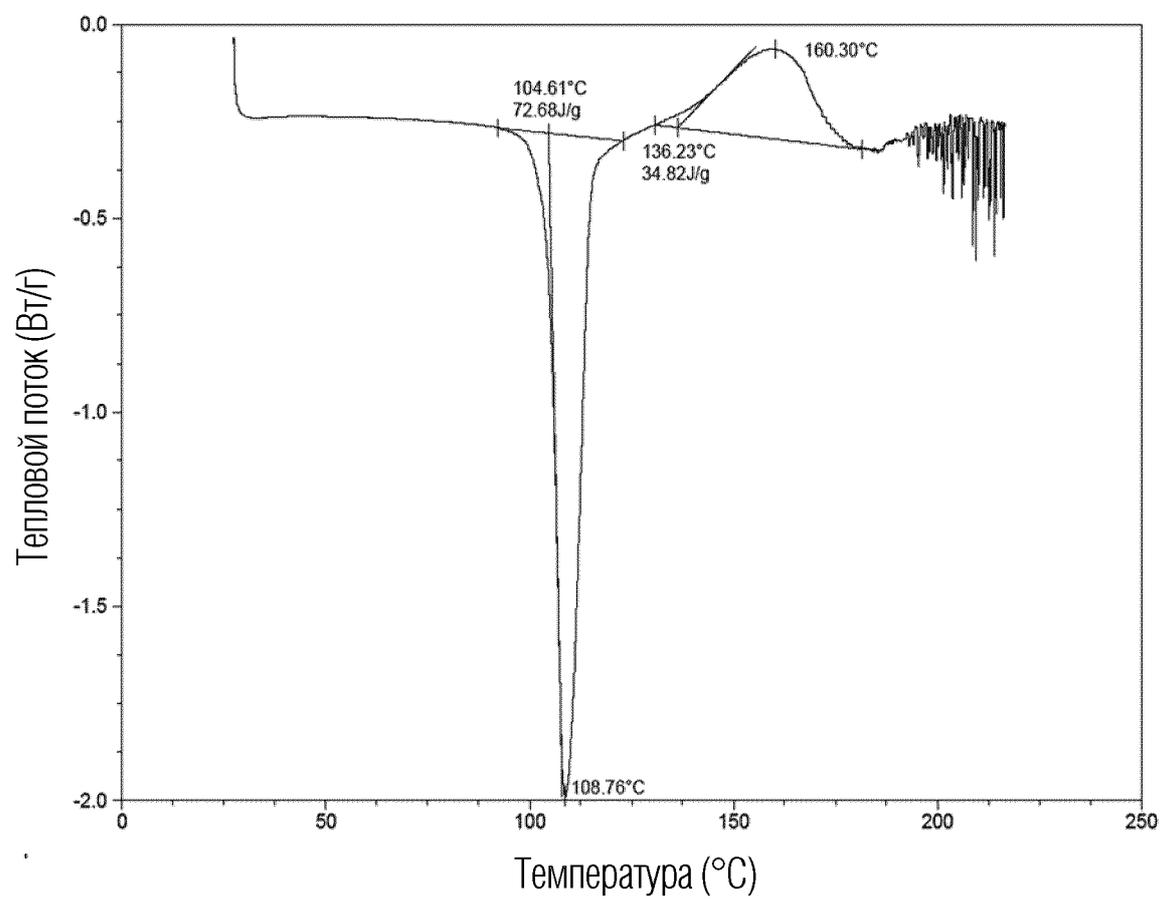
ФИГ. 1



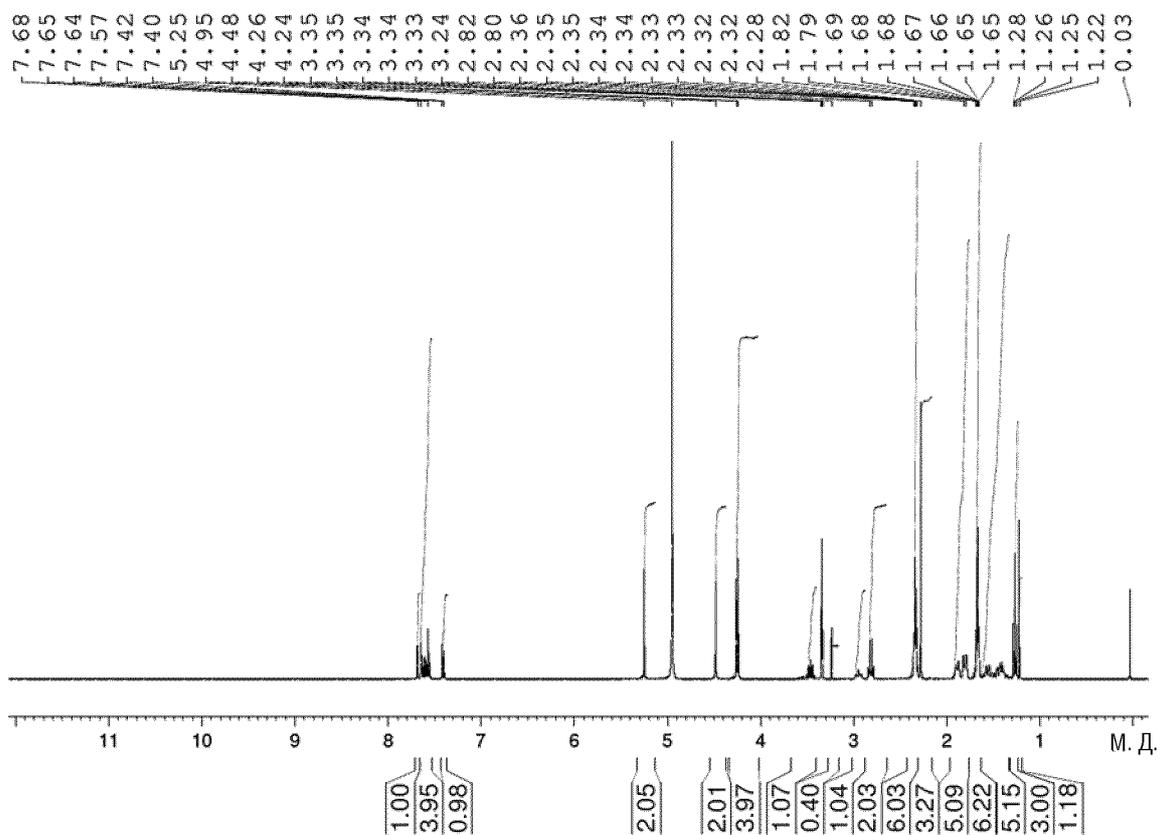
ФИГ. 2

DSC

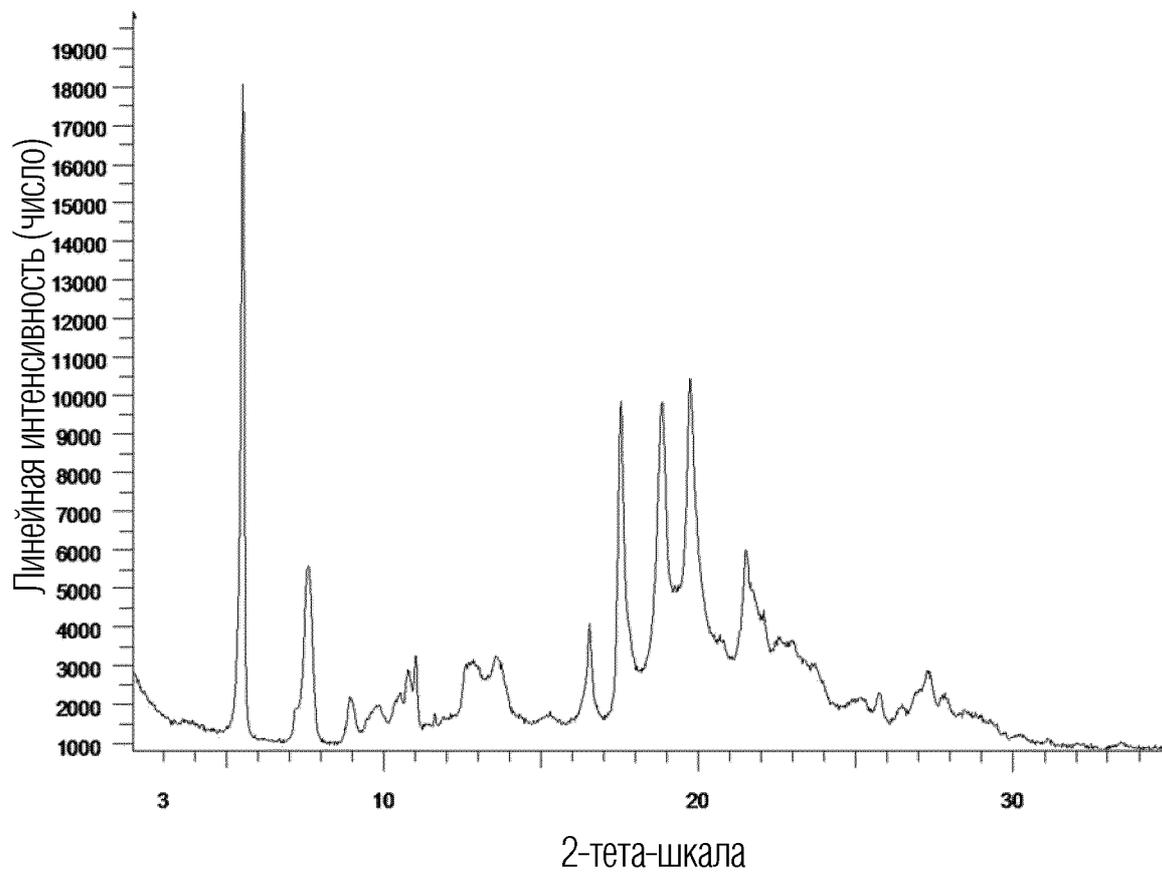
Способ: 10°C/м→220°C



ФИГ. 3



ФИГ. 4

