

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491646 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.13

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.23

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМАЯ СОЛЬ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА
АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА GLP-1 И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 202111584574.4

(32) 2021.12.23

(33) CN

(86) PCT/CN2022/141418

(87) WO 2023/116882 2023.06.29

(71) Заявитель:

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

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Предусмотрены фармацевтически приемлемая соль и кристаллическая форма агониста рецептора GLP-1 и способ их получения. В частности, предусмотрены фармацевтически приемлемая соль и кристаллическая 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)-1H-бензо[d]имидазол-6-муравьиную кислоту.

A1

202491646

202491646

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМАЯ СОЛЬ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА GLP-1 И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент Китая №2021115845744, 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 медицины и относится к фармацевтически приемлемой соли и кристаллической форме агониста рецептора GLP-1 и способу их получения.

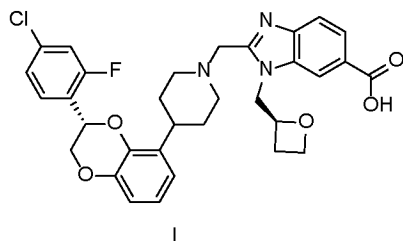
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой инкретиновый гормон, секретируемый L-клетками в нижних отделах пищеварительного тракта. GLP-1 играет соответствующую роль, связываясь со своим повсеместно доступным специфическим рецептором. Органы, в которых на данный момент явно присутствуют рецепторы GLP-1, включают островковые клетки, желудочно-кишечную, легочную, мозговую, почечную, гипоталамусную и сердечно-сосудистую системы, и рецепторы GLP-1 могут также присутствовать в печени, жировых тканях и скелетных мышцах. GLP-1 воздействует не только на β -клетки, стимулируя секрецию инсулина, но также воздействует на α -клетки, ингибируя секрецию глюкагона. Как правило, не существует значительного отличия в уровнях 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 в отношении 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 посредством внутривенной инъекции), GLP-1 человека не

подходит для клинического лечения диабета.

[0004] Агонисты рецептора пептидного GLP-1 (например, лираглутид и эксенатид) оказывают влияние на улучшение 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 рецептора 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] Половина новых молекулярных соединений, одобренных Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), представляет собой фармацевтические соли. С тех пор, как в 1939 году была одобрена первая лекарственная форма соли, популярность использования лекарственных средств на основе солей постоянно растет. Кроме того, образование соли может улучшить некоторые нежелательные физические, химические или биологические свойства лекарственных средств. Весьма важным является разработка солей, которые характеризуются более превосходными физическими и химическими или фармацевтическими свойствами, чем 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.

[0007] Кроме того, ввиду важности твердых кристаллических форм лекарственного средства и их стабильности при клиническом лечении, большое значение также имеет углубленное изучение полиморфизма фармацевтически приемлемой соли 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, для разработки лекарственных средств, подходящих для промышленного производства и обладающих надлежащей биологической активностью.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В настоящем изобретении предусмотрена фармацевтически приемлемая соль 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.

[0009] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль выбрана из трометаминовой соли, аммониевой соли, калиевой соли, аргининовой соли, натриевой соли, меглюминовой соли, этаноламиновой соли, *p*-толуолсульфонатной соли, тартратной соли, сульфатной соли, малатной соли и гидрохлоридной соли.

[0010] В некоторых других вариантах осуществления химическое соотношение 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, и молекулы щелочи (катиона) составляет от 1:0,5 до 1:3, включая 1:0,5, 1:1, 1:2 или 1:3.

[0011] В некоторых вариантах осуществления химическое соотношение 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, и молекулы щелочи составляет 1:1 или 1:2.

[0012] В некоторых других вариантах осуществления химическое соотношение

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, и молекулы кислоты (кислотного радикала) составляет от 1:0,5 до 1:3, включая 1:0,5, 1:1, 1:2 или 1:3.

[0013] В некоторых вариантах осуществления химическое соотношение 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, и молекулы кислоты составляет 1:1 или 1:2.

[0014] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанной фармацевтически приемлемой соли, при этом способ включает стадию образования соли между соединением, представляющим 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, и кислотой или стадией образования соли между соединением, представляющим 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, и щелочью.

[0015] В некоторых вариантах осуществления растворитель, применяемый в реакции образования соли, выбран из по меньшей мере одного из метанола, 2-бутанона, этилацетата, 1,4-диоксана, метилизобутилкетона, метил-трет-бутилового эфира, дихлорметана, этанола, изопропанола, тетрагидрофурана, диметилсульфоксида, ацетона, ацетонитрила, толуола, изопропилацетата и воды.

[0016] В некоторых других вариантах осуществления объем (мл) растворителя, применяемого в реакции образования соли, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеуказанного соединения и в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 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 или 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения, описанный в настоящем

изобретении, дополнительно включает стадию центрифугирования, промывания или высушивания.

[0017] В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрена аморфная форма трометаминовой соли 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, и порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , не содержит явные характеристические пики.

[0018] В некоторых вариантах осуществления аморфная форма трометаминовой соли 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, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 1.

[0019] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма А трометаминовой соли 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.

[0020] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,850, 13,789, 16,148 и 22,138.

[0021] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,850, 9,982, 13,789, 16,148 и 22,138.

[0022] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А

триметаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,850, 9,982, 12,697, 13,789, 15,763, 16,148, 18,016, 19,016 и 22,138.

[0023] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А триметаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,850, 8,051, 9,982, 12,697, 13,789, 14,704, 14,990, 15,763, 16,148, 18,016, 19,016, 20,109, 22,138, 25,712 и 27,909.

[0024] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А триметаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 2.

[0025] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В триметаминовой соли 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.

