

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491645 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.16

(51) Int. Cl. *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.23

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА GLP-1 И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 202111586541.3

(32) 2021.12.23

(33) CN

(86) PCT/CN2022/141407

(87) WO 2023/116879 2023.06.29

(71) Заявитель:

ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД.; ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:

Сюй Гуцзюнь, Лу Вэйдун, Ян
Цзюньжань, Ду Чжэньсин, Шао
Циюнь (CN)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Агонист представляет собой соединение, которое представляет собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

A1

202491645

202491645

A1

P102176830EB

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА GLP-1 И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент Китая № 2021115865413, поданной 23 декабря 2021 г. Данная заявка на патент Китая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

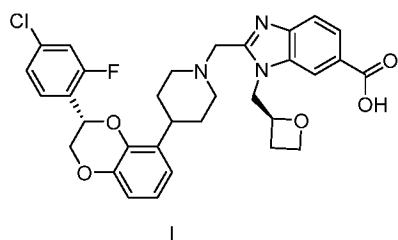
[0002] Настоящее изобретение относится к области медицинских препаратов и относится к фармацевтически приемлемой соли и кристаллической форме агониста рецептора GLP-1 и способу их получения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой гормон-инкретин, секретируемый L-клетками в нижних отделах пищеварительного тракта. GLP-1 играет соответствующую роль, связываясь со своим повсеместно распространенным специфическим рецептором. Органы, в которых на данный момент безусловно присутствует рецептор GLP-1, включают островковые клетки, желудочно-кишечную, легочную, мозговую, почечную, гипоталамусную и сердечно-сосудистую системы, и рецептор GLP-1 может также присутствовать в печени, жировых тканях и скелетной мышце. GLP-1 воздействует не только на β -клетки, стимулируя секрецию инсулина, но также воздействует на α -клетки, ингибируя секрецию глюкагона. В целом не существует значительного отличия уровней GLP-1 в сыворотке крови у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, нарушенной толерантностью к глюкозе и диабетом II типа. Однако существует недостаточность ответа β -клеток на GLP-1 после приема пищи, и при определенных условиях ответ значительно усиливается после непрерывной инфузии GLP-1. Поскольку продолжительность действия GLP-1 человека является очень короткой ($t_{1/2} < 1,5$ минуты при внутривенной инъекции), GLP-1 человека не подходит для клинического лечения диабета.

[0004] Агонисты рецептора пептидного GLP-1 (например, лираглутид и эксенатид) оказывают влияние на нормализацию уровня глюкозы в крови у пациентов с диабетом II типа за счет снижения уровня глюкозы натощак и после приема пищи. Однако, поскольку пептидный GLP-1 характеризуется низкой пероральной биодоступностью и его неудобно принимать, весьма востребованными являются низкомолекулярные агонисты рецепторов GLP-1 с надлежащей пероральной биодоступностью.

[0005] 2-((4-((S)-3-(4-Хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота представляет собой новый агонист рецептора GLP-1 (структурная формула представлена ниже, PCT/CN2021/115915),



[0006] Кристаллическая форма, которая действует в качестве фармацевтического активного ингредиента, часто влияет на химическую стабильность лекарственного средства. Различные условия кристаллизации и условия хранения могут приводить к изменениям кристаллической структуры соединения, что иногда сопровождается образованием других видов кристаллических форм. Обычно аморфный лекарственный продукт характеризуется неправильной кристаллической структурой, которая часто приводит к другим дефектам, таким как плохая стабильность продукта, более мелкая кристаллизация, сложность с фильтрацией, легкость образования агломератов и плохая текучесть. Полиморфные формы лекарственных средств имеют разные требования к хранению, производству и увеличению масштабов производства продукта. Следовательно, необходимо глубоко изучать кристаллические формы вышеупомянутых соединений и улучшать их различные свойства.

СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем изобретении предусмотрена аморфная форма соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-и

л)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту и порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , не имеет очевидных характеристических пиков. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой отсутствуют очевидные характеристические пики в диапазоне от 0° до 40° . Порошковая рентгеновская дифрактограмма является такой, как показано на ФИГ. 1.

[0008] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения аморфной формы вышеупомянутого соединения, включающий стадию смешивания соединения, представляющего собой 2-(((4-(((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, с водой и перемешивание смеси.

[0009] В определенных вариантах осуществления объем (мкл) растворителя 1, применяемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0010] В другом аспекте в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма А соединения, представляющего собой 2-(((4-(((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

[0011] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой присутствуют характеристические пики при значениях 9,587, 10,216, 11,812, 18,204 и 23,404.

[0012] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения имеет характеристические пики при значениях 9,587, 10,216, 11,812, 12,645, 13,956, 15,488, 17,541, 18,204, 19,462 и 23,404.

[0013] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения имеет характеристические пики при значениях 7,654, 9,587, 10,216, 11,812, 12,645, 13,956, 15,488, 16,503, 17,541, 18,204, 19,462, 20,041, 20,697, 21,477, 21,812, 22,615, 23,404, 24,533, 26,618, 28,168, 29,406 и 31,044.

[0014] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на ФИГ. 2.

[0015] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы А вышеупомянутого соединения, включающий:

[0016] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (1) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания,

[0017] (b) кристаллизацию, где растворитель (1) выбран из одного или более из *n*-пропанола, нитрометана, тетрагидрофурана, изопропанола, изопропилацетата, метил-трет-бутилового эфира, ацетонитрила, этилацетата и *n*-гексана.

[0018] В некоторых вариантах осуществления способ кристаллизации кристаллической формы А соединения предусматривает кристаллизацию с перемешиванием, статическую кристаллизацию, кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию охлаждением с перемешиванием или кристаллизацию с выпариванием.

[0019] В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы А вышеупомянутого соединения включает смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с тетрагидрофураном и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания и (b) кристаллизацию с выпариванием.

[0020] В определенных вариантах осуществления объем (мл) растворителя (1), применяемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг)

вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0021] В некоторых вариантах осуществления способ получения, описанный в настоящем изобретении, дополнительно включает стадию фильтрации, промывания или высушивания.

[0022] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В1 соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

[0023] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой присутствуют характеристические пики при значениях 8,135, 8,915, 11,259, 11,508, 19,024 и 25,271.

[0024] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 соединения имеет характеристические пики при значениях 8,135, 8,915, 10,507, 11,259, 11,508, 12,223, 16,751, 19,024, 22,736 и 25,271.

[0025] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 соединения имеет характеристические пики при значениях 8,135, 8,915, 10,507, 11,259, 11,508, 12,223, 13,632, 15,055, 16,751, 17,836, 19,024, 20,541, 22,205, 22,736, 25,271 и 26,849.

[0026] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на ФИГ. 3.

[0027] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы В1 вышеупомянутого соединения, и при этом способ выбран из любого из следующих способов:

[0028] способа I:

[0029] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (2) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель выбран из одного или более из изопропанола, изопентанола, 1,2-дихлорэтана, ацетона, изопропилацетата, пропиленгликольметилового эфира и п-ксилола,

[0030] (b) кристаллизация;

[0031] или способа II:

[0032] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (3) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (3) представляет собой тетрагидрофуран,

[0033] (b) добавление растворителя (4) для кристаллизации, где растворитель (4) представляет собой воду;

[0034] или способа III:

[0035] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (5), где раствор (5) выбран из диоксана,

[0036] (b) перемешивание и обеспечение образования пульпы.

[0037] В некоторых вариантах осуществления способ кристаллизации кристаллической формы В1 соединения предусматривает кристаллизацию с перемешиванием, статическую кристаллизацию, кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию охлаждением с перемешиванием или кристаллизацию с выпариванием.

[0038] В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы В1 вышеупомянутого соединения включает смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с ацетоном и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания и кристаллизацию с выпариванием.

[0039] В определенных вариантах осуществления объем (мкл) растворителей (2), (3), (4) и (5), применяемых в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0040] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В2 соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

[0041] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В2 соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой присутствуют характеристические пики при значениях 8,182, 8,839, 10,401, 11,168 и 18,906.

[0042] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В2 соединения имеет характеристические пики при значениях 8,182, 8,839, 10,401, 11,168, 11,679, 13,714, 18,906, 20,245, 21,895 и 25,134.

[0043] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В2 соединения имеет характеристические пики при значениях 8,182, 8,839, 10,401, 11,168, 11,679, 13,714, 14,880, 16,592, 17,660, 18,906, 20,245, 21,895, 22,600 и 25,134.

[0044] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В2 соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на ФИГ. 4.

[0045] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы В2 вышеупомянутого соединения, включающий:

[0046] (а) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (б) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (б) выбран из метилизобутилкетона,

[0047] (б) кристаллизацию.

[0048] В некоторых вариантах осуществления способ кристаллизации кристаллической формы В2 соединения предусматривает кристаллизацию с перемешиванием, статическую кристаллизацию, кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию охлаждением с перемешиванием или кристаллизацию с выпариванием.

[0049] В определенных вариантах осуществления объем (мл) растворителя (б), применяемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0050] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В3 соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

[0051] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В3 соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой присутствуют характеристические пики при значениях 10,548, 11,496, 17,557, 19,135, 19,751 и 25,360.

[0052] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В3 соединения имеет характеристические пики при значениях 10,548, 11,269, 11,496, 17,557, 18,103, 19,135, 19,751, 20,605, 22,767 и 25,360.

[0053] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В3 соединения имеет характеристические пики при значениях 8,224, 8,976, 10,548, 11,269, 11,496, 12,264, 13,730, 14,829, 17,557, 18,103, 19,135, 19,751, 20,605, 22,767, 23,522, 24,738, 25,360, 26,556 и 26,893.

[0054] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В3 соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на ФИГ. 5.

[0055] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы В3 вышеупомянутого соединения, включающий:

[0056] (а) смешивание соединения, представляющего собой 2-(((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (7) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (7) выбран из одного или более из этилацетата, дихлорметана и 10% воды/ацетона,

[0057] (b) кристаллизацию.

[0058] В некоторых вариантах осуществления способ кристаллизации кристаллической формы В3 соединения предусматривает кристаллизацию с перемешиванием, статическую кристаллизацию, кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию охлаждением с перемешиванием или кристаллизацию с выпариванием.

[0059] В определенных вариантах осуществления объем (мкл) растворителя (7), применяемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0060] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения, представляющего собой

2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

[0061] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой присутствуют характеристические пики при значениях 10,094, 11,511, 17,378 и 20,113.

[0062] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения имеет характеристические пики при значениях 10,094, 11,511, 15,875, 17,378, 17,763, 18,573, 20,113 и 22,925.

[0063] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения имеет характеристические пики при значениях 5,470, 10,094, 11,511, 12,138, 14,975, 15,875, 17,378, 17,763, 18,573, 19,413, 20,113, 22,925, 23,881, 26,177 и 28,163.

[0064] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на ФИГ. 6.

[0065] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы С вышеупомянутого соединения, и при этом способ выбран из любого из следующих способов:

[0066] способа (I):

[0067] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (8) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (8) выбран из толуола,

[0068] (b) кристаллизация;

[0069] или способа (II):

[0070] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-и

л)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (9), где растворитель (9) выбран из изопропилацетата,

[0071] (b) перемешивание и обеспечение образования пульпы.

[0072] В некоторых вариантах осуществления способ кристаллизации кристаллической формы С соединения предусматривает кристаллизацию с перемешиванием, статическую кристаллизацию, кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию охлаждением с перемешиванием или кристаллизацию с выпариванием.

[0073] В определенных вариантах осуществления объем (мкл) растворителей (8) и (9), применяемых в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0074] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма D соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

[0075] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой присутствуют характеристические пики при значениях 10,940, 12,216, 18,344, 19,931 и 22,979.

[0076] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения имеет характеристические пики при значениях 6,343, 10,940, 12,216, 17,695, 18,344, 18,973, 19,472, 19,931, 21,753, 22,979 и 24,685.

[0077] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения имеет характеристические пики при значениях 6,343, 10,940, 12,216, 12,762, 14,684, 16,167, 16,510, 17,695, 18,344, 18,973, 19,472, 19,931, 21,753, 22,979, 24,306, 24,685 и 25,898.