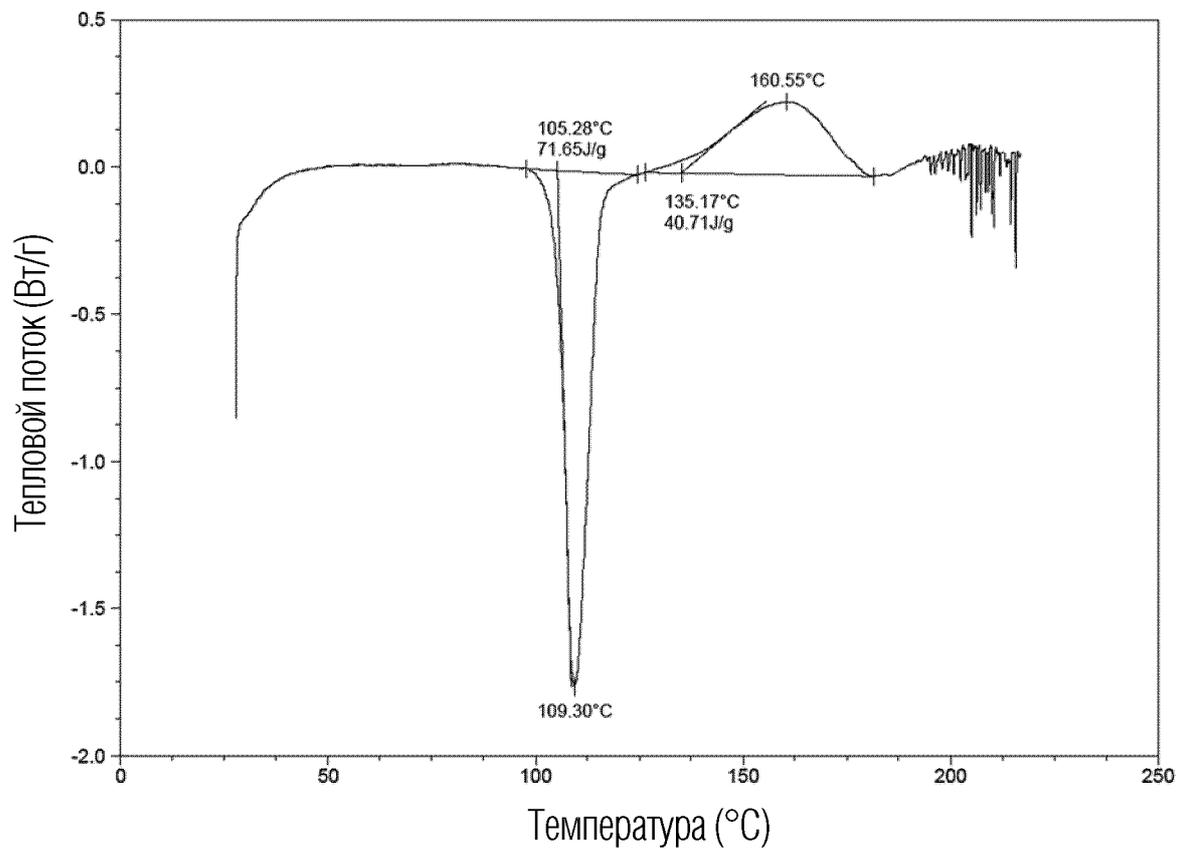


5/29

ФИГ. 5

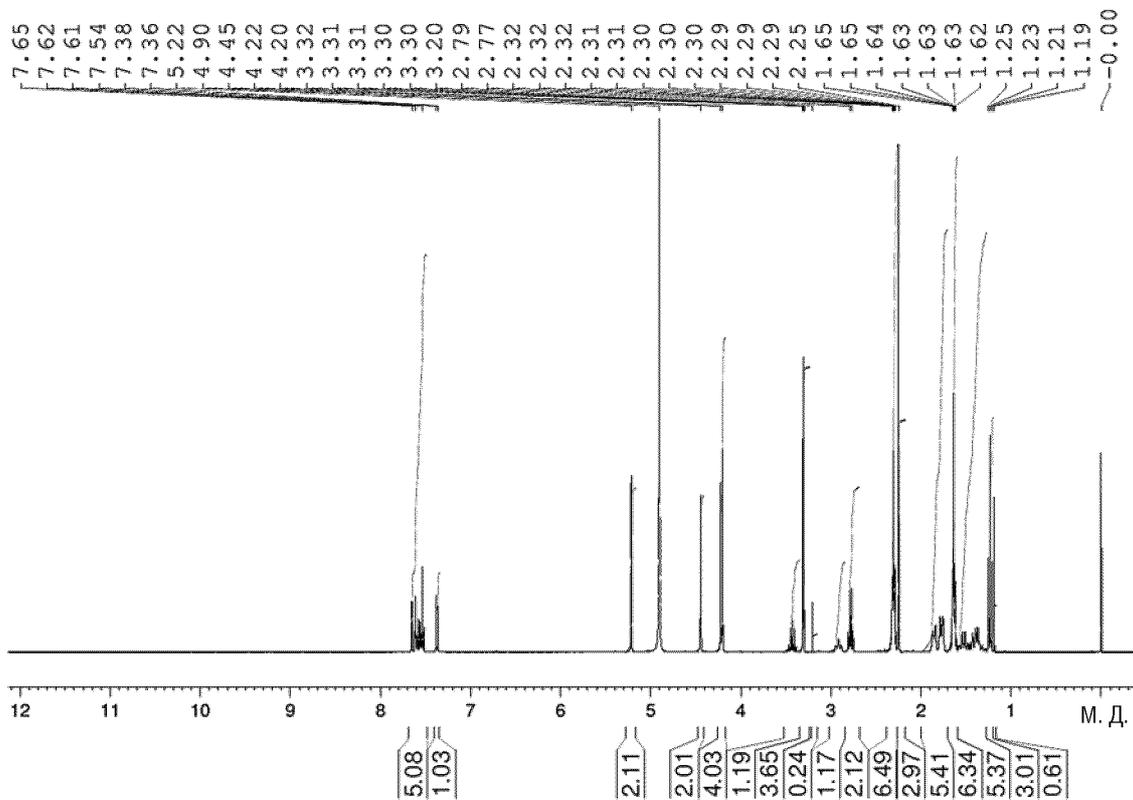
DSC

Способ: 10°C/м→220°C

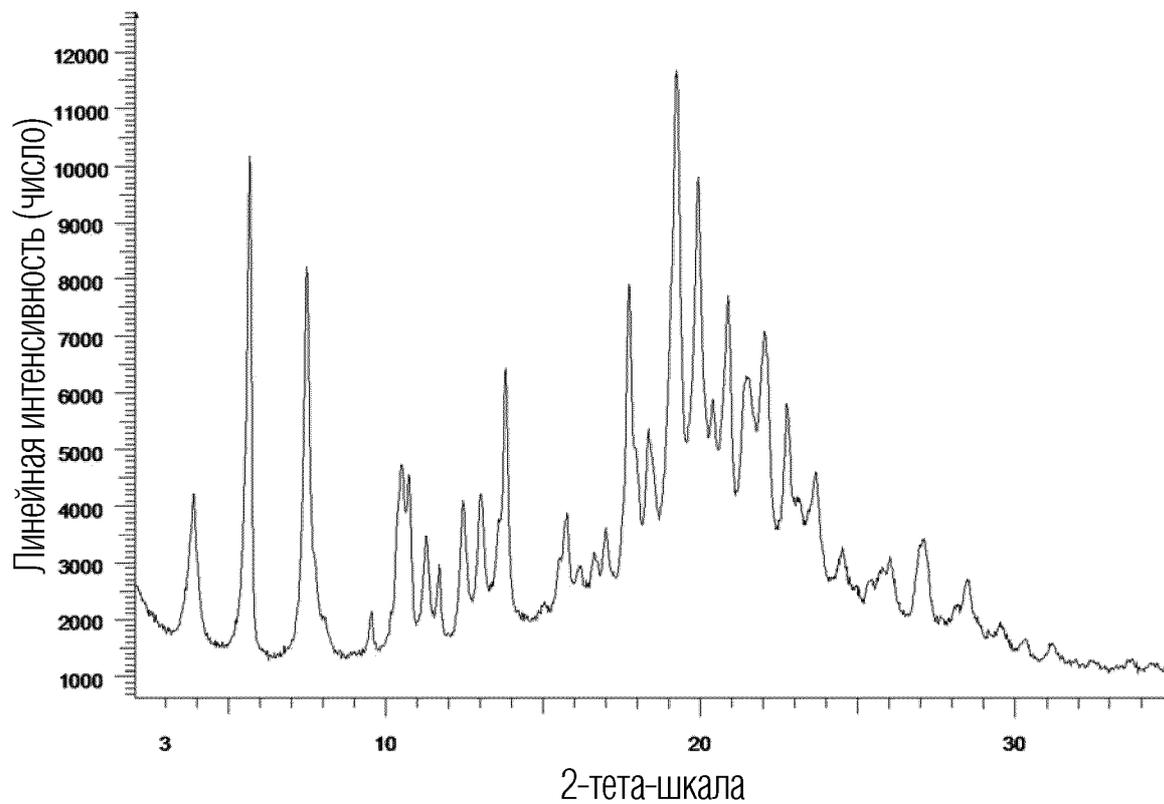


6/29

ФИГ. 6



ФИГ. 7