[0026] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В триметаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 8,144, 10,511, 12,290, 20,632 и 21,699.

[0027] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В триметаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 8,144, 10,511, 12,290, 13,996, 14,665, 20,632, 21,699 и 24,74.

[0028] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В триметаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 8,144, 10,511, 12,290, 13,996, 14,665, 15,607, 16,520, 18,883, 20,632, 21,699,

23,741, 24,743, 26,055 и 27,035.

[0029] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 3.

[0030] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С трометаминовой соли 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.

[0031] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,551, 9,269, 13,175 и 16,906.

[0032] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,551, 9,269, 13,175, 14,802, 15,864, 16,906, 18,776, 20,430 и 25,496.

[0033] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,551, 8,392, 9,269, 13,175, 14,802, 15,864, 16,906, 18,776, 20,430, 22,211, 22,922, 23,574, 25,496 и 26,290.

[0034] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 4.

[0035] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма D трометаминовой соли 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.

[0036] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,281, 10,292, 13,322 и 21,390.

[0037] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,281, 9,912, 10,292, 10,961, 13,322, 21,390, 22,215, 23,979, 25,029 и 25,846.

[0038] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,281, 9,912, 10,292, 10,961, 11,613, 13,322, 15,351, 18,283, 19,214, 21,390, 22,215, 23,471, 23,979, 25,029, 25,846, 27,918 и 30,121.

[0039] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 5.

[0040] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма E трометаминовой соли 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 E трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,821, 10,035, 12,653, 13,727 и 14,787.

[0042] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Е трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,821, 10,035, 12,653, 13,727, 14,787, 16,081, 16,648, 18,571, 20,151 и 22,204.

[0043] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Е трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 6.

[0044] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанной кристаллической формы А, В, С, D или Е, при этом способ включает: (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, трометамин и растворителя и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания и (b) кристаллизацию.

[0045] В некоторых вариантах осуществления способ получения вышеуказанной кристаллической формы А включает: (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, трометамин и растворителя (1), растворение смеси посредством перемешивания или нагревания и (b) кристаллизацию, где растворитель (1) выбран из одного или более из этанола, этилацетата, метил-трет-бутилового эфира или тетрагидрофурана, изопропанола, метанола и воды.

[0046] В некоторых вариантах осуществления способ получения вышеуказанной кристаллической формы В включает: (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, трометамин и 10% смеси растворителя вода/ацетон и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания и (b) кристаллизацию.

[0047] В некоторых вариантах осуществления способ получения вышеуказанной кристаллической формы С включает: (а) смешивание кристаллической формы А трометаминовой соли 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 одним или более растворителями из этанола, ацетона, изопропилацетата, диоксана и толуола и (b) кристаллизацию.

[0048] В некоторых вариантах осуществления способ получения вышеуказанной кристаллической формы D включает: (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, трометамин и одного или более растворителей из метанола и изопропанола, растворение смеси посредством перемешивания или нагревания и (b) кристаллизацию.

[0049] В некоторых вариантах осуществления способ получения вышеуказанной кристаллической формы E включает: (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, трометамин и растворителя, представляющего собой ацетонитрил, и растворение смеси путем перемешивания или нагревания и (b) кристаллизацию.

[0050] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма F трометаминовой соли 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 F трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 7,674, 10,614, 16,400 и 18,645.

[0052] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,777, 7,674, 10,614, 11,594, 14,408, 14,882, 16,400 и 18,645.

[0053] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 6,777, 7,674, 10,614, 11,594, 13,671, 14,408, 14,882, 16,400, 18,645, 20,849, 21,384, 21,731, 22,108, 24,721, 26,169 и 29,192.

[0054] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F трометаминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 7.

[0055] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы F трометаминовой соли. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы F трометаминовой соли включает стадию: (а) помещения кристаллической формы А трометаминовой соли 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, в 80°C/0% RH в течение 96 ч. или ее высушивание при 167°C.

[0056] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма α калиевой соли 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.

[0057] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма α калиевой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при

9,564, 11,515, 14,683, 19,607 и 20,391.

[0058] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма α калиевой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 9,564, 11,515, 14,683, 16,058, 18,859, 19,607, 20,391, 22,592, 23,320 и 25,176.

[0059] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма α калиевой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 9,564, 11,515, 14,683, 16,058, 17,033, 18,859, 19,607, 20,391, 21,064, 22,592, 23,320, 24,449, 25,176, 25,933, 27,080 и 27,708.

[0060] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма α калиевой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 8.

[0061] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы α калиевой соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (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)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (2) и добавление раствора гидроксида калия и (b) обеспечение образования пульпы, где растворитель (2) выбран из одного или более из этилацетата или метил-трет-бутилового эфира.

[0062] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма I натриевой соли 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.

[0063] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I натриевой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с

использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,257, 5,806, 6,795, 10,106, 12,203 и 20,693.

[0064] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I натриевой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 9.

[0065] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы I натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (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 (3) и добавление раствора гидроксида натрия и (б) обеспечение образования пульпы, где растворитель (3) выбран из одного или нескольких из метанола или этилацетата.

[0066] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма II натриевой соли 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.

[0067] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II натриевой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 9,754, 11,731 и 19,730.

[0068] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II натриевой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,574, 9,754, 11,731, 14,856, 16,091, 19,730 и 22,670.

[0069] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II натриевой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 10.

[0070] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы II натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (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)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, с растворителем (4) и добавление раствора гидроксида натрия и (b) кристаллизацию, где растворитель (4) выбран из одного или более из ацетона или ацетонитрила.

[0071] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма I меглюминовой соли 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.