[0078] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на ФИГ. 7.

[0079] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы D вышеупомянутого соединения, и при этом способ выбран из любого из следующих способов:

[0080] способа I:

[0081] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (10) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (10) выбран из 50% метанола/воды и 50% ацетонитрила/метанола,

[0082] (b) кристаллизация;

[0083] или способа II:

[0084] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (11) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (11) выбран из тетрагидрофурана или хлороформа,

[0085] (b) добавление растворителя (12) для кристаллизации, где растворитель (12) выбран из метанола;

[0086] или способа III:

[0087] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (13), где растворитель (13) выбран из метанола,

[0088] (b) перемешивание и обеспечение образования пульпы.

[0089] В некоторых вариантах осуществления способ кристаллизации кристаллической формы D соединения предусматривает кристаллизацию с перемешиванием, статическую кристаллизацию, кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию охлаждением с перемешиванием или кристаллизацию с выпариванием.

[0090] В определенных вариантах осуществления объем (мкл) растворителей (11), (12) и (13), применяемых в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0091] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма E соединения, представляющего собой 2-(((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

[0092] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой присутствуют характеристические пики при значениях 11,591, 17,645, 19,060, 20,066, 20,667 и 26,987.

[0093] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения имеет характеристические пики при значениях 9,261, 10,735, 11,591, 13,946, 17,645, 18,291, 19,060, 20,066, 20,667 и 26,987.

[0094] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения имеет характеристические пики при значениях 8,245, 8,738, 9,261, 10,735, 11,591, 12,056, 13,946, 14,925, 16,922, 17,645, 18,291, 19,060, 20,066, 20,667, 22,474, 24,608 и 26,987.

[0095] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на ФИГ. 8.

[0096] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы E вышеупомянутого соединения, и при этом способ выбран из любого из следующих способов:

[0097] способа I:

[0098] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (14) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (14) выбран из ацетонитрила,

[0099] (b) кристаллизация;

[0100] или способа II:

[0101] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (15) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (15) выбран из тетрагидрофурана,

[0102] (b) добавление растворителя (16) для кристаллизации, где растворитель (16) выбран из ацетонитрила.

[0103] В некоторых вариантах осуществления способ кристаллизации кристаллической формы E соединения предусматривает кристаллизацию с перемешиванием, статическую кристаллизацию, кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию охлаждением с перемешиванием или кристаллизацию с выпариванием.

[0104] В определенных вариантах осуществления объем (мкл) растворителей (14), (15) и (16), применяемых в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0105] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма F соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

[0106] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой присутствуют характеристические пики при значениях 9,543, 19,405 и 22,153.

[0107] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F соединения имеет характеристические пики при значениях 9,543, 11,421, 14,557, 16,175, 17,886, 19,405, 22,153 и 25,821.

[0108] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на ФИГ. 9.

[0109] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы F вышеупомянутого соединения, и при этом способ выбран из любого из следующих способов:

[0110] способа I:

[0111] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (17) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (17) выбран из диметилсульфоксида,

[0112] (b) кристаллизация;

[0113] или способа II:

[0114] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, с

растворителем (18) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (18) выбран из диметилсульфоксида,

[0115] (b) добавление растворителя (19) для кристаллизации, где растворитель (19) выбран из воды.

[0116] В некоторых вариантах осуществления способ кристаллизации кристаллической формы F соединения предусматривает кристаллизацию с перемешиванием, статическую кристаллизацию, кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию охлаждением с перемешиванием или кристаллизацию с выпариванием.

[0117] В определенных вариантах осуществления объем (мкл) растворителей (17), (18) и (19), применяемых в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0118] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма G соединения, представляющего собой 2-(((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

[0119] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма G соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , в которой присутствуют характеристические пики при значениях 9,096, 11,107, 17,239 и 17,744.

[0120] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма G соединения имеет характеристические пики при значениях 6,120, 9,096, 11,107, 12,302, 13,387, 17,239, 17,744, 22,984, 23,981 и 25,879.

[0121] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма G соединения имеет характеристические пики при значениях 6,120, 9,096, 9,519, 11,107, 12,302, 13,387, 14,833, 17,239, 17,744, 20,302, 20,905, 22,416, 22,984, 23,342, 23,981, 25,879 и 28,791.

[0122] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма G соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на ФИГ. 10.

[0123] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы G вышеупомянутого соединения, включающий:

[0124] (a) смешивание соединения, представляющего собой 2-(((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (20) и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания, где растворитель (20) выбран из *n*-пропанола,

[0125] (b) кристаллизацию.

[0126] В некоторых вариантах осуществления способ кристаллизации кристаллической формы G соединения предусматривает кристаллизацию с перемешиванием, статическую кристаллизацию, кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию охлаждением с перемешиванием или кристаллизацию с выпариванием.

[0127] В определенных вариантах осуществления объем (мл) растворителя (20), применяемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеупомянутого соединения, а в неограничивающих вариантах осуществления разница может составлять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 или значения между любыми двумя из этих чисел.

[0128] Кроме того, способ получения вышеупомянутых кристаллических форм по настоящему изобретению дополнительно включает одну или более стадий фильтрации, промывания или высушивания.

[0129] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит вышеупомянутую кристаллическую форму A, B1, B2, B3, C, D, E, F или G или кристаллическую форму A, B1, B2, B3, C, D, E, F или G, полученную с помощью вышеупомянутого способа, и необязательно фармацевтические добавки, выбранные из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0130] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения фармацевтической композиции, при этом способ включает стадию смешивания вышеупомянутой кристаллической формы А, В1, В2, В3, С, D, E, F или G или кристаллической формы А, В1, В2, В3, С, D, E, F или G, полученной с помощью вышеупомянутого способа, с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

[0131] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение вышеупомянутой кристаллической формы А, В1, В2, В3, С, D, E, F или G или кристаллической формы А, В1, В2, В3, С, D, E, F или G, полученной с помощью вышеупомянутого способа, или вышеупомянутой композиции в получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, ассоциированного с рецептором GLP-1.

[0132] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение вышеупомянутой кристаллической формы А, В1, В2, В3, С, D, E, F или G или кристаллической формы А, В1, В2, В3, С, D, E, F или G, полученной с помощью вышеупомянутого способа, или вышеупомянутой композиции в получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения диабета.

[0133] « 2θ или угол 2θ », упомянутый в настоящем изобретении, относится к углу дифракции, а θ представляет собой угол Брэгга в ° или градусах; и диапазон погрешности 2θ для каждого характеристического пика составляет $\pm 0,2$ (включая округление чисел с более чем 1 десятичным знаком) и может составлять -0,20, -0,19, -0,18, -0,17, -0,16, -0,15, -0,14, -0,13, -0,12, -0,11, -0,10, -0,09, -0,08, -0,07, -0,06, -0,05, -0,04, -0,03, -0,02, -0,01, 0,00, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19 или 0,20.

[0134] В соответствии с описанием гигроскопических характеристик и определением гигроскопичного прироста веса в «9103 Рекомендации по определению гигроскопичности фармацевтических препаратов», Фармакопея Китая, том IV, издание 2015 г., определяются следующие термины:

[0135] растворимый: поглощает достаточное количество воды с образованием жидкости;

[0136] чрезвычайно гигроскопичный: характеризуется гигроскопичным приростом веса, составляющим не менее 15%;

[0137] гигроскопичный: характеризуется гигроскопичным приростом веса, составляющим менее 15% и не менее 2%;

[0138] слабогигроскопичный: характеризуется гигроскопичным приростом массы, составляющим менее 2% и не менее 0,2%; и

[0139] отсутствующая или незначительная гигроскопичность: характеризуется гигроскопичным приростом веса, составляющим менее 0,2%.

[0140] «Дифференциальная сканирующая калориметрия или DSC», упомянутая в настоящем изобретении, относится к измерению разницы температур и разницы теплового потока между образцом и эталоном в ходе процесса, при котором образец нагревают или поддерживают при постоянной температуре так, чтобы охарактеризовать все физические и химические изменения, связанные с термическими эффектами, и чтобы получить информацию о фазовом переходе образца.

[0141] В настоящем изобретении высушивание обычно проводят при температуре от 25°C до 100°C, предпочтительно от 40°C до 70°C, и оно может представлять собой либо высушивание при атмосферном давлении, либо высушивание при пониженном давлении, при этом значение давления составляет менее -0,08 МПа.

[0142] «Вспомогательное вещество», упомянутое в настоящем изобретении, включает без ограничения любое вспомогательное средство, носитель, вещество, способствующее скольжению, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/красящее вещество, ароматизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующее средство, стабилизатор, изотоническое средство или эмульгатор, которое было одобрено Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов как приемлемое для использования у людей или в животноводстве.

[0143] «Обеспечение образования пульпы», упомянутое в настоящем изобретении, относится к способу очистки вследствие той характеристики, что вещество характеризуется плохой растворимостью в растворителе, в то время как примеси характеризуются хорошей растворимостью в растворителе. Очистка посредством

обеспечения образования пульпы может привести к обесцвечиванию, изменению кристаллической формы или удалению небольшого количества примесей.

[0144] Исходные материалы, применяемые в способе получения кристаллических форм по настоящему изобретению, могут представлять собой любую форму соединений, а конкретные формы включают без ограничения аморфную форму, любую кристаллическую форму, гидрат, сольват и т. д.

[0145] Если содержание соответствующих примесей приведено в качестве измеренных и рассчитанных данных, числовые значения в настоящем изобретении неизбежно будут содержать погрешности в некоторой степени. Как правило, значение $\pm 10\%$ находится в пределах диапазона допустимой погрешности. Существует определенная степень вариации погрешности в контексте, в котором она используется. Вариация погрешности не превышает $\pm 10\%$ и может представлять $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$, предпочтительно $\pm 5\%$.

[0146] Соединение, представляющее собой 2-(((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту (далее в данном документе называемое соединением А), в настоящем изобретении получают, ссылаясь на способ в PCT/CN2021/115915, соответствующее содержание которого цитируется в данном документе для иллюстрации.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0147] ФИГ. 1: XRPD-дифрактограмма аморфной формы соединения А, полученной с помощью примера 1.

[0148] ФИГ. 2: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения А, полученной с помощью примера 3.

[0149] ФИГ. 3: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы В1 соединения А, полученной с помощью примера 10.

[0150] ФИГ. 4: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы В2 соединения А, полученной с помощью примера 15.

[0151] ФИГ. 5: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы В3 соединения А, полученной с помощью примера 16.

[0152] ФИГ. 6: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы С соединения А, полученной с помощью примера 22.

[0153] ФИГ. 7: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы D соединения А, полученной с помощью примера 23.

[0154] ФИГ. 8: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы E соединения А, полученной с помощью примера 28.

[0155] ФИГ. 9: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы F соединения А, полученной с помощью примера 29.

[0156] ФИГ. 10: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы G соединения А, полученной с помощью примера 32.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0157] Настоящее изобретение будет объяснено более подробно ниже в сочетании с примерами или экспериментальными примерами. Примеры или экспериментальные примеры в настоящем изобретении используются только для иллюстрации технических решений настоящего изобретения, а не для ограничения сущности и объема настоящего изобретения.

[0158] Условия проведения испытаний для приборов, используемых в экспериментах в настоящем изобретении:

[0159] 1. Дифференциальный сканирующий калориметр (DSC)

[0160] Модель прибора: система Mettler Toledo DSC 3+STARe

[0161] Продувочный газ: азот, скорость продувки азотом: 50 мл/мин

[0162] Скорость нагревания: 10,0°C/мин

[0163] Диапазон температур: 25-350°C или 25-300°C

[0164] 2. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

[0165] Модель прибора: порошковый рентгеновский дифрактометр BRUKER D8 Discover

[0166] Излучение: монохромное излучение Cu-K α ($\lambda = 1,5406$)

[0167] Режим сканирования: $\theta/2\theta$, диапазон сканирования (диапазон 2θ): от 3° до 50°

[0168] Напряжение: 40 кВ, сила тока: 40 мА

[0169] 3. Термогравиметрический анализ (TGA)

[0170] Модель прибора: Mettler Toledo TGA2

[0171] Продувочный газ: азот, скорость продувки азотом: 50 мл/мин

[0172] Скорость нагревания: $10,0^\circ\text{C}/\text{мин}$

[0173] Диапазон температур: $30\text{-}350^\circ\text{C}$

[0174] 4. DVS, т. е. динамическая сорбция паров

[0175] Прибор Surface Measurement Systems Advantage 2 используют для обнаружения при 25°C . Значение влажности составляет $50\%\text{-}95\%\text{-}0\%\text{-}95\%\text{-}50\%$ RH. Размер шага составляет 10%. Критерием является то, что изменение массы dM/dT на каждом шаге составляет менее 0,002%. TMAX составляет 360 мин. Проводят два цикла.