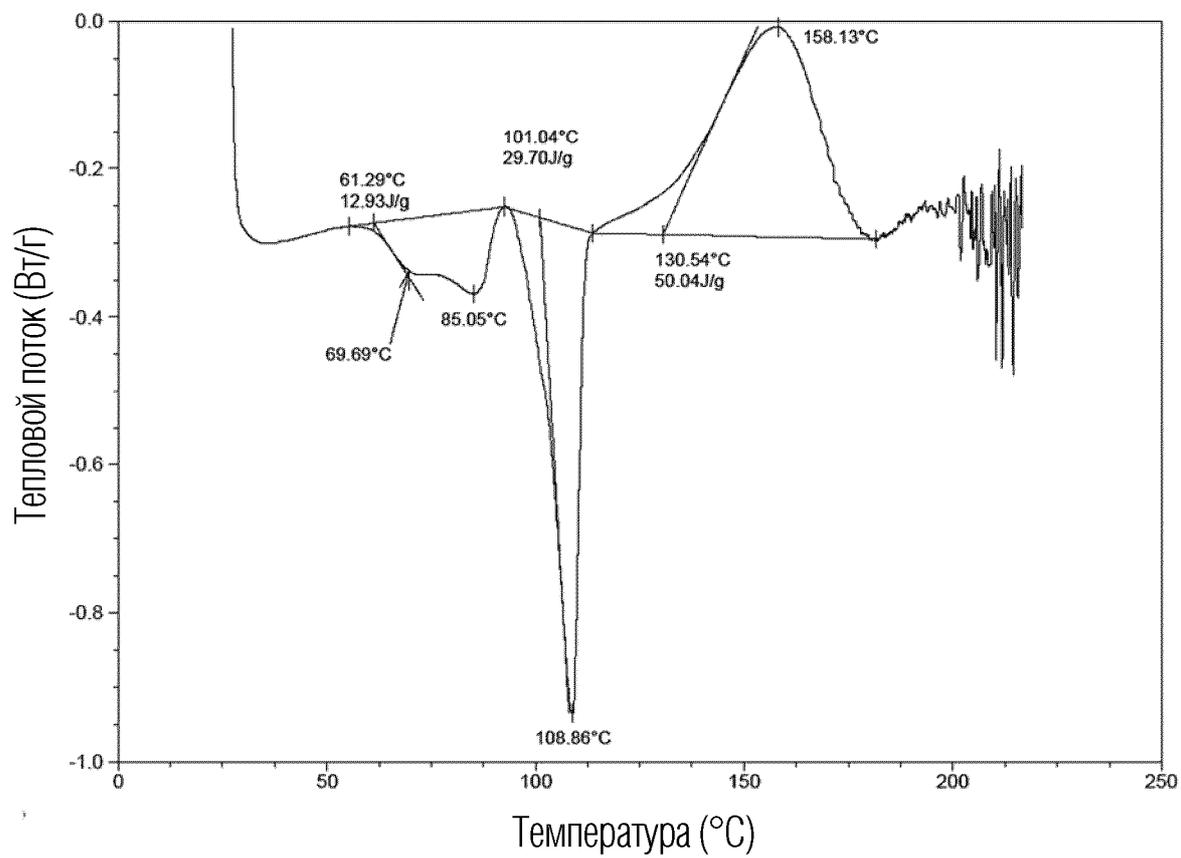


8/29

ФИГ. 8

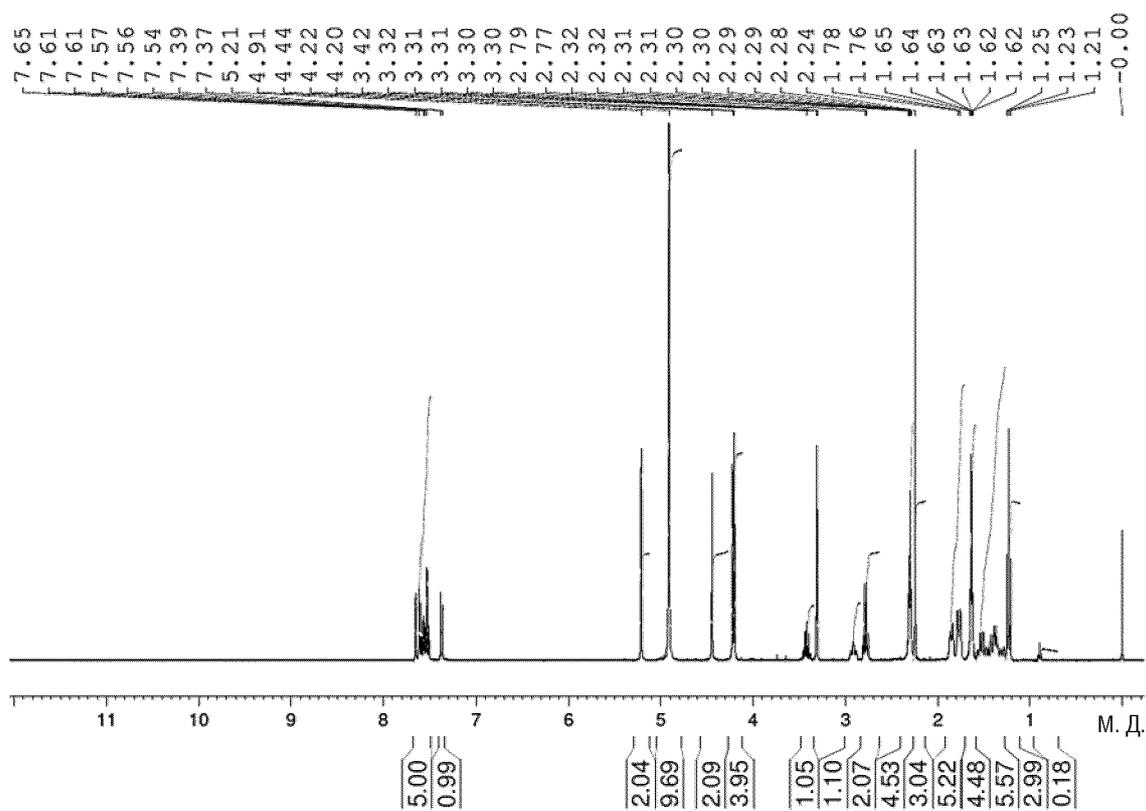
DSC

Способ: 10°C/м→220°C



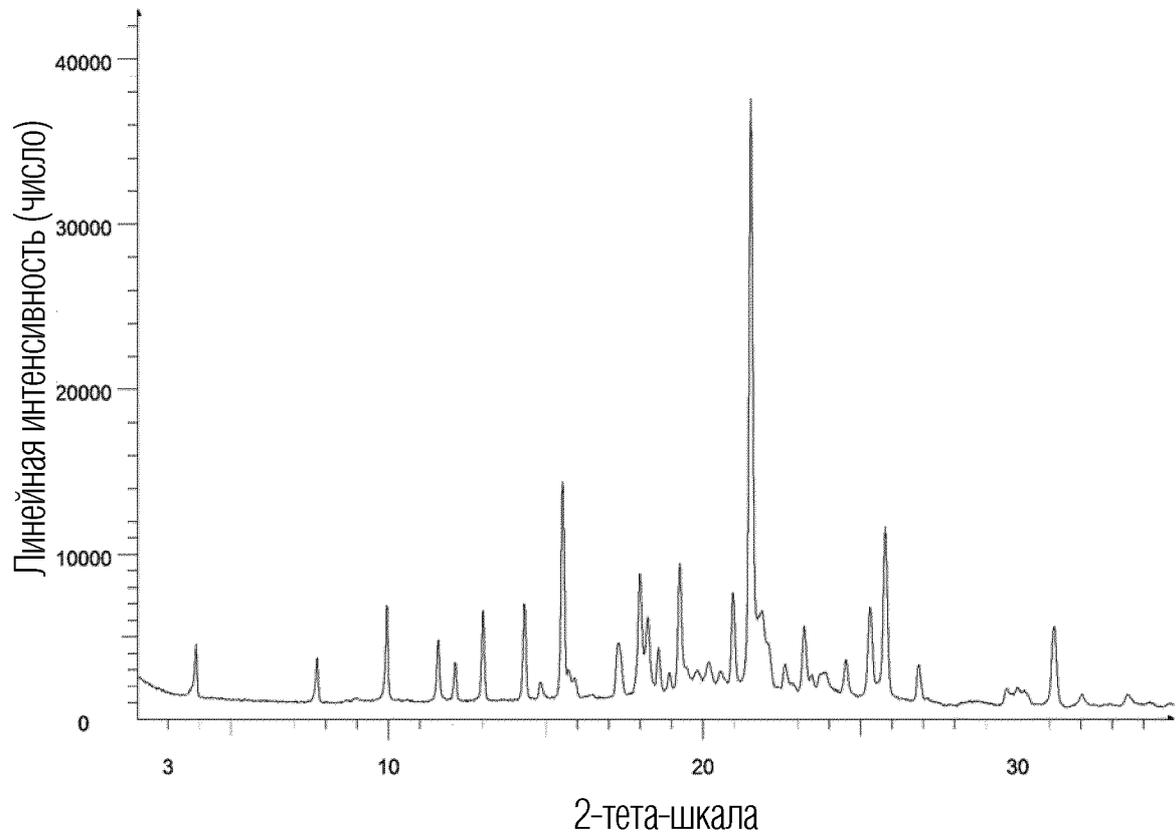
9/29

ФИГ. 9



10/29

ФИГ. 10