[0072] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I меглюминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,498, 11,013, 14,626 и 17,942.

[0073] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I меглюминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,498, 8,901, 11,013, 14,626, 17,942, 19,454, 22,668 и 25,696.

[0074] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I меглюминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,498, 8,314, 8,901, 11,013, 11,891, 12,810, 14,626, 15,683, 15,931, 17,942, 18,748, 19,454, 20,393, 21,419, 22,234, 22,668, 23,391, 24,739 и 25,696.

[0075] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I меглюминовой соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 11.

[0076] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы I меглюминовой соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (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 ацетонитрилом и добавление меглюмина и (b) кристаллизацию.

[0077] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма I п-толуолсульфонатной соли 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.

[0078] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I п-толуолсульфонатной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,453, 5,884, 8,063, 12,925, 16,071 и 19,778.

[0079] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I п-толуолсульфонатной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,453, 5,884, 8,063, 12,925, 13,825, 15,399, 16,071, 18,231, 19,778 и 21,917.

[0080] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I п-толуолсульфонатной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 5,453, 5,884, 8,063, 12,925, 13,825, 15,399, 16,071, 16,560, 17,066, 18,231, 19,778, 20,861, 21,917, 23,898 и 26,744.

[0081] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I п-толуолсульфонатной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 12.

[0082] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы I п-толуолсульфонатной соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (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 ацетонитрилом и добавление п-толуолсульфоновой кислоты и (b) кристаллизацию.

[0083] В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрена аморфная форма тартратной соли 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, и порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , не содержит явные характеристические пики.

[0084] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма I тартратной соли 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.

[0085] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I тартратной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 12,810, 18,824, 21,890 и 24,472.

[0086] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I тартратной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 12,810, 14,448, 15,604, 18,824, 20,410, 21,890 и 24,472.

[0087] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I тартратной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при

9,342, 10,132, 10,858, 11,272, 12,810, 14,448, 15,604, 18,824, 20,410, 21,890, 24,472 и 27,880.

[0088] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I тартратной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 13.

[0089] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы I тартратной соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (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 (5) и добавление L-винной кислоты и (b) кристаллизацию, где растворитель (5) выбран из одного или более из этанола, этилацетата и метил-трет-бутилового эфира.

[0090] В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрена аморфная форма малатной соли 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, и порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , не содержит явные характеристические пики.

[0091] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма α малатной соли 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.

[0092] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма α малатной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 10,050, 14,508, 15,693, 18,924 и 20,240.

[0093] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма α малатной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с

использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 10,050, 10,818, 11,213, 12,871, 14,508, 15,693, 18,924, 20,240, 21,829 и 24,396.

[0094] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма α малатной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 9,364, 10,050, 10,818, 11,213, 12,871, 13,774, 14,508, 15,693, 17,760, 18,924, 20,240, 21,829, 24,396, 26,200, 27,936 и 28,188.

[0095] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма α малатной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 14.

[0096] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы α малатной соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (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 добавление яблочной кислоты и (б) кристаллизацию, где растворитель (б) выбран из одного или более из этилацетата или метил-трет-бутилового эфира.

[0097] В одном аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена аморфная форма гидрохлоридной соли 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, и порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , не содержит явные характеристические пики.

[0098] В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена кристаллическая форма I гидрохлоридной соли 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.

[0099] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I гидрохлоридной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 9,939, 14,333, 14,933, 17,523, 18,480 и 20,134.

[0100] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I гидрохлоридной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 9,939, 13,123, 13,649, 14,333, 14,933, 16,616, 17,523, 18,480, 19,378, 20,134, 20,988, 26,399 и 26,970.

[0101] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I гидрохлоридной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , которая содержит характеристические пики при 9,939, 12,267, 13,123, 13,649, 14,333, 14,933, 16,616, 17,523, 18,480, 19,378, 20,134, 20,988, 22,377, 23,002, 24,477, 25,322, 26,399, 26,970, 27,609, 30,822 и 33,760.

[0102] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I гидрохлоридной соли характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фиг. 15.

[0103] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения кристаллической формы I гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (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 водой и добавление хлористоводородной кислоты и (b) кристаллизацию.

[0104] Объем (мкл) растворителей (1), (2), (3), (4), (5) и (6), используемых в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) вышеуказанного соединения и в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 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 раз или значение превышения может находиться между любыми двумя указанными числами.

[0105] Кроме того, способ получения вышеуказанных кристаллических форм по настоящему изобретению дополнительно включает одну или более стадий фильтрования, промывания или высушивания.

[0106] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит вышеуказанную фармацевтически приемлемую соль или ее кристаллическую форму и необязательно фармацевтические вспомогательные средства, выбранные из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0107] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения фармацевтической композиции, при этом способ включает стадию смешивания вышеуказанной фармацевтически приемлемой соли или ее кристаллической формы с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

[0108] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение вышеуказанной фармацевтически приемлемой соли или ее кристаллической формы или вышеуказанной композиции при получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, связанного с рецептором GLP-1.

[0109] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение вышеуказанной фармацевтически приемлемой соли или ее кристаллической формы или вышеуказанной композиции при получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения диабета.

[0110] " 2θ или угол 2θ ", указанный 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.

[0111] В соответствии с описанием гигроскопических характеристик и определению гигроскопичного прироста веса в "Руководстве в отношении гигроскопичности фармацевтических препаратов, 9103", фармакопея Китая, том IV, издание 2015 г., определяются следующие термины:

[0112] расплывающийся за счет поглощения влаги: поглощает достаточное количество воды для образования жидкости;

[0113] чрезвычайно гигроскопичный: характеризующийся гигроскопичным приростом веса, составляющим не менее 15%;

[0114] гигроскопичный: характеризующийся гигроскопичным приростом веса, составляющим менее 15% и не менее 2%;

[0115] слабогигроскопичный: характеризующийся гигроскопичным приростом массы, составляющим менее 2% и не менее 0,2% и

[0116] отсутствующая или незначительная гигроскопичность: характеризуется гигроскопичным приростом веса, составляющим менее 0,2%.