[0176] 5. Ход реакции в примерах контролируют посредством тонкослойной хроматографии (TLC). Проявляющий растворитель, используемый в реакции, система элюентов для колоночной хроматографии, используемая при очистке соединений, и система проявляющих растворителей для тонкослойной хроматографии включают следующее: А: система дихлорметан/метанол, В: система н-гексан/этилацетат. Силикагелевая пластина для тонкослойной хроматографии представляет собой силикагелевую пластину Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254, технические характеристики силикагелевой пластины, используемой для тонкослойной хроматографии (TLC), составляют от 0,15 мм до 0,2 мм, а технические характеристики силикагелевой пластины, используемой для разделения и проведения очистки продуктов посредством тонкослойной хроматографии, составляют от 0,4 мм до 0,5 мм.

Для колоночной хроматографии на силикагеле в качестве носителя обычно используется силикагель Yantai Huanghai 200-300 меш.

[0177] 6. Структуры соединений определяли с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (MS). Сдвиги ЯМР (δ) приведены в единицах, составляющих 10^{-6} (ppm).

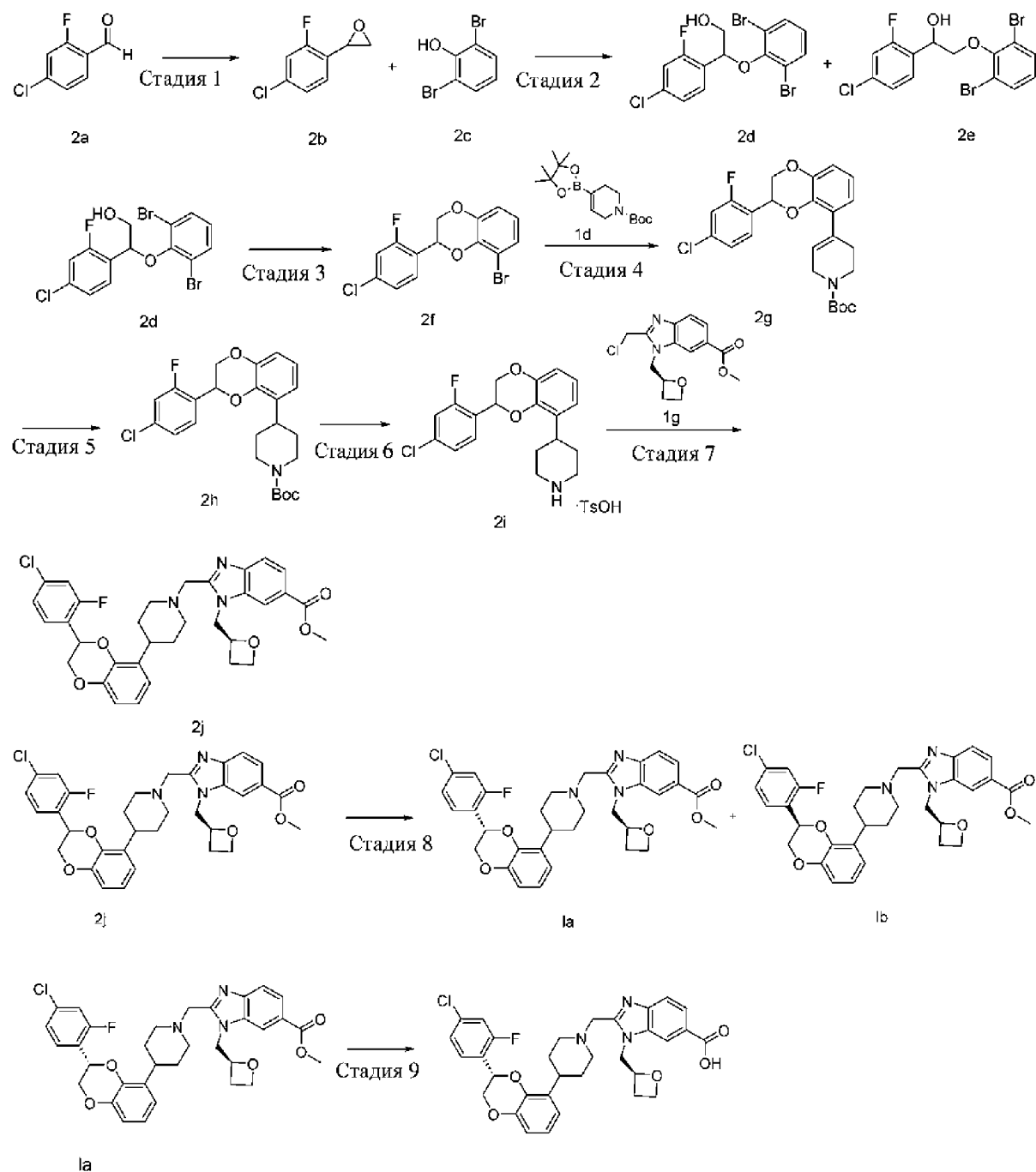
[0178] Спектры ЯМР измеряли с использованием прибора для измерения ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400 с применением дейтерированного диметилсульфоксида (DMSO- d_6), дейтерированного хлороформа ($CDCl_3$) и дейтерированного метанола (CD_3OD) в качестве растворителей и тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

[0179] Определение MS проводили с помощью масс-спектрометра с квадрупольным детектором MS для жидкостной хроматографии Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 (изготовитель: Agilent, модель MS: квадрупольный MS 6110/6120); Waters ACQuity UPLC-QD/SQD (изготовитель: Waters, модель MS: детектор Waters ACQuity Qda/детектор Waters SQ) и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (изготовитель: THERMO, модель MS: THERMO Q Exactive).

[0180] 7. Известные исходные материалы, описанные в данном документе, могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других компаний.

[0181] 8. Определение с помощью HPLC проводили посредством высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260DAD (хроматографическая колонка ACE Excel C18 $150 \times 4,6$ мм) и жидкостного хроматографа высокого давления Thermo Dionex Ultimate 3000 (хроматографическая колонка Waters Xbridge C18 $150 \times 4,6$ мм).

[0182] Пример 1



[0183] Стадия 1

[0184] 2-(4-Хлор-2-фторфенил)оксиран **2b**

[0185] трет-Бутоксид калия (1,70 г, 15,14 ммоль, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.) добавляли к тетрагидрофурану (30 мл). В условиях ледяной бани добавляли триметилсульфония йодид (3,09 г, 15,14 ммоль, Adamas Reagent Co., Ltd.). Смесь

перемешивали в течение 5 мин. Добавляли 4-хлор-2-фторбензальдегид **2a** (2,0 г, 12,61 ммоль, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.). Смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом (80 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл × 2), промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **2b** (650 мг, выход: 29,9%).

[0186] ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,05-7,13 (m, 3H), 4,01-4,15 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H).

[0187] Стадия 2

[0188] 2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,6-дибромфенокси)этанол **2d**

[0189] 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,6-дибромфенокси)этанол **2e**

[0190] После смешивания соединения **2b** (520 мг, 3,01 ммоль) и 2,6-дибромфенола **2c** (759 мг, 3,01 ммоль, TCI (Shanghai) Co., Ltd.) добавляли метоксид натрия (16 мг, 0,30 ммоль, Adamas Reagent Co., Ltd.). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После охлаждения полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **2d** (210 мг, выход: 16,4%) и соединения **2e** (140 мг, выход: 10,9%).

[0191] **2d** MS, масса/заряд (ESI): 422,9 [M-1].

[0192] **2d** ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,59 (t, 1H), 5,02 (t, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 1H).

[0193] **2e** ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,82-6,01 (m, 1H), 5,28 (t, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H).

[0194] Стадия 3

[0195] 8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан **2f**

[0196] Соединение **2d** (595 мг, 1,40 ммоль) растворяли в безводном толуоле (8 мл). Последовательно добавляли S-1,1'-би-2-нафтол (159 мг, 0,55 ммоль, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.), йодид меди (52 мг, 0,27 ммоль, Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.) и карбонат цезия (912 мг, 2,80 ммоль, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.). Смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 18 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **2f** (380 мг, выход: 78,9%).

[0197] MS, масса/заряд (ESI): 343,1 [M-1].

[0198] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,57 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H).

[0199] Стадия 4

[0200] трет-Бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат **2g**

[0201] Соединение **2f** (354 мг, 1,03 ммоль) и соединение **1d** (350 мг, 1,13 ммоль, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.) растворяли в 24 мл смешанного раствора 1,4-диоксана и воды (об./об. = 5:1). Добавляли карбонат натрия (218 мг, 2,06 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (119 мг, 1,03 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч в атмосфере азота, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **2g** (410 мг, выход: 89,2%).

[0202] MS, масса/заряд (ESI): 390,1 [M-55].

[0203] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39 (t, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,77-6,81 (m, 1H), 5,76-5,91 (m, 1H), 5,32-5,46 (m, 1H), 5,41 (dd, 1H), 3,99-4,08 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,43-3,69 (m, 2H), 2,40-2,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[0204] Стадия 5

[0205] трет-Бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат **2h**

[0206] Соединение **2g** (220 мг, 0,49 ммоль) растворяли в этилацетате (10 мл) и 1,2-дихлорбензоле (0,5 мл, TCI (Shanghai) Co., Ltd.). Добавляли 10% палладия на угле (50 мг, 0,47 ммоль). Гидрогенизацию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч при одной атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **2h** (178 мг, выход: 80,5%).

[0207] MS, масса/заряд (ESI): 392,1 [M-55].

[0208] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,40 (t, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 5,35-5,45 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,09-4,33 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 2,99-3,11 (m, 1H), 2,67-2,90 (m, 2H), 1,72-1,91 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[0209] Стадия 6

[0210] 4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-4-метилбензолсульфонат **2i**

[0211] Соединение **2h** (178 мг, 0,40 ммоль) растворяли в этилацетате (5 мл). Добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (189 мг, 0,99 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта **2i** (206 мг). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без очищения.

[0212] MS, масса/заряд (ESI): 348,1 [M+1].

[0213] Стадия 7

[0214] Метил-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат **2j**

[0215] Соединение **1g** (175 мг, 0,59 ммоль) и **2i** (206 мг, 0,59 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл). Добавляли карбонат калия (410 мг, 2,97 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюентов В с получением указанной в заголовке смеси диастереомеров **2j** (207 мг, выход: 57,7%).

[0216] MS, масса/заряд (ESI): 606,2 [M+1].

[0217] Стадия 8

[0218] Метил-2-((4-((R)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат **Ia**

[0219] Метил-2-((4-((R)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат **Ib**

[0220] Соединение **2j** (830 мг, 1,37 ммоль) разделяли посредством препаративной хиральной хроматографии (условия разделения: CHIRALPAK IG 250 × 20 мм, 5 мкм (с защитой колонки); подвижная фаза: гексан/EtOH (0,1% DEA) = 70/30 (об./об.), скорость потока: 20 мл/мин). Соответствующие фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке продуктов (415 мг и 340 мг).

[0221] Соединение с одной конфигурацией (более короткое время удерживания **Ia**): MS, масса/заряд (ESI): 606,0 [M+1]. Препаративная хиральная хроматография: время удерживания 13,653 мин.

[0222] Соединение с одной конфигурацией (более длительное время удерживания **Ib**): MS, масса/заряд (ESI): 606,0 [M+1]. Препаративная хиральная хроматография: время удерживания 16,422 мин.