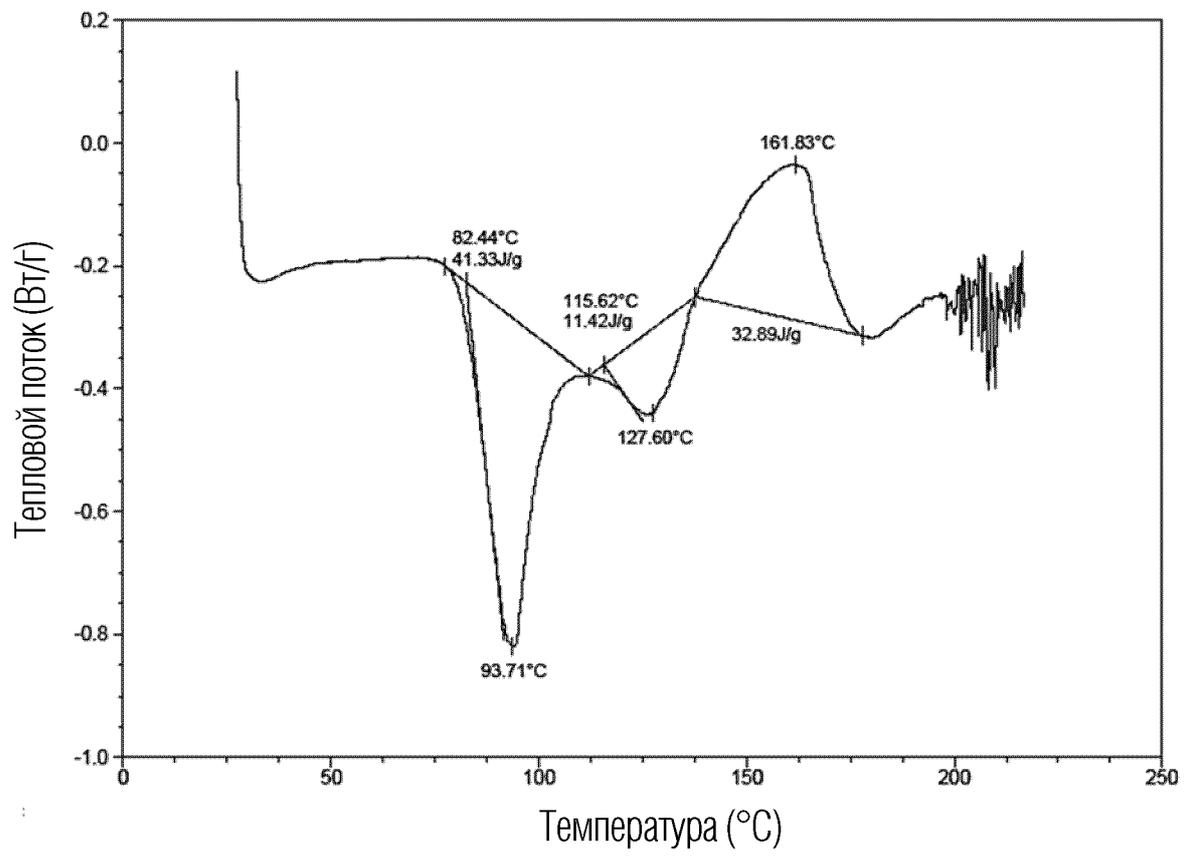


11/29

ФИГ. 11

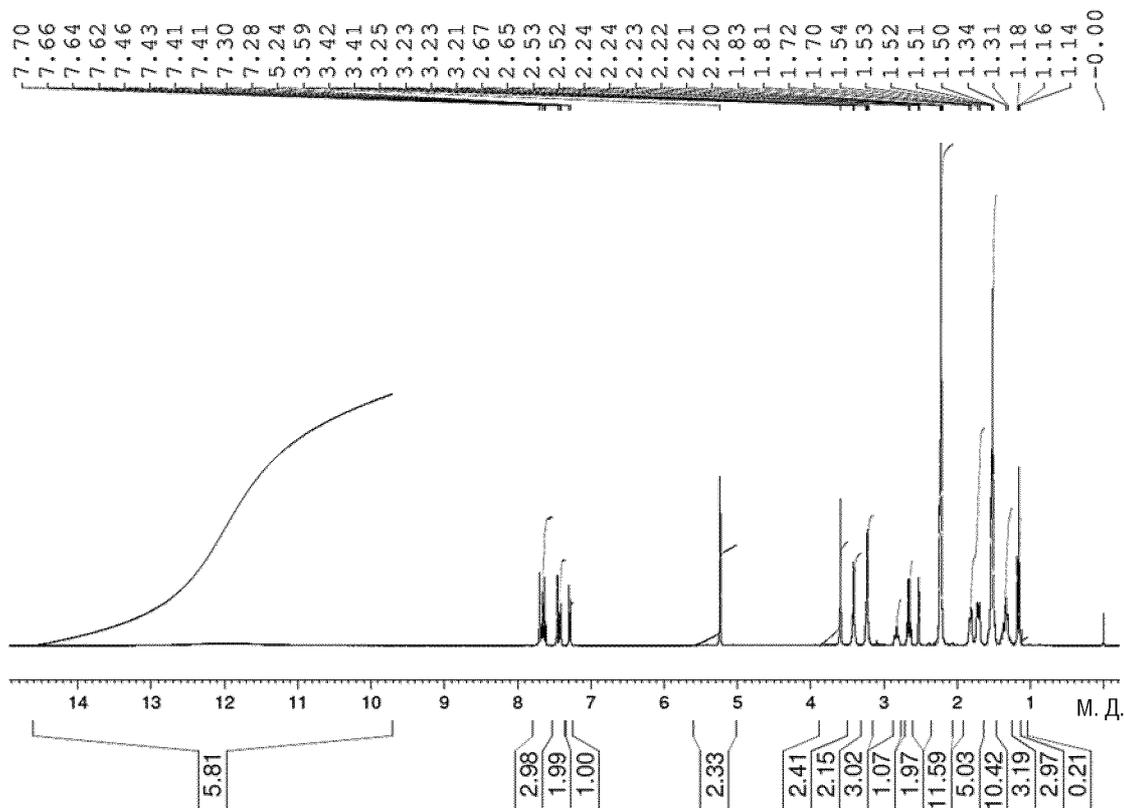
DSC

Способ: 10°C/м→220°C

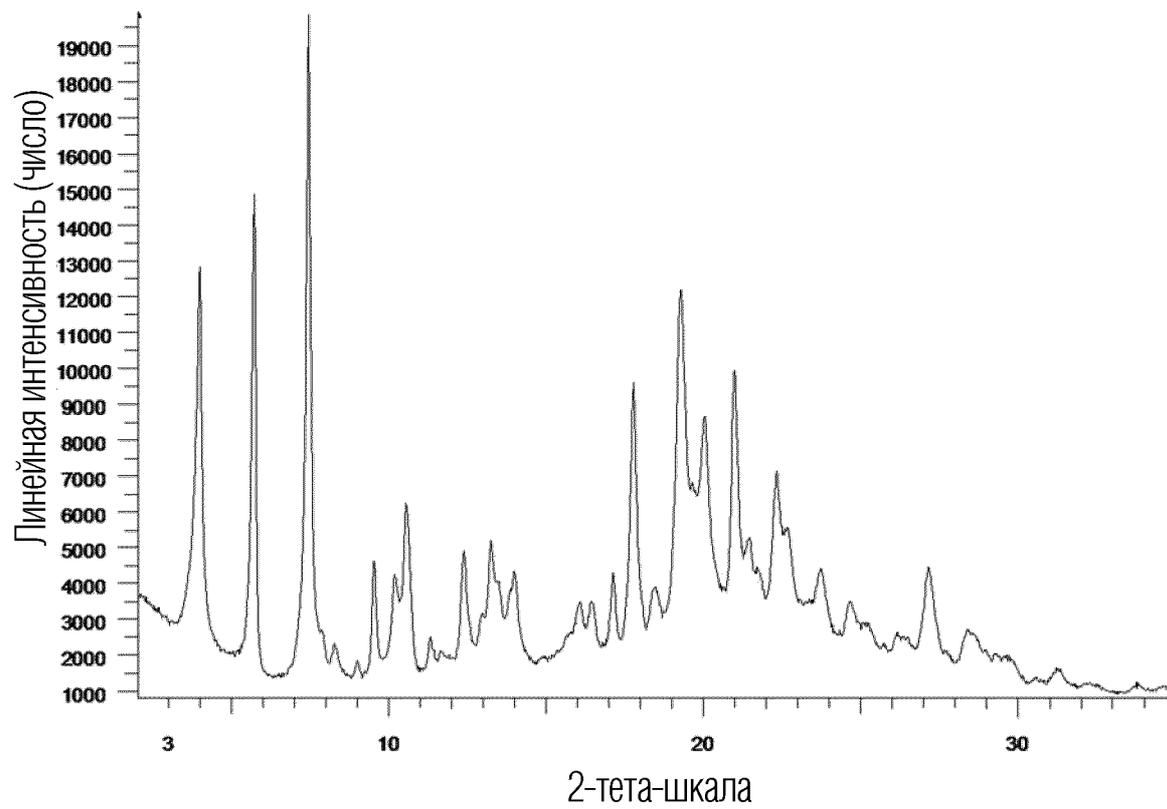


12/29

ФИГ. 12



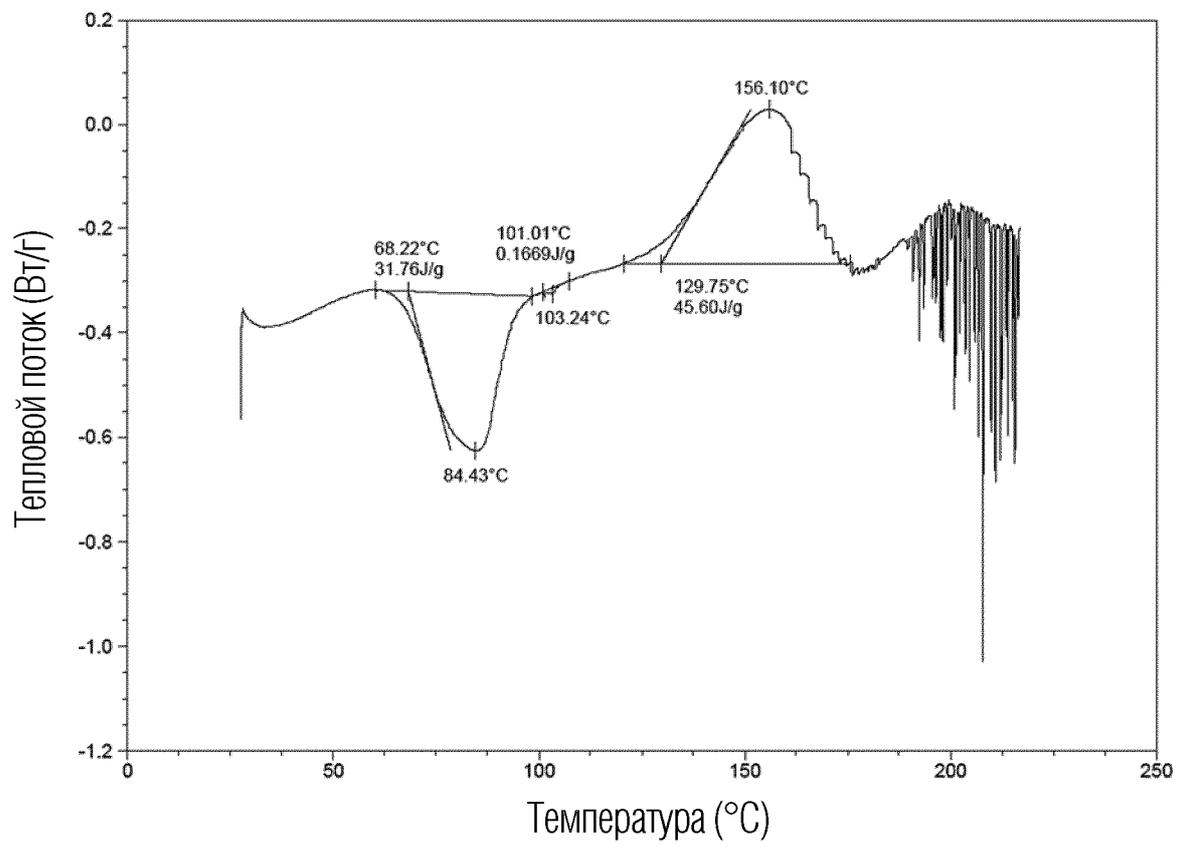