[0117] "Дифференциальная сканирующая калориметрия или DSC", указанная в настоящем изобретении, относится к измерению разницы температур и разницы теплового потока между образцом и эталоном в течение 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.

[0118] В настоящем изобретении высушивание обычно проводят при температуре 25°C-100°C, предпочтительно 40°C-70°C, и оно может представлять собой как высушивание при атмосферном давлении, так и высушивание при пониженном давлении, при этом значение давления составляет менее -0,08 МПа.

[0119] "Вспомогательное вещество", указанное 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 человеком или сельскохозяйственными животными.

[0120] "Обеспечение образования пульпы", указанное в настоящем изобретении, относится к способу очистки посредством характерной особенности, заключающейся в том, 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.

[0121] 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.

[0122] Если содержание родственных веществ представляет собой измеренные и рассчитанные данные, числовые значения в настоящем описании неизбежно будут в некоторой степени содержать ошибки. 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 составлять $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$, предпочтительно $\pm 5\%$.

[0123] 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

- [0124] Фиг. 1: XRPD-дифрактограмма аморфной формы трометаминовой соли.
- [0125] Фиг. 2: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А трометаминовой соли.
- [0126] Фиг. 3: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы В трометаминовой соли.
- [0127] Фиг. 4: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы С трометаминовой соли.
- [0128] Фиг. 5: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы D трометаминовой соли.
- [0129] Фиг. 6: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы E трометаминовой соли.
- [0130] Фиг. 7: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы F трометаминовой соли.
- [0131] Фиг. 8: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы α калиевой соли.
- [0132] Фиг. 9: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы I натриевой соли.
- [0133] Фиг. 10: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы II натриевой соли.
- [0134] Фиг. 11: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы I меглюминовой соли.
- [0135] Фиг. 12: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы I п-толуолсульфонатной соли.
- [0136] Фиг. 13: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы I тартратной соли.
- [0137] Фиг. 14: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы α малатной соли.
- [0138] Фиг. 15: XRPD-дифрактограмма кристаллической формы I гидрохлоридной соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА

ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0139] Настоящее изобретение будет объяснено более подробно ниже в сочетании с примерами или экспериментальными примерами. Примеры или экспериментальные примеры по настоящему изобретению используются только для иллюстрации технических решений настоящего изобретения, а не для ограничения сущности и объема настоящего изобретения.

[0140] Используемые в настоящем изобретении реагенты являются коммерчески доступными.

[0141] Условия проведения испытаний для приборов, используемых в экспериментах в настоящем изобретении:

[0142] 1. Дифференциальный сканирующий калориметр (DSC)

[0143] Модель прибора: Система Mettler Toledo DSC 3+STARe

[0144] Продувочный газ: азот; скорость продувки азотом: 50 мл/мин.

[0145] Скорость нагревания: 10,0°C/мин.

[0146] Диапазон температур: 25-350°C или 25-300°C

[0147] 2. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

[0148] Модель прибора: рентгеновский порошковый дифрактометр BRUKER D8 discover.

[0149] Рентгеновское излучение: монохромное излучение Cu-K α ($\lambda = 1,5406$)

[0150] Режим сканирования: $\theta/2\theta$, диапазон сканирования (диапазон 2θ): 3°-50°

[0151] Напряжение: 40 кВ, сила тока: 40 мА.

[0152] 3. Термогравиметрический анализ (TGA)

[0153] Модель прибора: Mettler Toledo TGA2

[0154] Продувочный газ: азот; скорость продувки азотом: 50 мл/мин.

[0155] Скорость нагревания: 10,0°C/мин.

[0156] Диапазон температур: 30-350°C

[0157] 4. DVS, т. е. динамическая сорбция паров.

[0158] Surface Measurement Systems advantage 2 используют для обнаружения при 25°C. Значение влажности составляет 50%-95%-0%-95%-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.

[0159] 5. Ход реакции в примерах контролируют посредством тонкослойной хроматографии (TLC). Проявляющий растворитель, используемый в реакции, элюентная система 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, спецификация силикагелевой пластины, используемой для тонкослойной хроматографии (TLC): 0,15 мм-0,2 мм, и спецификация силикагелевой пластины, используемой для разделения и проведения очистки продуктов посредством тонкослойной хроматографии: 0,4 мм-0,5 мм. Для колоночной хроматографии на силикагеле в качестве носителя, как правило, используется 200-300 меш силикагель Yantai Huanghai.

[0160] 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).