[0223] Стадия 9

[0224] 2-((4-((S)-3-(4-Хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

[0225] **Ia** (415 мг, 0,68 ммоль) растворяли в 36 мл смешанного растворителя из ацетонитрила и воды (об.:об. = 6:1). Добавляли моногидрат гидроксида лития (145 мг, 3,46 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH 5-6 с помощью водного раствора лимонной кислоты (1 М) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, а затем очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (Gilson281, колонка: Boston Phlex C18 150 × 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза 1: вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония); подвижная фаза 2: ацетонитрил, 15 мин градиентного элюирования: от 30% до 50%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке продукта 4 (310 мг, выход: 76,46%).

[0226] MS, масса/заряд (ESI): 592,2 [M+1].

[0227] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,42-12,97 (brs, 1H), 8,20-8,28 (m, 1H), 7,74-7,83 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 6,70-6,90 (m, 3H), 5,40-7,49 (m, 1H), 5,01-5,13 (m, 1H), 4,72-4,84 (m, 1H), 4,59-4,67 (m, 1H), 4,39-4,51 (m, 2H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,07-2,25 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 1H).

[0228] Тестовый пример 1. Оценка агонистической активности в отношении рецептора GLP-1

[0229] I. Цель

[0230] Данный эксперимент был предназначен для тестирования агонистической активности молекул соединения в отношении рецептора GLP-1 и оценки *in vitro* активности молекул в соответствии с EC₅₀. В эксперименте использовалась система для люциферазного анализа ONE-Glo™ (Promega, E6110). Под действием молекул соединения активировались нисходящие сигнальные пути GLP-1R, вызывая повышение уровня cAMP. Комбинация cAMP и CRE была способна запускать транскрипционную экспрессию генов люциферазы в нисходящем направлении от CRE, при этом люцифераза могла излучать флуоресценцию при реакции со своими субстратами, а активность соединения в отношении агонистического взаимодействия с рецепторами

GLP-1 отображали за счет измерения сигналов флуоресценции с помощью реагента ONE-Glo™.

[0231] II. Способ

[0232] Конструировали штаммы клеток CHO-K1/CRE-luc/рецептор GLP-1 со стабильной экспрессией (плазмида с рецептором GLP-1 сконструирована самостоятельно; плазмида с CRE-luc Promega E8471). Клетки CHO-K1/CRE-luc/рецептор GLP-1 расщепляли и ресуспендировали после центрифугирования. Суспензию отдельных клеток равномерно перемешивали и доводили до плотности жизнеспособных клеток $2,5 \times 10^5$ клеток/мл с помощью среды для культивирования клеток (DME/F-12+10% FBS) и полученный раствор добавляли в 96-луночный планшет для культивирования клеток по 90 мкл/лунка (Corning, №3903). Планшет инкубировали в инкубаторе в течение 16 ч (37°C, 5% CO₂).

[0233] Соединение растворяли в DMSO с получением исходного раствора с первоначальной концентрацией 20 мМ. Исходная концентрация низкомолекулярного соединения составляла 0,2 мМ, и соединение подвергали 3-кратному серийному разведению с получением в общей сложности 10 точек концентрации, при этом в 11-й точке был DMSO. В другой 96-луночный планшет добавляли 95 мкл среды для культивирования клеток (DME/F-12+10% FBS), в каждую лунку добавляли по 5 мкл тестируемых образцов с разными концентрациями с последующим равномерным перемешиванием, а затем в каждую лунку добавляли по 10 мкл тестируемых образцов с различными концентрациями, причем для каждого образца предусматривали две дублирующие лунки. Планшет инкубировали в инкубаторе в течение 6 ч (37°C, 5% CO₂). 96-луночный планшет для культивирования клеток вынимали и в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента ONE-Glo™ с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 10 мин. Планшет помещали в микропланшет-ридер (EnVision 2105, PE) для определения хемилюминесценции.

[0234] III. Анализ данных

[0235] Данные обрабатывали и анализировали с применением Microsoft Excel и Graphpad Prism 5. Получали значение EC50 для соединений.

[0236] Таблица 1

| Соединение | EC ₅₀ (нМ) | E _{max} % |
|------------|-----------------------|--------------------|
| A | 0,74 | 103,02 |

[0237] **Пример 2. Получение аморфной формы соединения А**

[0238] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 500 мкл воды и обеспечивали образование пульпы из смеси при комнатной температуре, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , не имела очевидных характеристических пиков, и XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 1. Продукт находился в аморфной форме.

[0239] **Пример 3. Получение кристаллической формы А соединения А**

[0240] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 500 мкл н-пропанола, образец растворяли при 60°C до прозрачного состояния и охлаждали для выпадения осадка и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 2, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 2. Продукт обозначали как кристаллическую форму А. На DSC-термограмме показано, что пиковое значение эндотермического пика составляло 197,60°C. На TGA-термограмме показано, что потеря веса при 30-150°C составляла 0,35%.

[0241] Таблица 2

| № пика | Значение 2θ [° или градусы] | d[Å] | Относительная интенсивность, % |
|--------|------------------------------------|----------|--------------------------------|
| 1 | 7,654 | 11,54175 | 24,6 |
| 2 | 9,587 | 9,21773 | 76,5 |
| 3 | 10,216 | 8,65141 | 64,3 |
| 4 | 11,812 | 7,48602 | 85,1 |
| 5 | 12,645 | 6,99499 | 53,0 |

| | | | |
|----|--------|---------|-------|
| 6 | 13,956 | 6,34043 | 59,5 |
| 7 | 15,488 | 5,71666 | 32,9 |
| 8 | 16,503 | 5,36732 | 14,0 |
| 9 | 17,541 | 5,05178 | 34,1 |
| 10 | 18,204 | 4,86926 | 100,0 |
| 11 | 19,462 | 4,55749 | 48,1 |
| 12 | 20,041 | 4,42700 | 31,4 |
| 13 | 20,697 | 4,28805 | 20,9 |
| 14 | 21,477 | 4,13410 | 25,3 |
| 15 | 21,812 | 4,07140 | 12,3 |
| 16 | 22,615 | 3,92861 | 5,6 |
| 17 | 23,404 | 3,79792 | 70,4 |
| 18 | 24,533 | 3,62571 | 12,0 |
| 19 | 26,618 | 3,34613 | 18,0 |
| 20 | 28,168 | 3,16549 | 14,2 |
| 21 | 29,406 | 3,03493 | 20,6 |
| 22 | 31,044 | 2,87844 | 6,1 |

[0242] Пример 4. Получение кристаллической формы А соединения А

[0243] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 100 мкл THF. После нагревания с циркуляцией и охлаждения от 50°C до 5°C осаждение не происходило, и образец выпаривали при комнатной температуре с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме А.

[0244] Пример 5. Получение кристаллической формы А соединения А

[0245] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 500 мкл нитрометана. После нагревания с циркуляцией и охлаждения от 50°C до 5°C твердое вещество выпадало в осадок, его центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме А.

[0246] Пример 6. Получение кристаллической формы А соединения А

[0247] Взвешивали 2 г соединения А, добавляли 50 мл н-пропанола и перемешивали при 65°C, пока оно не растворялось до прозрачного состояния. После прекращения нагревания продукт медленно охлаждали до 35°C или менее, добавляли 5 мг затравочного кристалла и перемешивали, и после перемешивания твердое вещество выпадало в осадок. После продолжения перемешивания его переносили в условия 2-8°C и перемешивали на протяжении ночи и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме А.

[0248] Пример 7. Получение кристаллической формы А соединения А

[0249] Взвешивали 30 мг соединения А и диспергировали в 0,3 мл изопропанола. Раствор был белым и мутным. Обеспечивали образование пульпы из него при комнатной температуре в течение 3 дней и фильтровали, а осадок на фильтре собирали и высушивали в вакууме. Продукт находился в кристаллической форме А.

[0250] Пример 8. Получение кристаллической формы А соединения А

[0251] Взвешивали 17 г неочищенного соединения А, добавляли к 180 мл этилацетата, нагревали до 80°C и перемешивали. Твердое вещество постепенно выпадало в осадок во время процесса перемешивания. Медленно по каплям добавляли 90 мл н-гексана. После завершения добавления перемешивали при 80°C в течение 30 минут, естественным образом охлаждали до комнатной температуры, затем перемешивали на ледяной бане в течение 30 минут и фильтровали, а осадок на фильтре собирали и высушивали в вакууме. Продукт находился в кристаллической форме А.

[0252] Пример 9. Получение кристаллической формы А соединения А

[0253] Взвешивали 30 мг соединения А и диспергировали в 0,3 мл изопропилацетата. Раствор был белым и мутным. Обеспечивали образование пульпы из него при комнатной температуре в течение 3 дней и фильтровали, а осадок на фильтре собирали и высушивали в вакууме. Продукт находился в кристаллической форме А.

[0254] Пример 10. Получение кристаллической формы В1 соединения А

[0255] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 500 мкл ацетона. Образец растворяли при 50°C до прозрачного состояния. Нагревание с циркуляцией и охлаждение от 50°C до 5°C осуществляли для кристаллизации с выпариванием. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 3, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 3. Продукт обозначали как кристаллическую форму В1. На DSC-термограмме показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 129,48°C и 140,82°C. На TGA-термограмме показано, что потеря веса при 30-160°C составляла 4,62%.

[0256] Таблица 3

| № пика | Значение 2θ [° или градусы] | d[Å] | Относительная интенсивность, % |
|--------|--------------------------------|----------|-----------------------------------|
| 1 | 8,135 | 10,85958 | 46,1 |
| 2 | 8,915 | 9,91088 | 40,9 |
| 3 | 10,507 | 8,41313 | 36,5 |
| 4 | 11,259 | 7,85263 | 77,1 |
| 5 | 11,508 | 7,68352 | 64,5 |
| 6 | 12,223 | 7,23554 | 32,1 |
| 7 | 13,632 | 6,49039 | 23,5 |
| 8 | 15,055 | 5,88013 | 2,5 |
| 9 | 16,751 | 5,28822 | 30,1 |
| 10 | 17,836 | 4,96907 | 29,1 |
| 11 | 19,024 | 4,66137 | 100,0 |
| 12 | 19,914 | 4,45498 | 18,2 |
| 13 | 20,541 | 4,32025 | 27,5 |
| 14 | 22,205 | 4,00029 | 23,2 |
| 15 | 22,736 | 3,90802 | 31,4 |
| 16 | 23,519 | 3,77967 | 11,9 |
| 17 | 24,110 | 3,68831 | 15,3 |
| 18 | 24,608 | 3,61480 | 13,2 |
| 19 | 25,271 | 3,52141 | 46,1 |

| | | | |
|----|--------|---------|------|
| 20 | 26,849 | 3,31790 | 26,9 |
| 21 | 31,479 | 2,83969 | 12,7 |
| 22 | 33,974 | 2,63663 | 7,4 |

[0257] Пример 11. Получение кристаллической формы В1 соединения А

[0258] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 500 мкл изопропанола. После охлаждения твердое вещество выпадало в осадок, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме В1.

[0259] Пример 12. Получение кристаллической формы В1 соединения А

[0260] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 500 мкл изопентанола. После охлаждения твердое вещество выпадало в осадок, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме В1.

[0261] Пример 13. Получение кристаллической формы В1 соединения А

[0262] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 150 мкл ТНФ. После того, как раствор становился прозрачным, добавляли воду для доведения до 600 мкл, после чего твердое вещество выпадало в осадок, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме В1.

[0263] Пример 14. Получение кристаллической формы В1 соединения А

[0264] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 100 мкл 1,2-дихлорэтана. После охлаждения твердое вещество выпадало в осадок, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме В1.

[0265] Пример 15. Получение кристаллической формы В2 соединения А

[0266] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 100 мкл метилизобутилкетона. После охлаждения твердое вещество выпадало в осадок, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой

рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 4, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 4. Продукт обозначали как кристаллическую форму В2. На DSC-термограмме показано, что пиковое значение эндотермического пика составляло 137,59°C. На TGA-термограмме показано, что потеря веса при 30-160°C составляла 9,27%.