ФИГ. 13



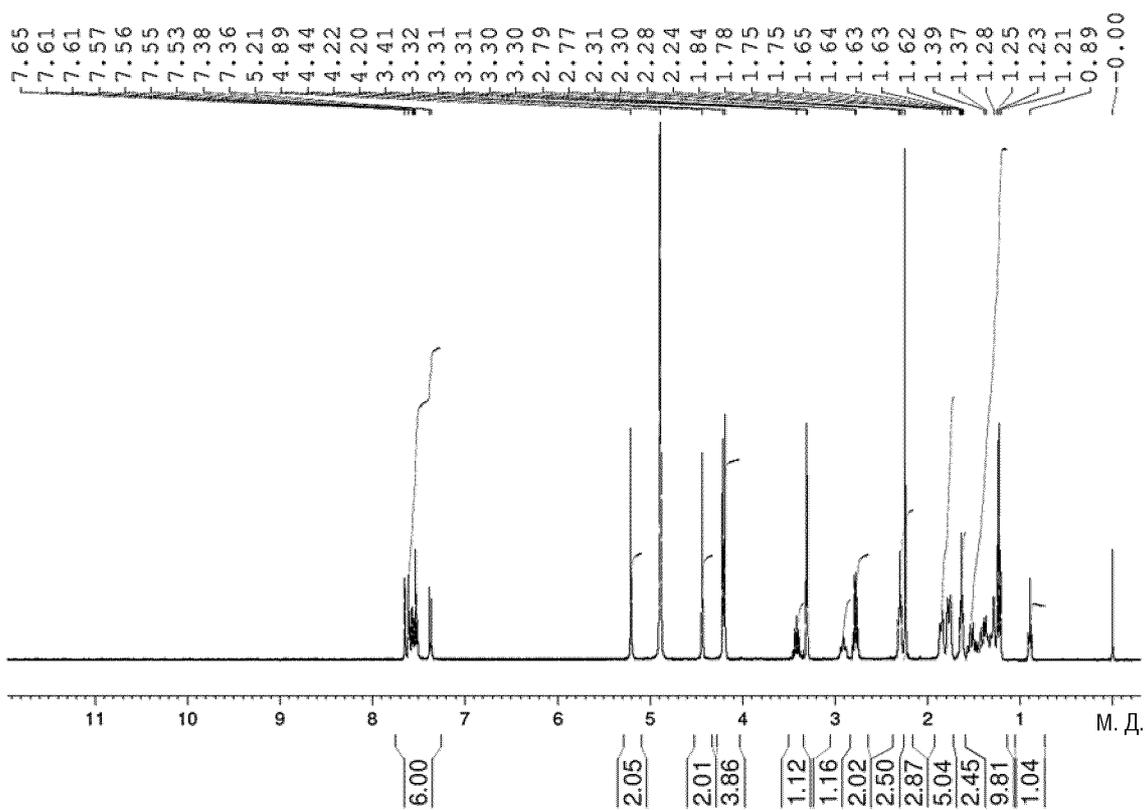
ФИГ. 14

DSC

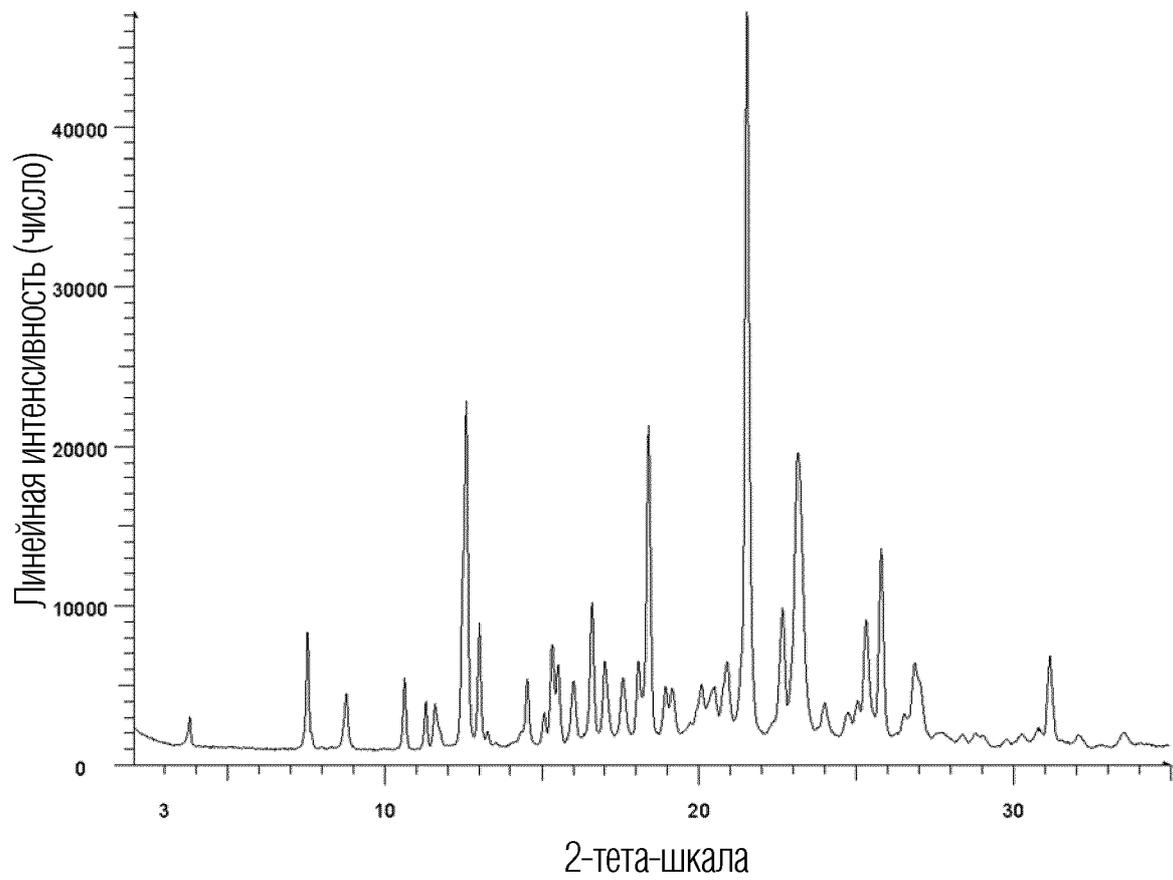
Способ: 10°C/м→220°C



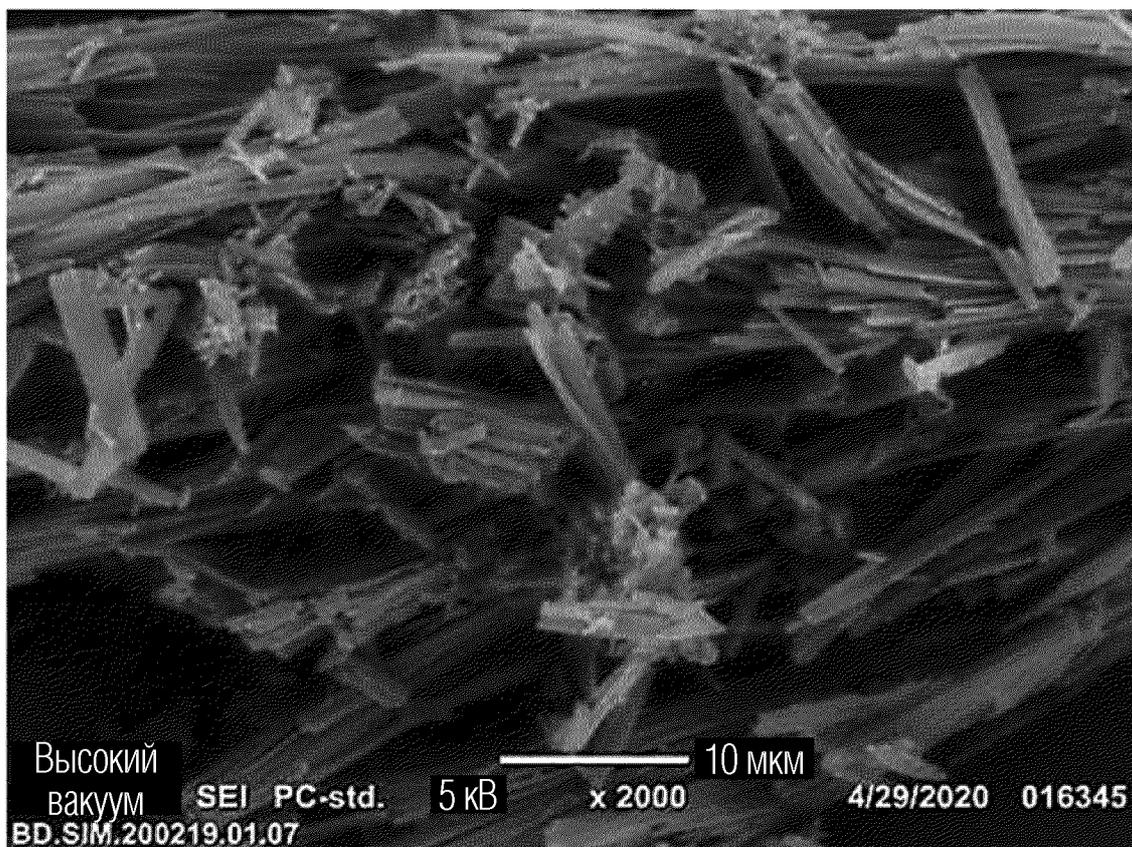
ФИГ. 15