[0161] Спектры ЯМР измеряли с использованием прибора для измерения ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400 с применением дейтерированного

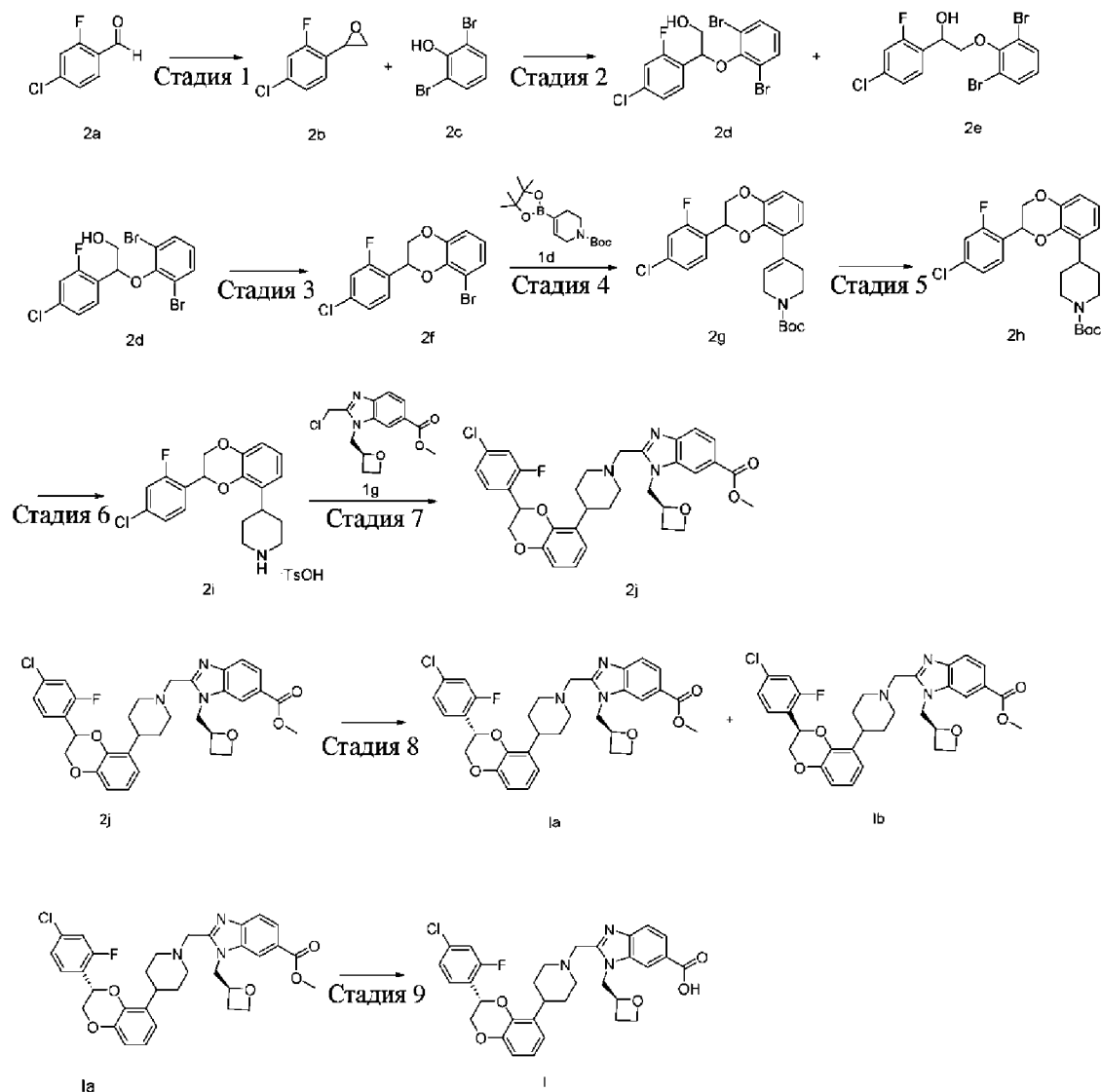
диметилсульфоксида (DMSO-d₆), дейтерированного хлороформа (CDCl₃) и дейтерированного метанола (CD₃OD) в качестве растворителей и тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

[0162] Определение посредством MS проводили посредством Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS для жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (изготовитель: Agilent; модель MS: 6110/6120 Quadrupole MS); Waters ACQuity UPLC-QD/SQD (производитель: Waters, модель MS: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector); и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (изготовитель: THERMO, модель MS: THERMO Q Exactive).

[0163] 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.

[0164] 8. Определение с помощью HPLC проводили посредством высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260DAD (хроматографическая колонка ACE Excel C18 150 × 4,6 мм) и жидкостного хроматографа высокого давления Thermo Dionex Ultimate 3000 (хроматографическая колонка Waters Xbridge C18 150 × 4,6 мм).

[0165] **Пример 1. Получение и испытание в отношении активности соединения А**



[0166] Стадия 1.

[0167] 2-(4-Хлор-2-фторфенил)оксиран, **2b**

[0168] Трет-бутоксид калия (1,70 г, 15,14 ммоль, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.) добавляли к тетрагидрофурану (30 мл). Йодид триметилсульфония (3,09 г, 15,14 ммоль, Adamas Reagent Co., Ltd.) добавляли в условиях ледяной бани. 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 солевым раствором (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюирования В с получением указанного в заголовке соединения **2b** (650 мг, выход: 29,9%).

[0169] ^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).

[0170] Стадия 2.

[0171] 2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,6-дибромфенокси)этанол, **2d**

[0172] 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-(2,6-дибромфенокси)этанол, **2e**

[0173] 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 посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюирования В с получением указанного в заголовке соединения **2d** (210 мг, выход: 16,4%) и соединения **2e** (140 мг, выход: 10,9%).

[0174] **2d** MS масса/заряд (ESI): 422,9 [M-1].

[0175] **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).

[0176] **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).

[0177] Стадия 3.

[0178] 8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан, **2f**

[0179] 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 элюирования В с получением указанного в заголовке соединения **2f** (380 мг, выход: 78,9%).

[0180] MS масса/заряд (ESI): 343,1 [M-1].

[0181] ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0182] Стадия 4.

[0183] трет-Бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат, **2g**

[0184] 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 элюирования В с получением указанного в заголовке соединения **2g** (410 мг, выход: 89,2%).

[0185] MS масса/заряд (ESI): 390,1 [M-55].