[0267] Таблица 4

| № пика | Значение 2θ [° или градусы] | d[Å] | Относительная интенсивность, % |
|--------|--------------------------------|----------|-----------------------------------|
| 1 | 8,182 | 10,79687 | 26,8 |
| 2 | 8,839 | 9,99636 | 23,1 |
| 3 | 10,401 | 8,49870 | 27,6 |
| 4 | 11,168 | 7,91604 | 38,0 |
| 5 | 11,679 | 7,57135 | 19,1 |
| 6 | 13,714 | 6,45179 | 21,9 |
| 7 | 14,880 | 5,94899 | 11,8 |
| 8 | 16,592 | 5,33854 | 16,1 |
| 9 | 17,660 | 5,01800 | 5,4 |
| 10 | 18,906 | 4,69018 | 100,0 |
| 11 | 20,245 | 4,38291 | 28,4 |
| 12 | 21,895 | 4,05608 | 22,0 |
| 13 | 22,600 | 3,93119 | 18,2 |
| 14 | 23,175 | 3,83491 | 2,6 |
| 15 | 23,950 | 3,71262 | 8,6 |
| 16 | 25,134 | 3,54026 | 23,6 |
| 17 | 26,025 | 3,42103 | 0,7 |
| 18 | 28,783 | 3,09926 | 1,0 |

[0268] **Пример 16. Получение кристаллической формы В3 соединения А**

[0269] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 500 мкл этилацетата, после чего раствор становился прозрачным. После перемешивания происходило осаждение, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 5, и положения

характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 5. Продукт обозначали как кристаллическую форму В3. На DSC-термограмме показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 114,84°C и 146,66°C. На TGA-термограмме показано, что потеря веса при 30-160°C составляла 2,08%.

[0270] Таблица 5

| № пика | Значение 2θ [° или градусы] | $d[\text{Å}]$ | Относительная интенсивность, % |
|--------|------------------------------------|---------------|--------------------------------|
| 1 | 8,224 | 10,74250 | 31,6 |
| 2 | 8,976 | 9,84452 | 36,5 |
| 3 | 10,548 | 8,38013 | 87,2 |
| 4 | 11,269 | 7,84568 | 86,8 |
| 5 | 11,496 | 7,69111 | 100,0 |
| 6 | 12,264 | 7,21142 | 27,2 |
| 7 | 13,730 | 6,44439 | 20,7 |
| 8 | 14,829 | 5,96916 | 26,0 |
| 9 | 16,669 | 5,31414 | 10,2 |
| 10 | 17,557 | 5,04732 | 61,0 |
| 11 | 18,103 | 4,89643 | 42,7 |
| 12 | 19,135 | 4,63460 | 87,9 |
| 13 | 19,751 | 4,49135 | 72,0 |
| 14 | 20,605 | 4,30700 | 71,5 |
| 15 | 21,347 | 4,15897 | 11,9 |
| 16 | 22,246 | 3,99299 | 13,2 |
| 17 | 22,767 | 3,90268 | 47,3 |
| 18 | 23,522 | 3,77909 | 29,9 |
| 19 | 24,738 | 3,59607 | 35,0 |
| 20 | 25,360 | 3,50931 | 50,4 |
| 21 | 26,556 | 3,35389 | 36,2 |
| 22 | 26,893 | 3,31261 | 26,8 |
| 23 | 28,101 | 3,17286 | 14,7 |

[0271] Пример 17. Получение кристаллической формы В3 соединения А

[0272] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 100 мкл дихлорметана, после чего раствор становился прозрачным. После охлаждения твердое вещество выпадало в осадок, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме В3.

[0273] Пример 18. Получение кристаллической формы В3 соединения А

[0274] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 100 мкл 10% раствора вода/ацетон, после чего раствор становился прозрачным. После охлаждения твердое вещество выпадало в осадок, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме В3.

[0275] Пример 19. Получение кристаллической формы В1 соединения А

[0276] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 500 мкл изопропилацетата, после чего раствор становился прозрачным. После перемешивания происходило осаждение, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме В1.

[0277] Пример 20. Получение кристаллической формы В1 соединения А

[0278] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 100 мкл пропиленгликольметилового эфира. После нагревания с циркуляцией и охлаждения от 50°C до 5°C твердое вещество выпадало в осадок, его центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме В1.

[0279] Пример 21. Получение кристаллической формы В1 соединения А

[0280] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 100 мкл п-ксилола. После нагревания с циркуляцией и охлаждения от 50°C до 5°C твердое вещество выпадало в осадок, его центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После

обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме В1.

[0281] Пример 22. Получение кристаллической формы С соединения А

[0282] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 500 мкл толуола и обеспечивали образование пульпы из смеси при комнатной температуре, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме С, при этом XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 6, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 6.

[0283] Таблица 6

| № пика | Значение 2θ [° или градусы] | $d[\text{Å}]$ | Относительная интенсивность, % |
|--------|------------------------------------|---------------|--------------------------------|
| 1 | 5,470 | 16,14310 | 20,3 |
| 2 | 10,094 | 8,75591 | 49,5 |
| 3 | 11,511 | 7,68097 | 100,0 |
| 4 | 12,138 | 7,28566 | 27,3 |
| 5 | 14,975 | 5,91126 | 21,5 |
| 6 | 15,875 | 5,57795 | 37,7 |
| 7 | 17,378 | 5,09893 | 47,4 |
| 8 | 17,763 | 4,98926 | 30,1 |
| 9 | 18,573 | 4,77354 | 34,6 |
| 10 | 19,413 | 4,56869 | 27,7 |
| 11 | 20,113 | 4,41124 | 63,2 |
| 12 | 22,925 | 3,87615 | 31,7 |
| 13 | 23,881 | 3,72306 | 26,7 |
| 14 | 24,293 | 3,63152 | 10,2 |
| 15 | 26,177 | 3,40158 | 17,5 |
| 16 | 28,163 | 3,16606 | 17,7 |
| 17 | 28,717 | 3,10617 | 10,5 |
| 18 | 32,762 | 2,73133 | 3,2 |

[0284] Пример 23. Получение кристаллической формы D соединения A

[0285] Взвешивали 10 мг соединения A, добавляли 500 мкл метанола и обеспечивали образование пульпы из смеси при комнатной температуре, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 7, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 7. Продукт обозначали как кристаллическую форму D. На DSC-термограмме показано, что пиковое значение эндотермического пика составляло 190,72°C. На TGA-термограмме показано, что потеря веса при 30-220°C составляла 1,88%.

[0286] Таблица 7

| № пика | Значение 2θ [° или градусы] | d[Å] | Относительная интенсивность, % |
|--------|-----------------------------|----------|--------------------------------|
| 1 | 6,343 | 13,92358 | 26,2 |
| 2 | 10,940 | 8,08076 | 100,0 |
| 3 | 12,216 | 7,23929 | 81,2 |
| 4 | 12,762 | 6,93106 | 11,3 |
| 5 | 14,108 | 6,27234 | 6,0 |
| 6 | 14,684 | 6,02784 | 13,4 |
| 7 | 16,167 | 5,47814 | 16,7 |
| 8 | 16,510 | 5,36508 | 10,3 |
| 9 | 17,695 | 5,00836 | 22,9 |
| 10 | 18,344 | 4,83242 | 98,7 |
| 11 | 18,973 | 4,67364 | 28,7 |
| 12 | 19,472 | 4,55500 | 25,7 |
| 13 | 19,931 | 4,45122 | 40,8 |
| 14 | 21,753 | 4,08237 | 34,6 |
| 15 | 22,979 | 3,86716 | 39,2 |
| 16 | 23,464 | 3,78836 | 9,8 |
| 17 | 24,025 | 3,70110 | 6,7 |
| 18 | 24,306 | 3,65900 | 11,2 |
| 19 | 24,685 | 3,60363 | 30,0 |
| 20 | 25,898 | 3,43751 | 16,3 |

| | | | |
|----|--------|---------|-----|
| 21 | 26,582 | 3,35059 | 3,4 |
| 22 | 27,237 | 3,27149 | 8,5 |
| 23 | 29,077 | 3,06854 | 0,7 |
| 24 | 30,824 | 2,89855 | 3,3 |
| 25 | 33,069 | 2,70669 | 5,0 |

[0287] Пример 24. Получение кристаллической формы D соединения A

[0288] Взвешивали 10 мг соединения A и добавляли 500 мкл смешанного раствора метанол:вода = 1:1. После нагревания с циркуляцией и охлаждения от 50°C до 5°C твердое вещество выпадало в осадок, его центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме D.

[0289] Пример 25. Получение кристаллической формы D соединения A

[0290] Взвешивали 10 мг соединения A и добавляли 150 мкл THF для растворения. Добавляли метанол для доведения до 800 мкл, после чего твердое вещество выпадало в осадок, его центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме D.

[0291] Пример 26. Получение кристаллической формы D соединения A

[0292] Взвешивали 10 мг соединения A и добавляли 500 мкл смешанного раствора ацетонитрил:метанол = 1:1. После нагревания с циркуляцией и охлаждения от 50°C до 5°C твердое вещество выпадало в осадок, его центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме D.

[0293] Пример 27. Получение кристаллической формы D соединения A

[0294] Взвешивали 10 мг соединения A и добавляли 50 мкл хлороформа для растворения. Добавляли метанол для доведения до 800 мкл, после чего твердое вещество выпадало в осадок, его центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме D.

[0295] Пример 28. Получение кристаллической формы E соединения A

[0296] Взвешивали 10 мг соединения A и добавляли 500 мкл смешанного раствора ацетонитрила. После нагревания с циркуляцией и охлаждения от 50°C до 5°C твердое вещество выпадало в осадок, его центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 8, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 8. На DSC-термограмме показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 118,74°C и 125,07°C. Продукт обозначали как кристаллическую форму E. На TGA-термограмме показано, что потеря веса при 30-170°C составляла 3,50%.

[0297] Таблица 8

| № пика | Значение 2θ [° или градусы] | d[Å] | Относительная интенсивность, % |
|--------|-----------------------------|----------|--------------------------------|
| 1 | 8,245 | 10,71477 | 11,5 |
| 2 | 8,738 | 10,11147 | 9,0 |
| 3 | 9,261 | 9,54200 | 15,3 |
| 4 | 10,735 | 8,23484 | 24,4 |
| 5 | 11,591 | 7,62824 | 32,8 |
| 6 | 12,056 | 7,33507 | 8,6 |
| 7 | 13,946 | 6,34511 | 12,0 |
| 8 | 14,925 | 5,93114 | 8,6 |
| 9 | 15,615 | 5,67044 | 1,8 |
| 10 | 16,486 | 5,37267 | 5,6 |
| 11 | 16,922 | 5,23533 | 9,3 |
| 12 | 17,645 | 5,02222 | 36,7 |
| 13 | 18,291 | 4,84642 | 16,8 |
| 14 | 19,060 | 4,65253 | 54,3 |
| 15 | 20,066 | 4,42151 | 100,0 |
| 16 | 20,667 | 4,29429 | 32,2 |
| 17 | 21,340 | 4,16027 | 1,6 |
| 18 | 22,474 | 3,95301 | 12,2 |
| 19 | 23,550 | 3,77474 | 6,6 |

| | | | |
|----|--------|---------|------|
| 20 | 24,608 | 3,61480 | 9,2 |
| 21 | 25,620 | 3,47417 | 7,9 |
| 22 | 26,987 | 3,30126 | 37,7 |
| 23 | 28,167 | 3,16563 | 7,4 |

[0298] Пример 29. Получение кристаллической формы E соединения A

[0299] Взвешивали 10 мг соединения A и добавляли 150 мкл THF. После растворения добавляли ацетонитрил для доведения до 800 мкл, после чего твердое вещество выпадало в осадок, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме E.

[0300] Пример 30. Получение кристаллической формы F соединения A

[0301] Взвешивали 10 мг соединения A и добавляли 50 мкл DMSO. После растворения добавляли воду для доведения до 800 мкл, после чего твердое вещество выпадало в осадок, и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме F, при этом XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 9, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 9. На DSC-термограмме показано, что пиковое значение эндотермического пика составляло 111,89°C. На TGA-термограмме показано, что потеря веса при 30-150°C составляла 3,16%.