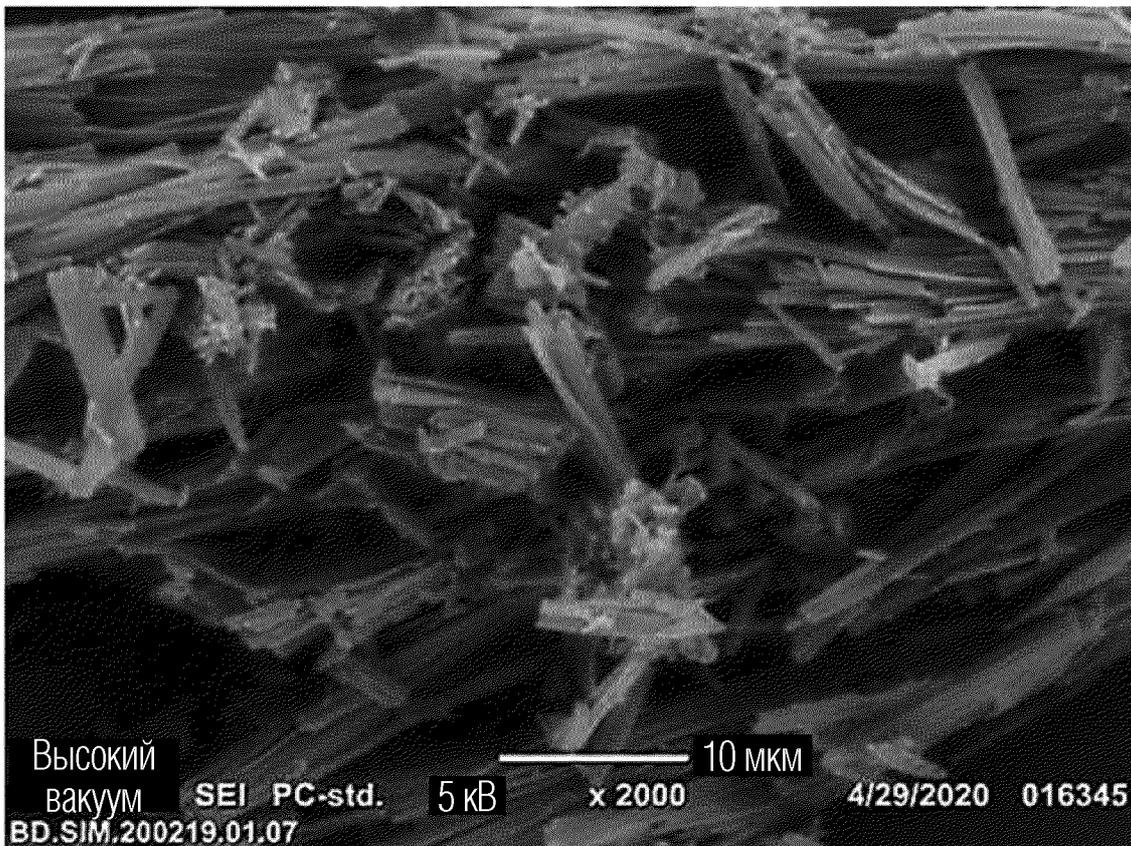
ФИГ. 16



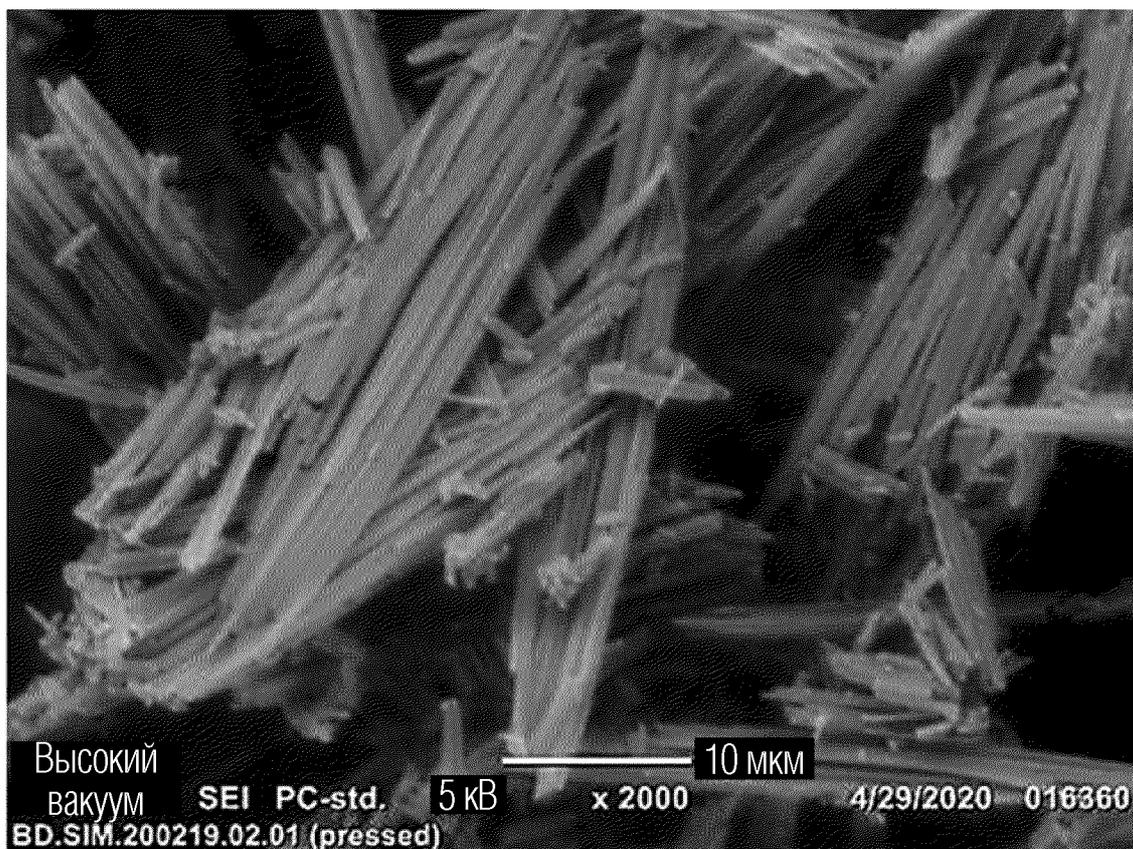
ФИГ. 17



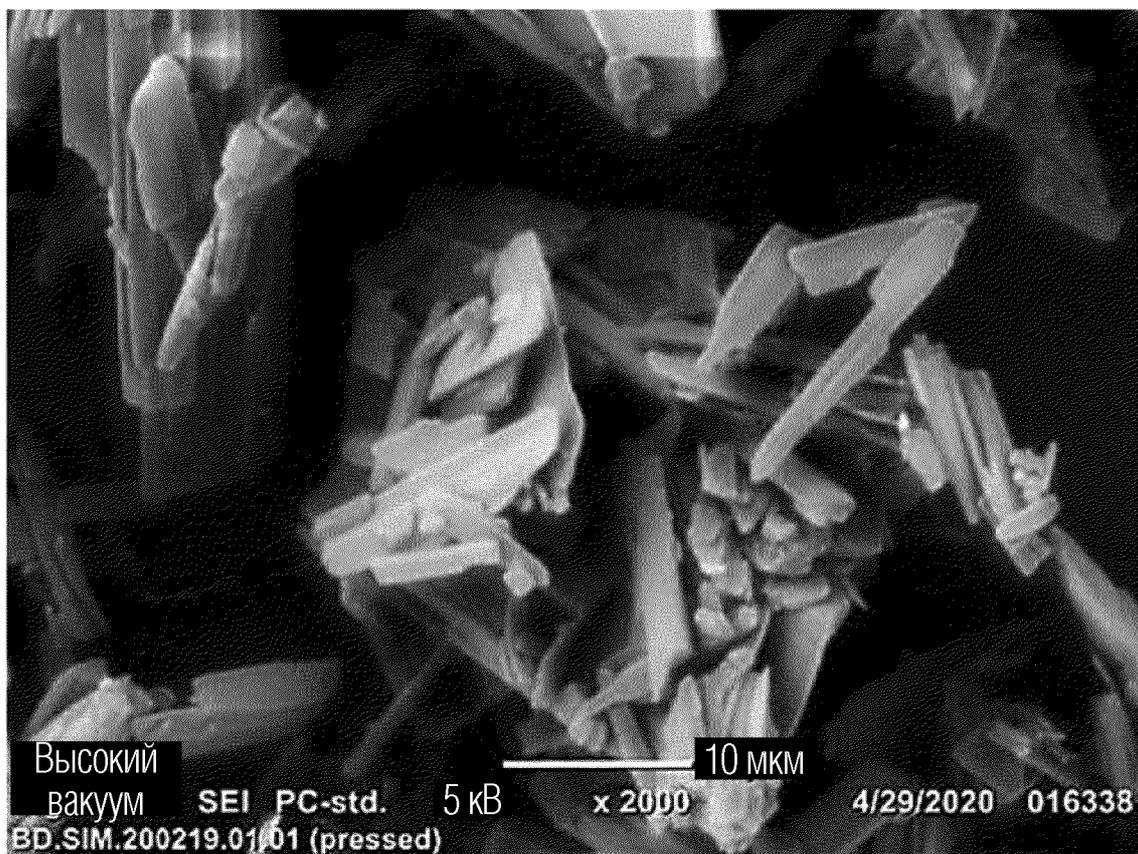
ФИГ. 18



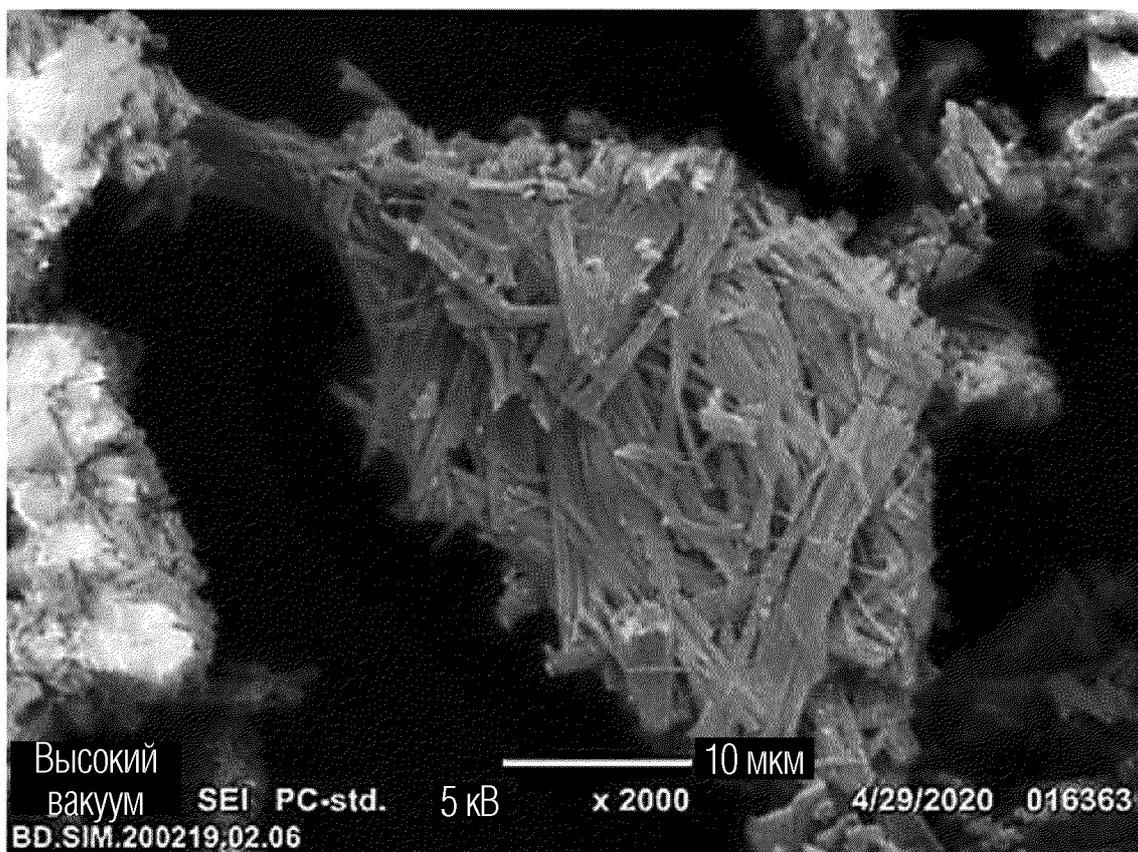
ФИГ. 19