[0186] ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$) 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).

[0187] Стадия 5.

[0188] трет-Бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат, **2h**

[0189] 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% палладий на угле (50 мг, 0,47 ммоль). Гидрогенизацию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюирования В с получением указанного в заголовке соединения **2h** (178 мг, выход: 80,5%).

[0190] MS масса/заряд (ESI): 392,1[M-55].

[0191] 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).

[0192] Стадия 6.

[0193] 4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил)пиперидин-4-метилбензолсульфонат, **2i**

[0194] 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 очистки.

[0195] MS масса/заряд (ESI): 348,1 [M+1].

[0196] Стадия 7.

[0197] 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**

[0198] 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 элюирования В с получением указанной в заголовке смеси диастереомеров **2j** (207 мг, выход: 57,7%).

[0199] MS масса/заряд (ESI): 606,2 [M+1].

[0200] Стадия 8.

[0201] 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, **1a**

[0202] 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, **1b**

[0203] 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).

[0204] Соединение с одной конфигурацией (более короткое время удерживания **1a**): MS масса/заряд (ESI): 606,0 [M+1]. Препаративная хиральная хроматография: время удерживания 13,653 мин.

[0205] 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.

[0206] Стадия 9.

[0207] 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, **I**

[0208] **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, регулировали до значения pH 5-6 водным раствором лимонной кислоты (1 M) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, а затем очищали посредством 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 **A** (310 мг, выход: 76,46%).

[0209] MS масса/заряд (ESI): 592,2 [M+1].

[0210] 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).

[0211] Пример испытания 1: оценка активности агониста в отношении рецептора GLP-

[0212] I. Цель

[0213] Данный эксперимент был предназначен для испытания агонистической активности молекул соединения в отношении рецептора GLP-1 и оценки активности молекул *in vitro* в соответствии с EC₅₀. В эксперименте использовалась система для анализа люциферазы ONE-Glo™ (Promega, E6110). Под действием молекул соединения активировались последующие пути передачи сигналов GLP-1R, обуславливая повышенный уровень cAMP. Комбинация cAMP и CRE может запускать транскрипционную экспрессию последующих генов люциферазы CRE, при этом люцифераза может излучать флуоресценцию при реакции с ее субстратами, и активность соединения в отношении агонизма рецепторов GLP-1 отражалась посредством измерения сигналов флуоресценции с помощью реагента ONE-Glo™.

[0214] II. Способ

[0215] Были сконструированы клеточные штаммы, стабильно экспрессирующие CHO-K1/CRE-luc/рецептор GLP-1 (самоконструирование плазмиды с рецептором GLP-1; плазмиды с CRE-luc Promega E8471). Клетки CHO-K1/CRE-luc/рецептор GLP-1 расщепляли и ресуспендировали после центрифугирования. Суспензию отдельных клеток смешивали до однородности и регулировали до значения 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 клеточных культур по 90 мкл/лунка (Corning, №3903). Планшет инкубировали в инкубаторе в течение 16 ч. (37°C, 5% CO₂).

[0216] Соединение растворяли в DMSO с получением исходного раствора с исходной концентрацией 20 мМ. Исходная концентрация низкомолекулярного соединения составляла 0,2 мМ и соединение подвергали 3-кратному последовательному разведению в общей сложности для 10 точек концентрации с DMSO в 11-ой точке. 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.

[0217] Ш. Анализ данных

[0218] Данные обрабатывались и анализировались с применением Microsoft Excel и Graphpad Prism 5. Получали значения EC₅₀ соединений и результаты показаны в таблице 1 ниже.

[0219] Таблица 1

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

[0220] **Пример 2. Аморфная форма трометаминовой соли соединения А**

[0221] Взвешивали 15 мг соединения А, добавляли 0,3 мл воды, смесь перемешивали, добавляли 3,38 мг трометамин и проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования супернатант медленно выпаривали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой аморфную форму трометаминовой соли, и XRPD-дифрактограмма являлась такой, как показано на фиг. 1.

[0222] **Пример 3. Получение кристаллической формы А трометаминовой соли соединения А**

[0223] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл этанола, смесь перемешивали и добавляли 2,23 мг твердого вещества, представляющего собой трометамин, и смесь перемешивали, центрифугировали и высушивали с получением

твёрдого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 2, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 2. Продукт обозначали как кристаллическую форму А трометаминовой соли. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 163,02°C и 174,83°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-190°C составляла 2,38%.

[0224] Таблица 2

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	6,850	12,89457	100
2	8,051	10,97333	4,1
3	9,982	8,85433	9,7
4	12,697	6,96639	7,6
5	13,789	6,41715	27,4
6	14,704	6,01968	2,6
7	14,990	5,90531	2,9
8	15,763	5,61761	9,1
9	16,148	5,48451	12,8
10	18,016	4,91975	6,9
11	19,016	4,66326	6,9
12	20,109	4,41207	3,2
13	22,138	4,01217	13,9
14	23,868	3,72507	3,8
15	25,712	3,46204	4,6
16	27,909	3,19426	5,7
17	28,988	3,07781	3,5
18	31,535	2,83478	4,2
19	35,145	2,55140	2,7

[0225] Пример 4. Получение кристаллической формы А трометаминовой соли соединения А

[0226] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл этилацетата, смесь перемешивали и добавляли 2,23 мг твёрдого вещества, представляющего собой трометамин, и смесь перемешивали, центрифугировали и высушивали с получением твёрдого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской

дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму А трометаминовой соли.

[0227] Пример 5. Получение кристаллической формы А трометаминовой соли соединения А

[0228] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл метил-трет-бутилового эфира (MTBE), смесь перемешивали и добавляли 2,23 мг твердого вещества, представляющего собой трометамин, и смесь перемешивали, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму А трометаминовой соли.