[0302] Таблица 9

| № пика | Значение 2θ [° или градусы] | d[Å] | Относительная интенсивность, % |
|--------|-----------------------------|---------|--------------------------------|
| 1 | 9,543 | 9,26054 | 72,3 |
| 2 | 11,421 | 7,74124 | 41,9 |
| 3 | 14,557 | 6,08008 | 21,1 |
| 4 | 16,175 | 5,47532 | 23,6 |
| 5 | 17,886 | 4,95510 | 5,4 |
| 6 | 19,405 | 4,57054 | 100,0 |

| | | | |
|---|--------|---------|------|
| 7 | 22,153 | 4,00940 | 63,3 |
| 8 | 25,821 | 3,44759 | 36,3 |

[0303] Пример 31. Получение кристаллической формы F соединения A

[0304] Взвешивали 10 мг соединения A и добавляли 50 мкл DMSO. После нагревания с циркуляцией и охлаждения от 50°C до 5°C осаждение не происходило, и образец выпаривали при комнатной температуре с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт находился в кристаллической форме F.

[0305] Пример 32. Получение кристаллической формы G соединения A

[0306] Взвешивали 2 г соединения A, добавляли 50 мл н-пропанола, смесь перемешивали при 65°C до прозрачного раствора, медленно охлаждали до 5°C, перемешивали в течение ночи и центрифугировали и твердое вещество высушивали при 60°C в вакууме в течение 1 ч. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была такой, как показано на ФИГ. 10, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 10. Продукт обозначали как кристаллическую форму G. На DSC-термограмме показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 115,06°C и 200,24°C. На TGA-термограмме показано, что потеря веса при 30-150°C составляла 7,35%.

[0307] Таблица 10

| № пика | Значение 2θ [° или градусы] | d[Å] | Относительная интенсивность, % |
|--------|-----------------------------|----------|--------------------------------|
| 1 | 6,120 | 14,43058 | 23,4 |
| 2 | 7,360 | 12,00113 | 4,7 |
| 3 | 9,096 | 9,71391 | 56,6 |
| 4 | 9,519 | 9,28328 | 21,6 |
| 5 | 11,107 | 7,95964 | 47,9 |
| 6 | 12,302 | 7,18895 | 28,9 |
| 7 | 13,387 | 6,60877 | 28,9 |
| 8 | 14,833 | 5,96761 | 21,8 |

| | | | |
|----|--------|---------|-------|
| 9 | 17,239 | 5,13982 | 100,0 |
| 10 | 17,744 | 4,99446 | 79,9 |
| 11 | 18,958 | 4,67741 | 9,0 |
| 12 | 19,627 | 4,51939 | 3,3 |
| 13 | 20,302 | 4,37059 | 15,0 |
| 14 | 20,905 | 4,24600 | 11,2 |
| 15 | 22,416 | 3,96309 | 22,0 |
| 16 | 22,984 | 3,86631 | 27,0 |
| 17 | 23,342 | 3,80789 | 14,7 |
| 18 | 23,981 | 3,70780 | 31,5 |
| 19 | 24,814 | 3,58524 | 4,5 |
| 20 | 25,104 | 3,54450 | 5,5 |
| 21 | 25,879 | 3,44008 | 24,3 |
| 22 | 28,791 | 3,09833 | 12,2 |
| 23 | 29,663 | 3,00926 | 2,1 |
| 24 | 30,304 | 2,94708 | 8,5 |

[0308] Тестовый пример 2. Исследование гигроскопичности кристаллических форм соединения А

[0309] Прибор Surface Measurement Systems Intrinsic DVS использовали при 25°C. Значения наблюдаемой влажности находились в диапазоне от 0% до 95%. Размер шага составлял 10%. Критерием являлось то, что изменение массы dM/dT на каждом шаге составляло менее 0,002%. ТМАХ составляло 360 мин. Проводили два цикла.

[0310] Таблица 11

| Тестовое изделие | От 0,0% RH до 80,0% RH | Кристаллическая форма |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Кристаллическая форма А соединения А | 0,65% | Без изменений |
| Кристаллическая форма D соединения А | 1,95% | Без изменений |

[0311] Тестовый пример 3. Исследование стабильности кристаллических форм соединения А

[0312] Образец кристаллической формы соединения А размещали открытым и распределенным и стабильность образца исследовали при условиях освещения (4500 люкс), высокой температуре (40°C и 60°C) и высокой влажности (75% RH и 92,5% RH) соответственно. Период отбора образцов и исследования составлял 30 дней.

[0313] Таблица 12. Данные о стабильности кристаллической формы А

| Условие | Время (дни) | Чистота, % | Кристаллическая форма |
|--------------------------|-------------|------------|-----------------------|
| Первоначальное состояние | 0 | 98,7 | А |
| Освещение (4500 люкс) | 5 | 98,7 | А |
| | 10 | 98,7 | А |
| | 30 | 98,8 | А |
| 40°C | 5 | 98,8 | А |
| | 10 | 98,8 | А |
| | 30 | 98,8 | А |
| 60°C | 5 | 98,8 | А |
| | 10 | 98,7 | А |
| | 30 | 98,8 | А |
| 75% RH | 5 | 98,7 | А |
| | 10 | 98,7 | А |
| | 30 | 98,7 | А |
| 92,5% RH | 5 | 98,8 | А |
| | 10 | 98,7 | А |
| | 30 | 98,8 | А |

[0314] Таблица 13. Данные о стабильности кристаллической формы D

| Условие | Время (дни) | Чистота, % | Кристаллическая форма |
|--------------------------|-------------|------------|-----------------------|
| Первоначальное состояние | 0 | 98,5 | D |

| | | | |
|--------------------------|----|------|---|
| Освещение (4500 люкс) | 5 | 98,5 | D |
| | 10 | 98,6 | D |
| | 30 | 98,6 | D |
| 40°C | 5 | 98,4 | D |
| | 10 | 98,5 | D |
| | 30 | 98,5 | D |
| 60°C | 5 | 98,5 | D |
| | 10 | 98,6 | D |
| | 30 | 98,6 | D |
| 75% RH | 5 | 98,5 | D |
| | 10 | 98,6 | D |
| | 30 | 98,5 | D |
| 92,5% RH | 5 | 98,6 | D |
| | 10 | 98,6 | D |
| | 30 | 98,5 | D |

[0315] Экспериментальные результаты показали, что кристаллические формы А и D соединения А характеризовались надлежащей физической и химической стабильностью.

[0316] Тестовый пример 4. Исследование стабильности при условиях продолжительного хранения/«ускоренного старения»

[0317] Образец кристаллической формы соединения А герметически запечатывали в пакет из алюминиевой фольги и помещали в условия 25°C/60% RH и 40°C/75% RH соответственно для исследования стабильности. Результаты были такими, как показано ниже.

[0318] Таблица 14

| Образец | Условие размещения | Чистота, % | | | | Кристаллическая форма |
|-------------------------|--------------------|--------------------------|---------|----------|-----------|-----------------------|
| | | Первоначальное состояние | 1 месяц | 3 месяца | 6 месяцев | |
| Кристаллическая форма А | | | | | | / |
| | 25°C/60% RH | 99,5 | 99,5 | 99,5 | 99,5 | Без изменений |
| | 40°C/75% RH | | 99,5 | 99,5 | 99,5 | Без изменений |

| Кристаллическая форма D | Условие размещения | Чистота, % | | | | Кристаллическая форма |
|-------------------------|--------------------|--------------------------|---------|----------|----------|-----------------------|
| | | Первоначальное состояние | 1 месяц | 2 месяца | 3 месяца | / |
| | 25°C/60% RH | 98,5 | 98,6 | 98,6 | 98,5 | Без изменений |
| | 40°C/75% RH | | 98,6 | 98,4 | 98,3 | Без изменений |

[0319] Экспериментальные результаты указали на то, что кристаллическая форма А соединения А характеризовалась надлежащей физической и химической стабильностью после размещения в течение 6 месяцев при условиях продолжительного хранения с «ускоренным старением». Кристаллическая форма D характеризовалась надлежащей физической и химической стабильностью после размещения в течение 3 месяцев при условиях продолжительного хранения с «ускоренным старением».

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аморфная форма соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , не имеет очевидных характеристических пиков и предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 1.

2. Кристаллическая форма А соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , имеет характеристические пики при значениях 9,587, 10,216, 11,812, 18,204 и 23,404; предпочтительно характеристические пики при значениях 9,587, 10,216, 11,812, 12,645, 13,956, 15,488, 17,541, 18,204, 19,462 и 23,404; более предпочтительно характеристические пики при значениях 7,654, 9,587, 10,216, 11,812, 12,645, 13,956, 15,488, 16,503, 17,541, 18,204, 19,462, 20,041, 20,697, 21,477, 21,812, 22,615, 23,404, 24,533, 26,618, 28,168, 29,406 и 31,044; и наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 2.

3. Кристаллическая форма В1 соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , имеет характеристические пики при значениях 8,135, 8,915, 11,259, 11,508, 19,024 и 25,271; предпочтительно характеристические пики при значениях 8,135, 8,915, 10,507, 11,259, 11,508, 12,223, 16,751, 19,024, 22,736 и 25,271; более предпочтительно характеристические пики при значениях 8,135, 8,915, 10,507, 11,259, 11,508, 12,223, 13,632, 15,055, 16,751, 17,836, 19,024, 20,541, 22,205, 22,736, 25,271 и 26,849; и наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 3.

4. Кристаллическая форма В2 соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , имеет характеристические пики при значениях 8,182, 8,839, 10,401, 11,168 и 18,906; предпочтительно характеристические пики при значениях 8,182, 8,839, 10,401, 11,168, 11,679, 13,714, 18,906, 20,245, 21,895 и 25,134; более предпочтительно характеристические пики при значениях 8,182, 8,839, 10,401, 11,168, 11,679, 13,714, 14,880, 16,592, 17,660, 18,906, 20,245, 21,895, 22,600 и 25,134; и наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 4.

5. Кристаллическая форма В3 соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , имеет характеристические пики при значениях 10,548, 11,496, 17,557, 19,135, 19,751 и 25,360; предпочтительно характеристические пики при значениях 10,548, 11,269, 11,496, 17,557, 18,103, 19,135, 19,751, 20,605, 22,767 и 25,360; более предпочтительно характеристические пики при значениях 8,224, 8,976, 10,548, 11,269, 11,496, 12,264, 13,730, 14,829, 17,557, 18,103, 19,135, 19,751, 20,605, 22,767, 23,522, 24,738, 25,360, 26,556 и 26,893; и наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 5.

6. Кристаллическая форма С соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , имеет характеристические пики при значениях 10,094, 11,511, 17,378 и 20,113; предпочтительно характеристические пики при значениях 10,094, 11,511, 15,875, 17,378, 17,763, 18,573, 20,113 и 22,925; более предпочтительно характеристические пики при значениях 5,470, 10,094, 11,511, 12,138, 14,975, 15,875, 17,378, 17,763, 18,573, 19,413, 20,113, 22,925, 23,881, 26,177 и 28,163; и наиболее предпочтительно порошковая

рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 6.

7. Кристаллическая форма D соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , имеет характеристические пики при значениях 10,940, 12,216, 18,344, 19,931 и 22,979; предпочтительно характеристические пики при значениях 6,343, 10,940, 12,216, 17,695, 18,344, 18,973, 19,472, 19,931, 21,753, 22,979 и 24,685; более предпочтительно характеристические пики при значениях 6,343, 10,940, 12,216, 12,762, 14,684, 16,167, 16,510, 17,695, 18,344, 18,973, 19,472, 19,931, 21,753, 22,979, 24,306, 24,685 и 25,898; и наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 7.