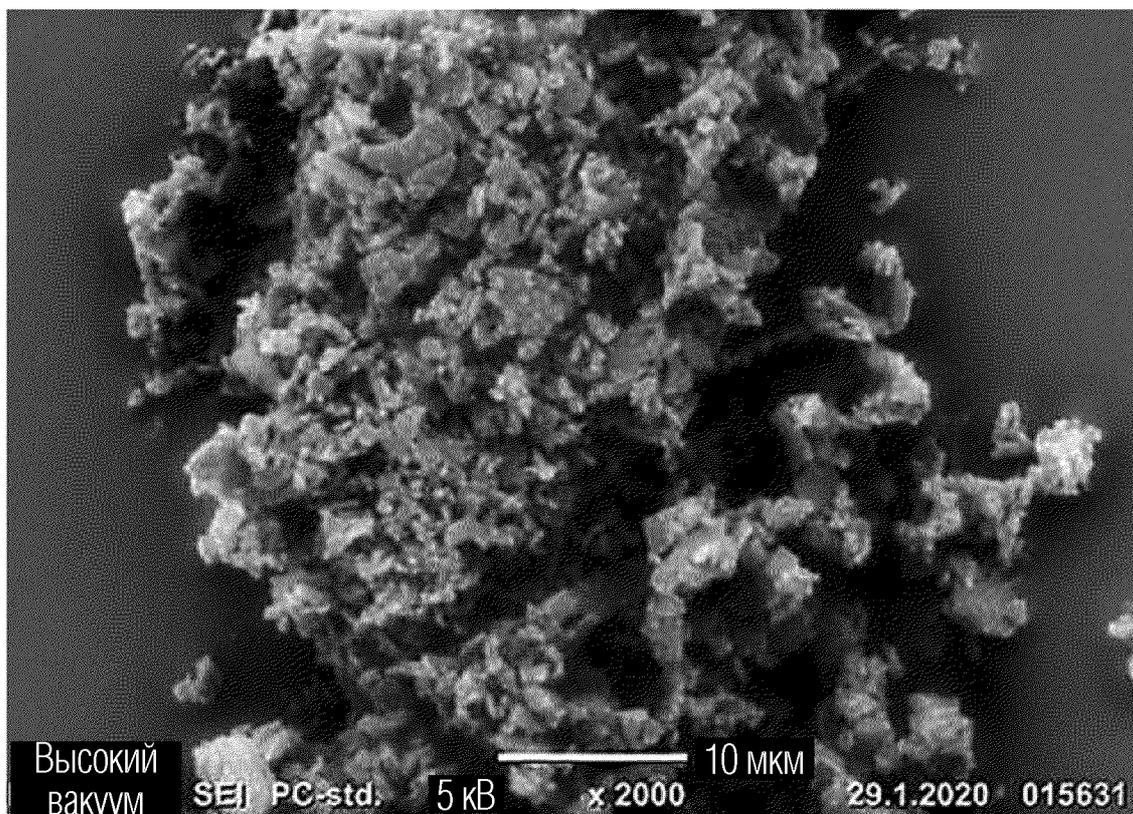
ФИГ. 20



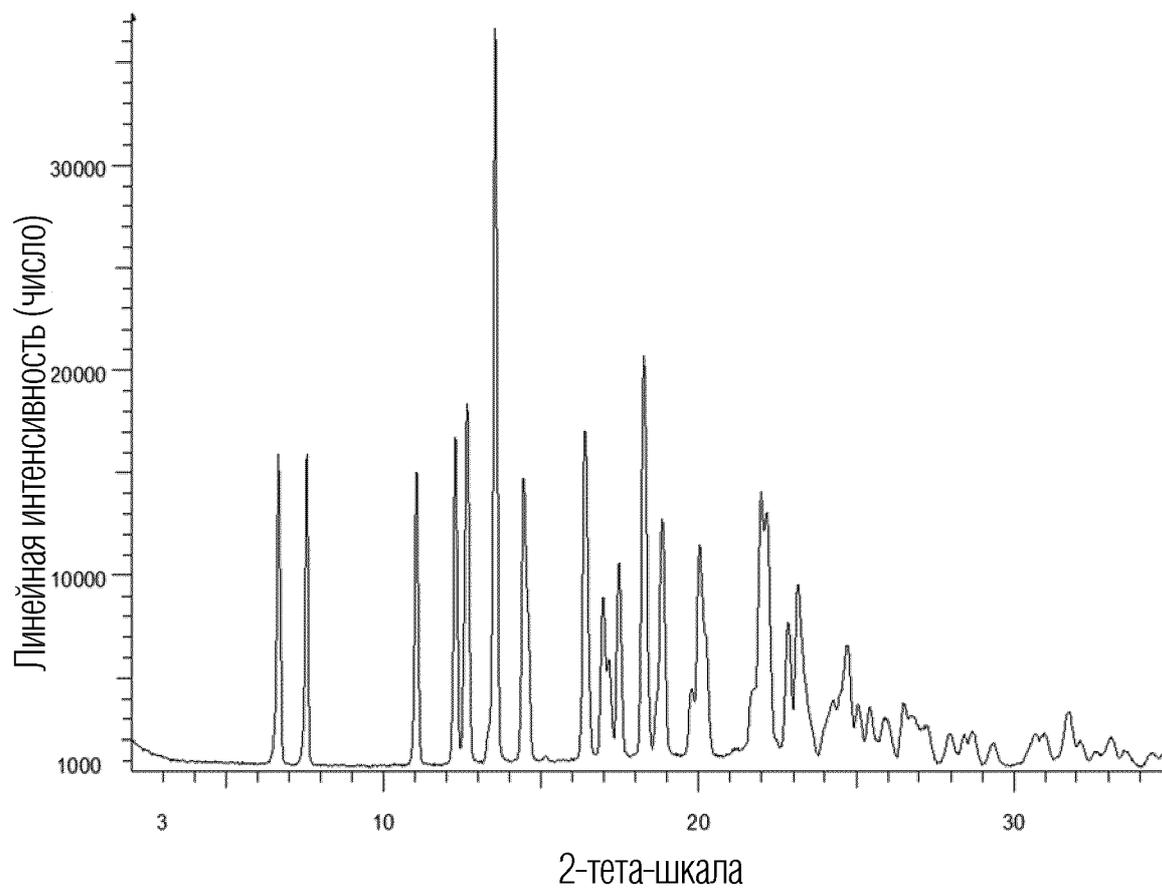
ФИГ. 21



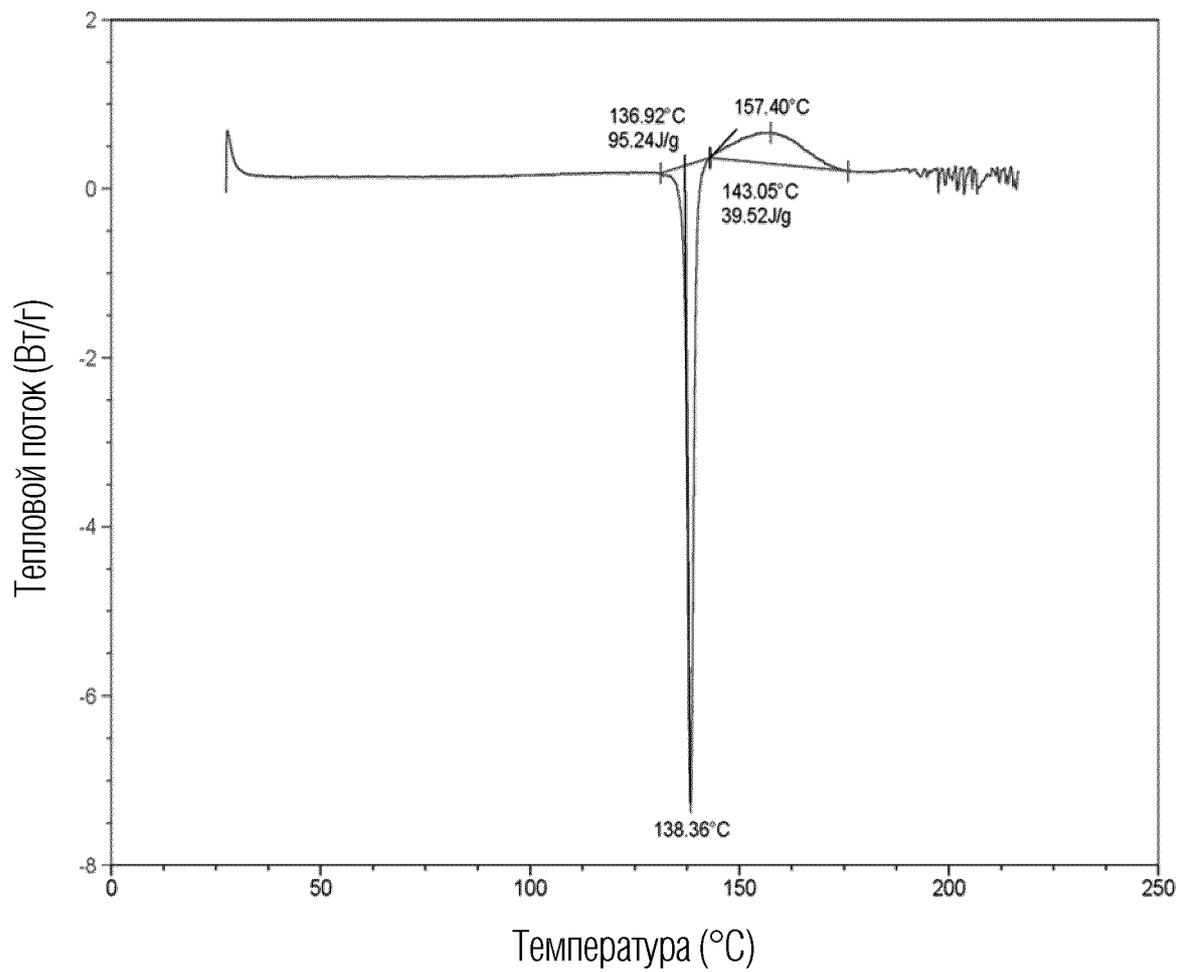
ФИГ. 22



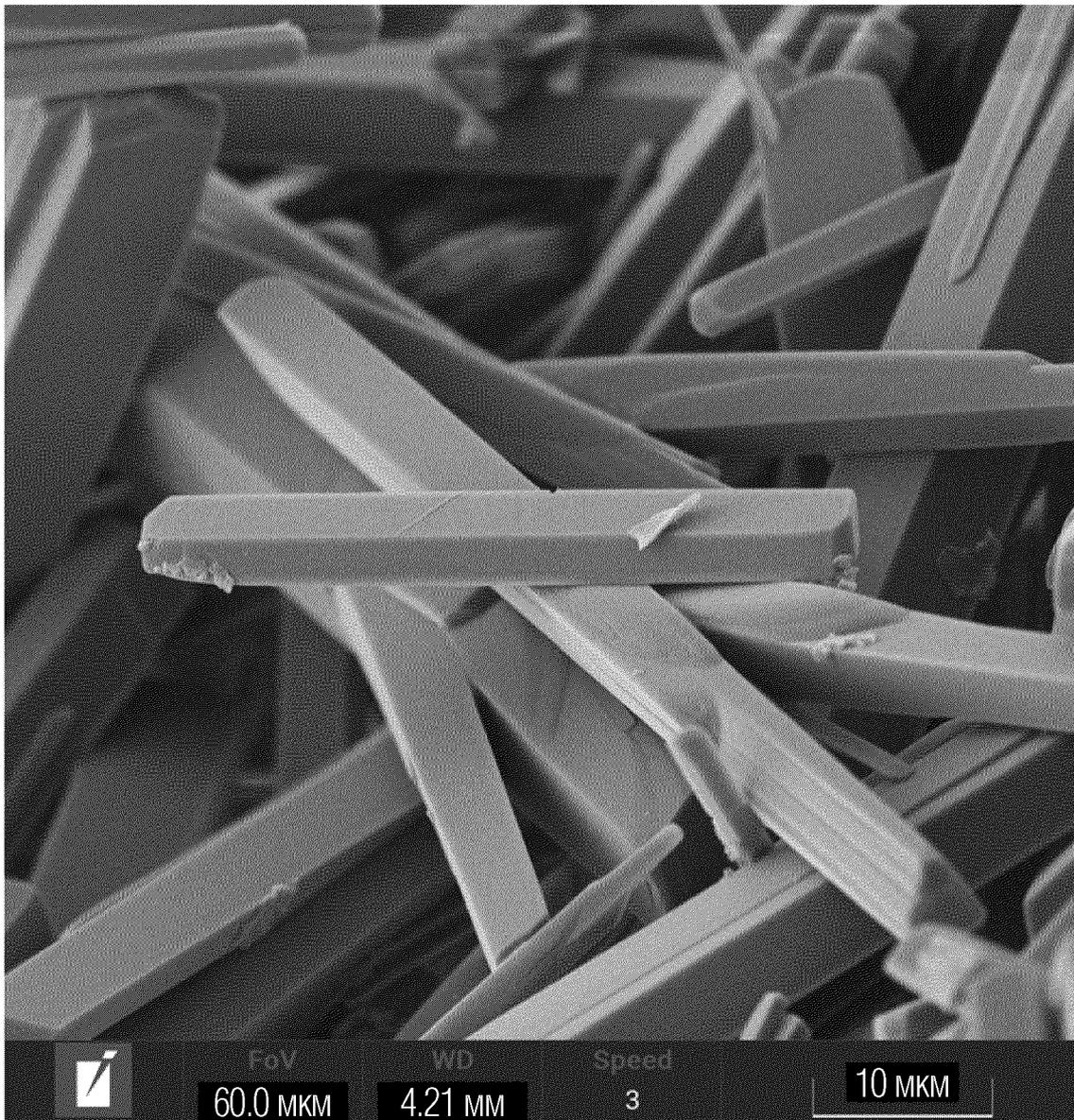