[0229] Пример 6. Получение кристаллической формы А трометаминовой соли соединения А

[0230] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл смешанного раствора из тетрагидрофурана/метил-трет-бутилового эфира (THF:MTBE = 1:2), смесь перемешивали и добавляли 2,23 мг твердого вещества, представляющего собой трометамин, смесь перемешивали, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму А трометаминовой соли.

[0231] Пример 7. Получение кристаллической формы А трометаминовой соли соединения А

[0232] Взвешивали 150 мг соединения А, добавляли 3 мл безводного этанола, смесь нагревали до 75 °С, добавляли по каплям мутный раствор трометамин (33,7 мг, растворенные в 5 мл безводного этанола) и растворяли до прозрачности, добавляли небольшое количество затравочного кристалла кристаллической формы А (полученного по способу примера 3), смесь перемешивали и подвергали кристаллизации и полученный продукт охлаждали до комнатной температуры, перемешивали, фильтровали и высушивали. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму А трометаминовой соли.

[0233] Пример 8. Получение кристаллической формы В трометаминовой соли соединения А

[0234] Взвешивали 15 мг соединения А, добавляли 0,4 мл 10% раствора вода-ацетон, смесь перемешивали, добавляли 3,38 мг трометамин и смесь растворяли до прозрачности, помещали в температуру 4°C, перемешивали, осаждали, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 3, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 3. Продукт обозначали как кристаллическую форму В трометаминовой соли. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 128,76°C и 160,93°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-140°C составляла 3,39%.

[0235] Таблица 3

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	8,144	10,84814	100
2	10,511	8,40946	9,2
3	12,290	7,19601	46,5
4	13,996	6,32238	7,9
5	14,665	6,03564	6,4
6	15,607	5,67317	4,9
7	16,520	5,36188	4,2
8	18,883	4,69583	3,9
9	20,632	4,30140	21,9
10	21,699	4,09225	20,7
11	23,741	3,74475	2,6
12	24,743	3,59538	5,5
13	26,055	3,41725	5,4
14	27,035	3,29553	1,4

[0236] Пример 9. Получение кристаллической формы С трометаминовой соли соединения А

[0237] 50 мг образца кристаллической формы А трометаминовой соли соединения

взвешивали в 1 мл метил-трет-бутилового эфира с образованием суспензии, суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов и фильтровали, а осадок на фильтре собирали и высушивали в вакууме с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 4, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 4. Продукт обозначали как кристаллическую форму С трометаминовой соли. На термограмме DSC показано, что пиковое значение эндотермического пика составляло 158,9°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-150°C составляла 5,50%.

[0238] Таблица 4

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	6,551	13,48213	100,0
2	8,392	10,52791	12,1
3	9,269	9,53396	53,4
4	13,175	6,71450	58,2
5	14,802	5,98007	27,8
6	15,864	5,58188	20,8
7	16,906	5,24026	42,6
8	18,776	4,72233	39,7
9	20,430	4,34365	38,0
10	22,211	3,99915	12,8
11	22,922	3,87669	16,0
12	23,574	3,77095	10,6
13	25,496	3,49088	19,9
14	26,290	3,38714	9,9
15	26,770	3,32756	5,9
16	28,208	3,16109	4,7
17	29,846	2,99124	7,1
18	31,404	2,84630	5,2

[0239] **Пример 10. Получение кристаллической формы С трометаминовой соли соединения А**

[0240] 50 мг образца кристаллической формы А трометаминовой соли соединения взвешивали и добавляли в 1 мл метил-трет-бутилового эфира с образованием суспензии,

суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. и фильтровали, а осадок на фильтре собирали и высушивали в вакууме с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции, продукт представлял собой кристаллическую форму C трометаминовой соли.

[0241] Пример 11. Получение кристаллической формы D трометаминовой соли соединения A

[0242] Взвешивали 15 мг соединения A, добавляли 0,3 мл метанола, смесь перемешивали, добавляли 3,38 мг трометамин и проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 5, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 5. Продукт обозначали как кристаллическую форму D трометаминовой соли.

[0243] Таблица 5

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,281	16,72183	54,0
2	9,912	8,91689	35,8
3	10,292	8,58779	60,4
4	10,961	8,06570	29,8
5	11,613	7,61366	17,0
6	13,322	6,64067	100,0
7	15,351	5,76743	17,7
8	17,586	5,03916	7,6
9	18,283	4,84857	17,7
10	19,214	4,61564	18,0
11	19,890	4,46030	5,8
12	21,390	4,15078	58,6
13	22,215	3,99846	32,3
14	23,471	3,78721	8,4
15	23,979	3,70818	28,7
16	25,029	3,55493	21,1
17	25,846	3,44438	24,3

18	26,741	3,33110	7,4
19	27,232	3,27207	6,6
20	27,918	3,19320	11,2
21	29,536	3,02186	5,9
22	30,121	2,96451	13,0
23	30,550	2,92385	7,1
24	32,240	2,77436	0,7

[0244] Пример 12. Получение кристаллической формы D трометаминовой соли соединения А

[0245] 1,5 г соединения А взвешивали в 18 мл изопропанола, нагревали до 75°C, добавляли по каплям водный раствор трометамин (308 мг, растворенного в 0,77 мл воды), добавляли 6 мл изопропанола и 12 мл метанола, смесь перемешивали при 75°C в течение получаса с осаждением твердого вещества, медленно охлаждали, перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч., перемешивали на ледяной бане в течение получаса, а после фильтрования сердцевину осадка на фильтре собирали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции, продукт представлял собой кристаллическую форму D трометаминовой соли.