8. Кристаллическая форма E соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , имеет характеристические пики при значениях 11,591, 17,645, 19,060, 20,066, 20,667 и 26,987; предпочтительно характеристические пики при значениях 9,261, 10,735, 11,591, 13,946, 17,645, 18,291, 19,060, 20,066, 20,667 и 26,987; более предпочтительно характеристические пики при значениях 8,245, 8,738, 9,261, 10,735, 11,591, 12,056, 13,946, 14,925, 16,922, 17,645, 18,291, 19,060, 20,066, 20,667, 22,474, 24,608 и 26,987; и наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 8.

9. Кристаллическая форма F соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , имеет характеристические пики при значениях 9,543, 19,405 и 22,153; предпочтительно характеристические пики при значениях 9,543, 11,421, 14,557, 16,175,

17,886, 19,405, 22,153 и 25,821; и более предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 9.

10. Кристаллическая форма G соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , имеет характеристические пики при значениях 9,096, 11,107, 17,239 и 17,744; предпочтительно характеристические пики при значениях 6,120, 9,096, 11,107, 12,302, 13,387, 17,239, 17,744, 22,984, 23,981 и 25,879; более предпочтительно характеристические пики при значениях 6,120, 9,096, 9,519, 11,107, 12,302, 13,387, 14,833, 17,239, 17,744, 20,302, 20,905, 22,416, 22,984, 23,342, 23,981, 25,879 и 28,791; и наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на ФИГ. 10.

11. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-10, где диапазон погрешности значения 2θ составляет $\pm 0,2$.

12. Способ получения кристаллической формы A, B1, B2, B3, C, D, E, F или G по любому из пп. 1-11, выбранный из любого одного из следующих способов:

способа I:

(a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания,

(b) кристаллизация;

или способа II:

(a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания,

(b) добавление второго растворителя для кристаллизации;

или способа III:

(a) смешивание соединения, представляющего собой 2-((4-((S)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем,

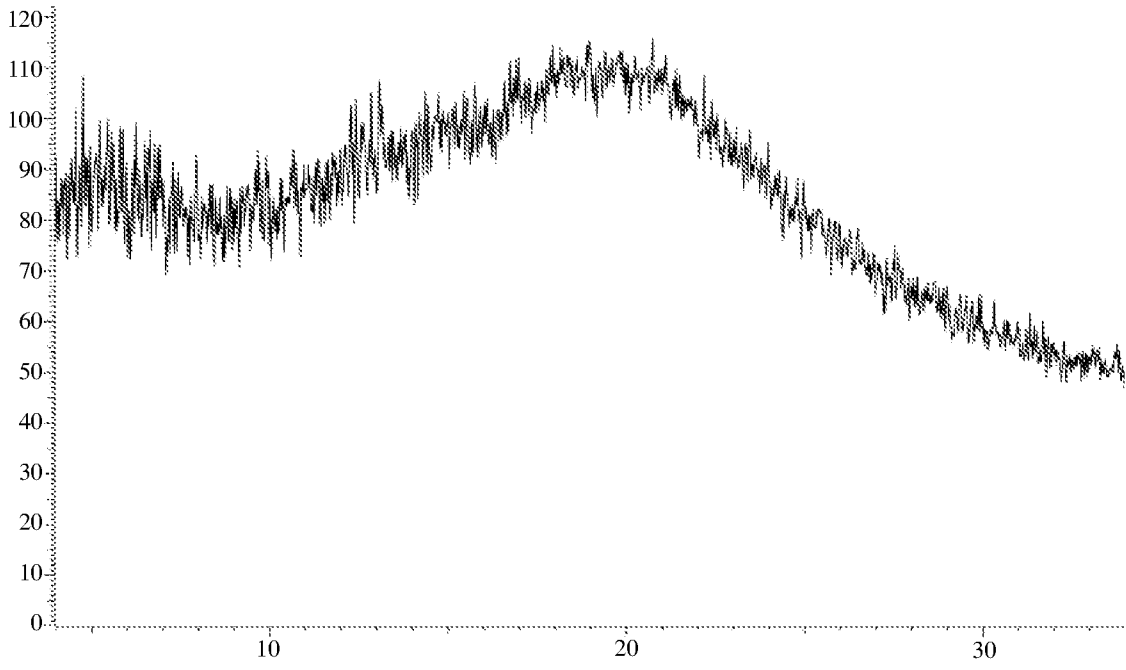
(b) перемешивание и обеспечение образования пульпы.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-11 или кристаллическую форму, полученную с помощью способа по п. 12, и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

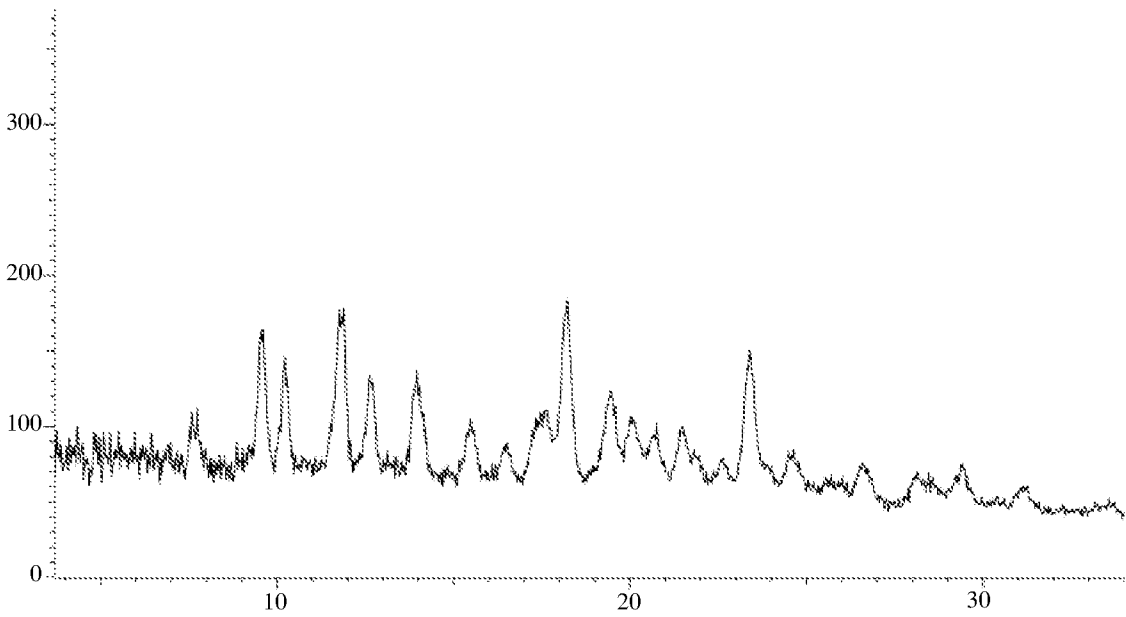
14. Способ получения фармацевтической композиции, при этом способ включает стадию смешивания кристаллической формы по любому из пп. 1-11 или кристаллической формы, полученной с помощью способа по п. 12, с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

15. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-11, или кристаллической формы, полученной с помощью способа по п. 12, или композиции по п. 13 в получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, ассоциированного с рецептором GLP-1.

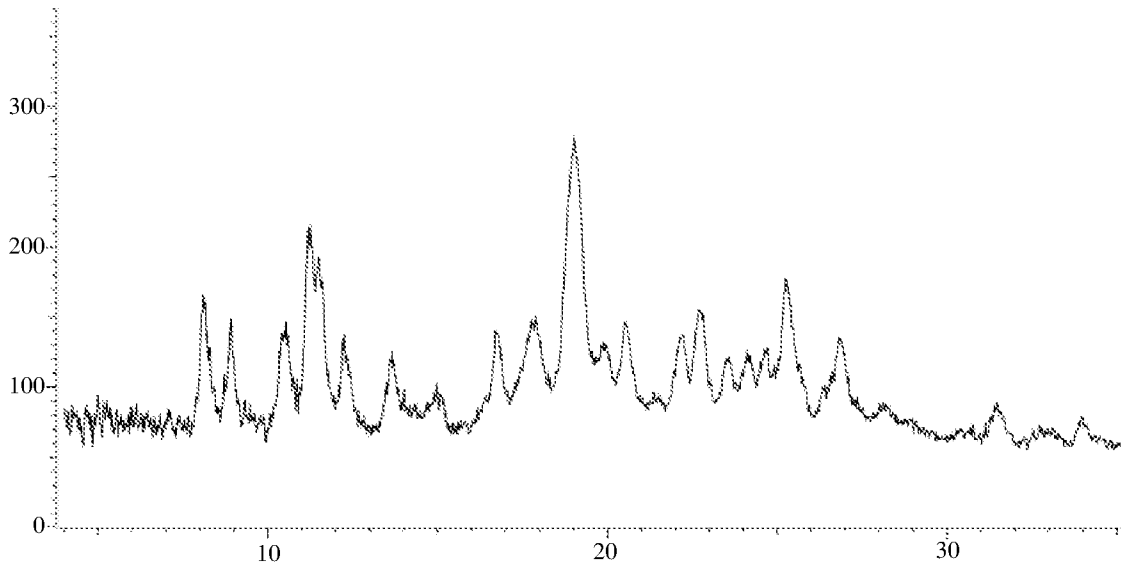
16. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-11, или кристаллической формы, полученной с помощью способа по п. 12, или композиции по п. 13 в получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения диабета.