ФИГ. 23



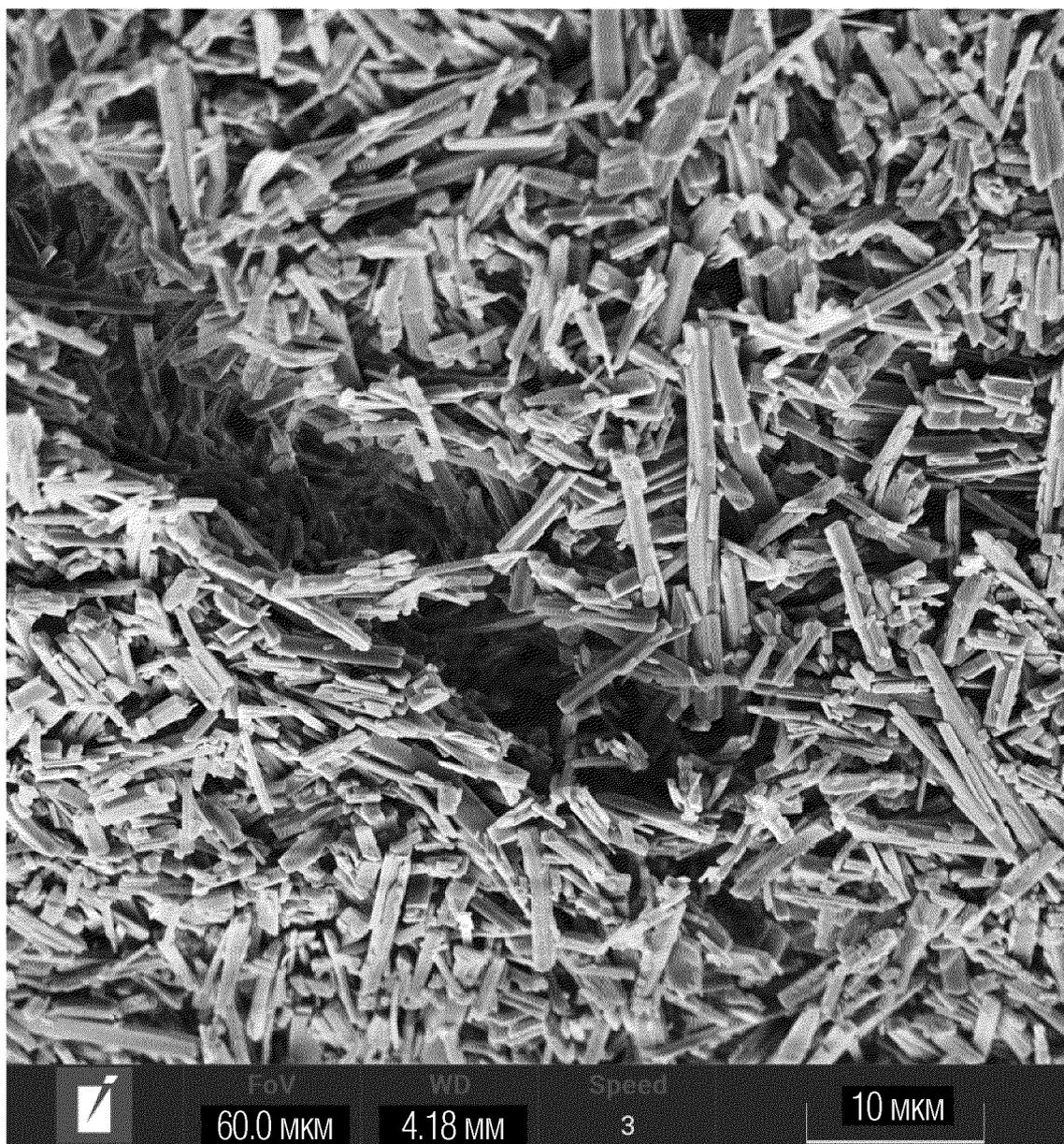
ФИГ. 24



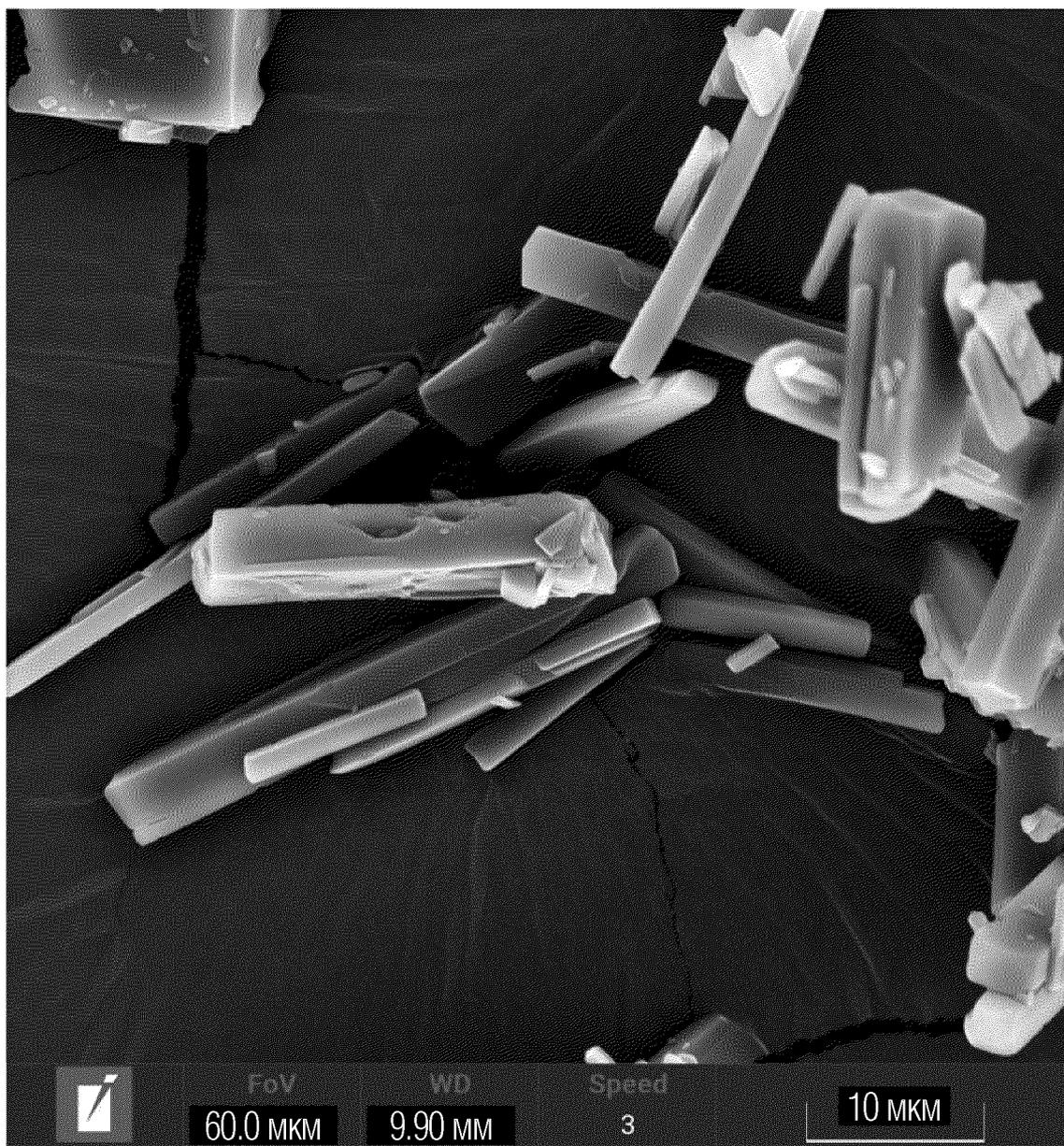
ФИГ. 25



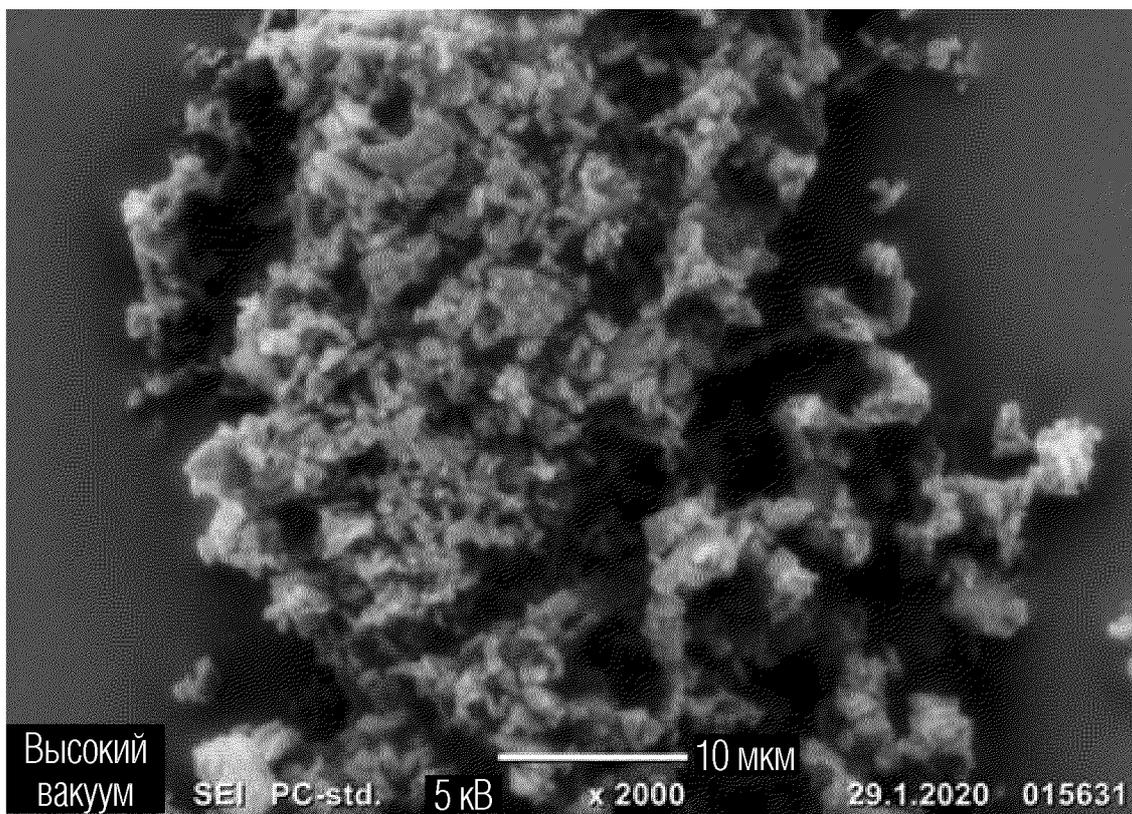
ФИГ. 26



ФИГ. 27



ФИГ. 28



ФИГ. 29