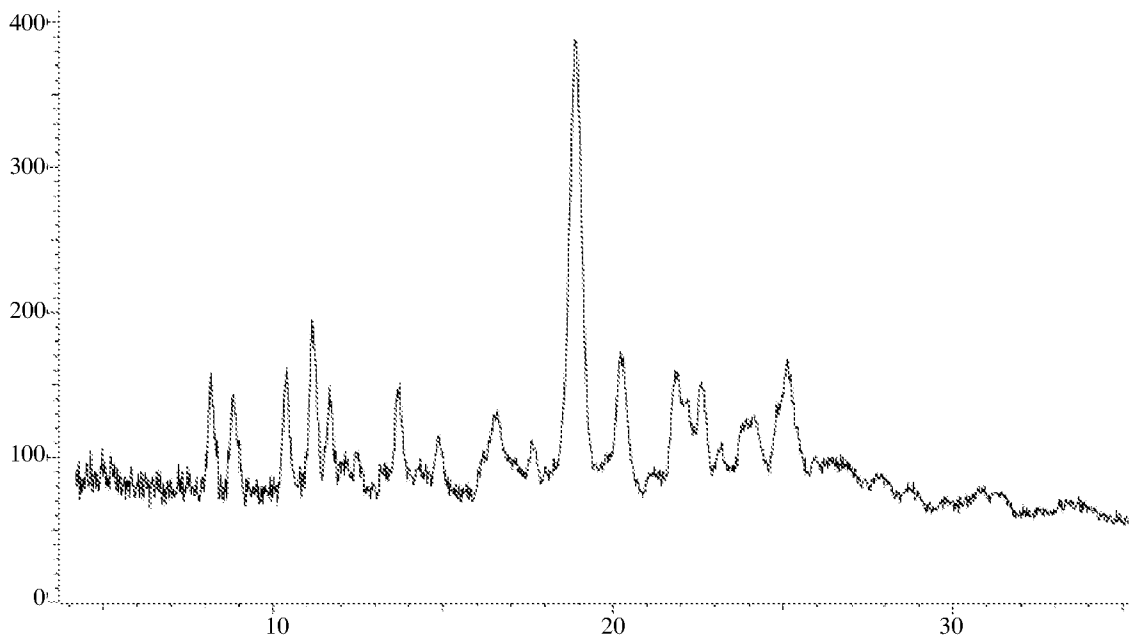
ФИГ. 1



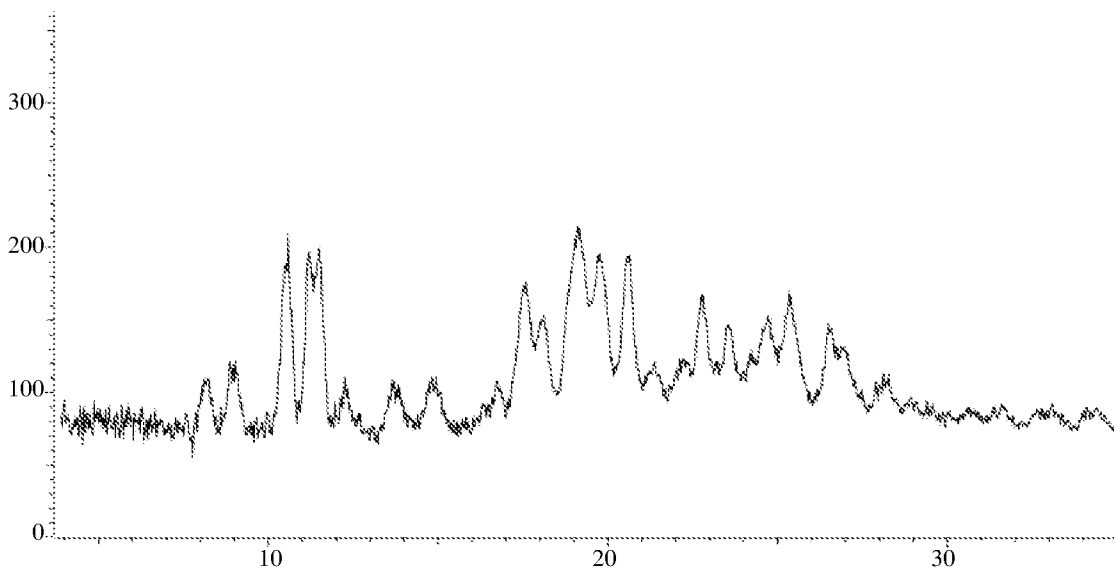
ФИГ. 2



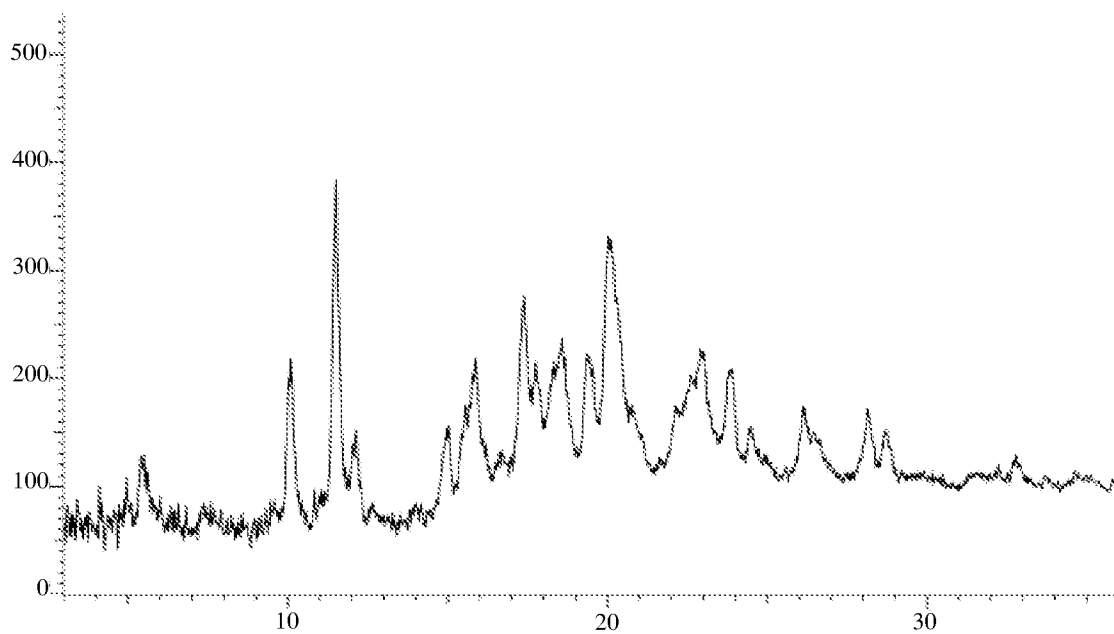
ФИГ. 3



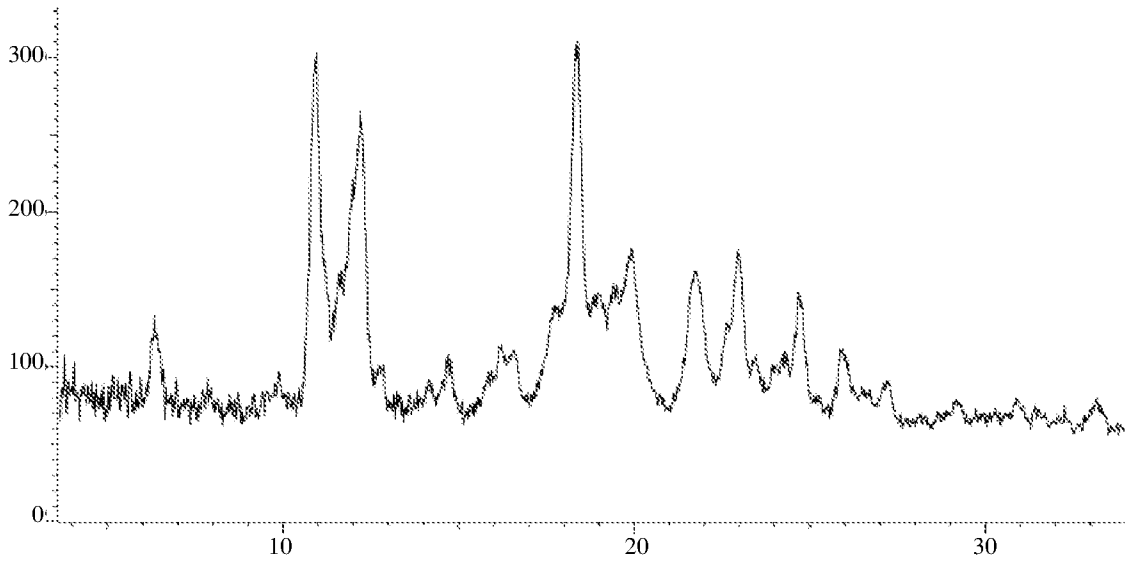
ФИГ. 4



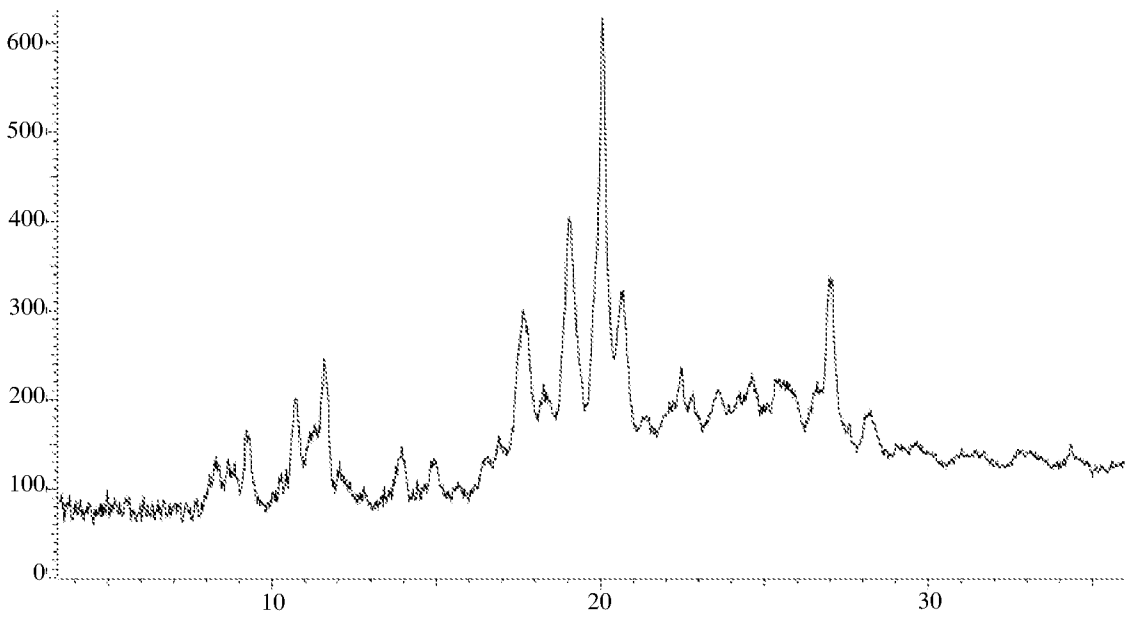
ФИГ. 5



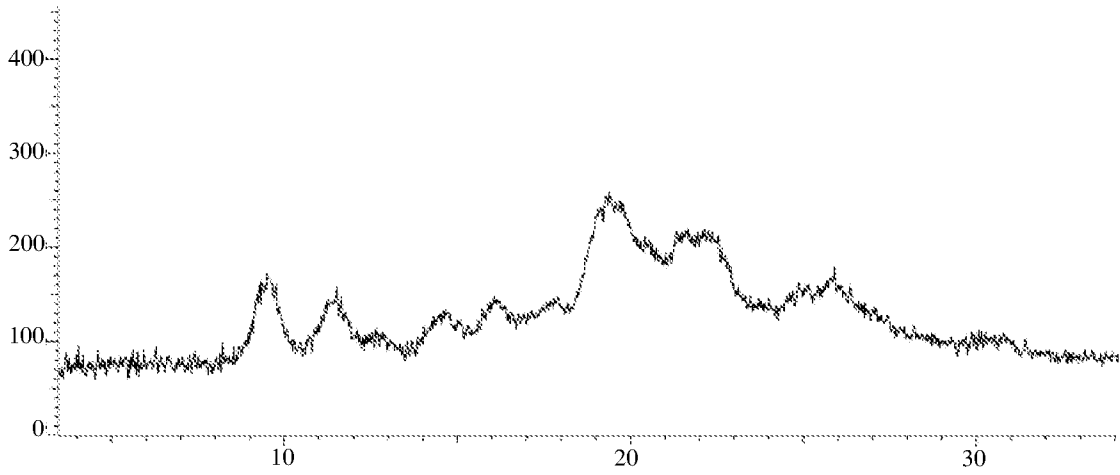
ФИГ. 6



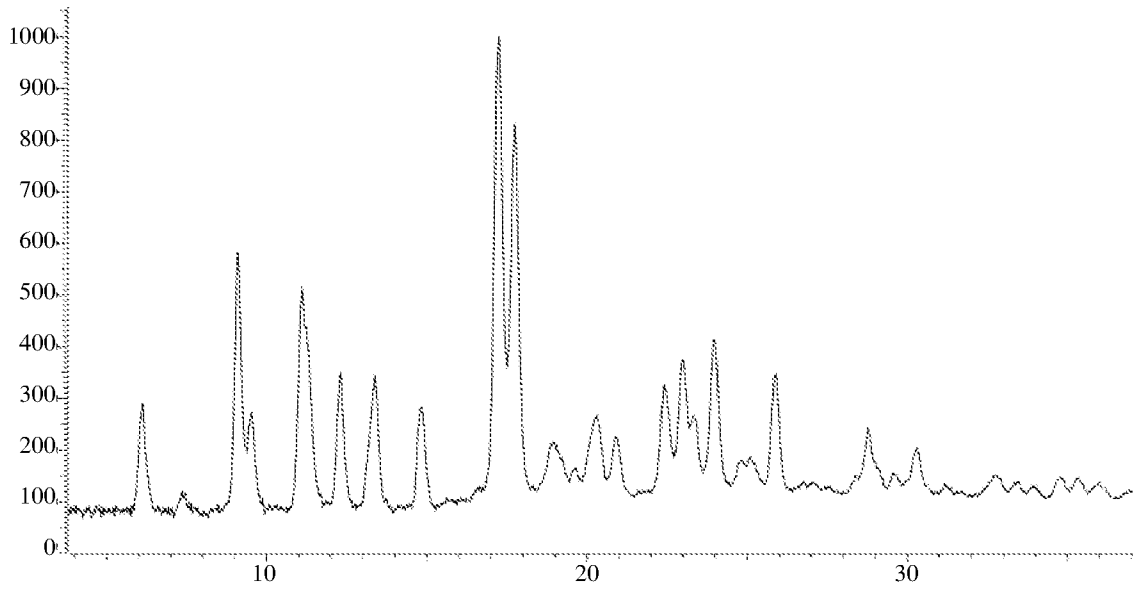
ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10