[0246] Пример 13. Получение кристаллической формы E трометаминовой соли соединения А

[0247] 60 мг соединения А взвешивали, добавляли 1 мл ацетонитрила и добавляли 15,7 мг твердого вещества, представляющего собой трометамин, смесь перемешивали и кристаллизовали и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 6, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 6. Продукт обозначали как кристаллическую форму E трометаминовой соли. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 127,83°C и 160,76°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-190°C составляла 2,13%.

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	6,821	12,94824	100,0
2	10,035	8,80744	12,2
3	12,653	6,99062	12,2
4	13,727	6,44565	24,0
5	14,787	5,98596	13,1
6	16,081	5,50705	11,2
7	16,648	5,32081	11,5
8	18,571	4,77389	9,9
9	19,451	4,56002	7,0
10	20,151	4,40308	11,1
11	20,736	4,28024	4,0
12	22,204	4,00035	10,8
13	25,386	3,50570	1,9
14	27,774	3,20945	5,8
15	29,941	2,98196	4,7

[0249] **Пример 14. Получение кристаллической формы F трометаминовой соли соединения А**

[0250] Образец кристаллической формы А трометаминовой соли соединения А помещали в 80°C/0% RH в течение 96 ч. или высушивали при 167°C. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 7, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 7. Продукт обозначали как кристаллическую форму F трометаминовой соли. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 159,88°C и 175,93°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-180°C составляла 2,91%.

[0251] Таблица 7

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	6,777	13,03260	15,1
2	7,674	11,51123	100,0
3	10,614	8,32815	27,1
4	11,594	7,62626	13,1

5	13,671	6,47190	5,5
6	14,408	6,14261	9,7
7	14,882	5,94792	18,4
8	16,400	5,40078	38,0
9	18,645	4,75531	69,7
10	20,849	4,25720	8,1
11	21,384	4,15185	7,6
12	21,731	4,08646	8,9
13	22,108	4,01748	8,0
14	23,021	3,86018	1,7
15	24,721	3,59845	7,3
16	26,169	3,40251	7,7
17	29,192	3,05676	7,9

[0252] Пример 15. Получение аморфной формы аминной соли соединения А

[0253] Взвешивали 15 мг соединения А, добавляли 0,3 мл ацетона, смесь перемешивали, добавляли 28 мкл 2 М водного раствора аммиака и проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования супернатант медленно выпаривали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме отсутствовали явные характеристические пики, и продукт представлял собой аморфную форму аминной соли.

[0254] Пример 16. Получение аморфной формы калиевой соли соединения А

[0255] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл смешанного раствора из тетрагидрофурана/трет-бутилдиметилового эфира (THF:MTBE = 1:2) с последующим добавлением 9,3 мкл 2 М водного раствора гидроксида калия и смесь превращали в пульпу при комнатной температуре, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме отсутствовали явные характеристические пики, и продукт представлял собой аморфную форму калиевой соли.

[0256] Пример 17. Получение кристаллической формы α калиевой соли соединения А

[0257] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл этилацетата с последующим добавлением 9,3 мкл 2 М водного раствора гидроксида калия и смесь превращали в пульпу при комнатной температуре, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму α калиевой соли, при этом XRPD-дифрактограмма являлась такой, как показано на фиг. 8, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 8. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 87,46°C, 159,28°C и 230,06°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-150°C составляла 5,17%.

[0258] Таблица 8

Номер пика	Значение 2 θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	9,564	9,23983	100,0
2	11,515	7,67827	65,3
3	14,683	6,02808	36,4
4	16,058	5,51498	26,4
5	17,033	5,20130	14,1
6	17,945	4,93920	4,7
7	18,859	4,70181	17,9
8	19,607	4,52406	59,2
9	20,391	4,35171	40,2
10	21,064	4,21428	11,3
11	22,592	3,93261	28,9
12	23,320	3,81134	16,1
13	24,449	3,63787	12,9
14	25,176	3,53444	19,8
15	25,933	3,43297	13,6
16	27,080	3,29008	12,7
17	27,708	3,21692	13,3

[0259] **Пример 18. Получение кристаллической формы α калиевой соли соединения А**

[0260] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл метил-трет-бутилового

эфира с последующим добавлением 9,3 мкл 2 М водного раствора гидроксида калия и смесь превращали в пульпу при комнатной температуре, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму α калиевой соли.

[0261] Пример 19. Получение аморфной формы аргининовой соли соединения А

[0262] Взвешивали 15 мг соединения А, добавляли 0,3 мл метанола, смесь перемешивали, добавляли 9,72 мг аргинина, проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования супернатант медленно выпаривали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме отсутствовали явные характеристические пики, и продукт представлял собой аморфную форму аргининовой соли.

[0263] Пример 20. Получение аморфной формы натриевой соли соединения А

[0264] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл метил-трет-бутилового эфира с последующим добавлением 9,3 мкл 2 М водного раствора гидроксида натрия и смесь превращали в пульпу при комнатной температуре, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме отсутствовали явные характеристические пики, и продукт представлял собой аморфную форму натриевой соли.

[0265] Пример 21. Получение кристаллической формы I натриевой соли соединения А

[0266] Взвешивали 15 мг соединения А, добавляли 0,3 мл метанола, добавляли 28 мкл 2 М водного раствора гидроксида натрия, смесь перемешивали и растворяли, проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской

дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 9, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 9. Продукт обозначали как кристаллическую форму I натриевой соли. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 77,63°C, 157,96°C, 181,45°C и 232,77°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-150°C составляла 3,05%.

[0267] Таблица 9

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,257	16,79552	100,0
2	5,806	15,20931	94,7
3	6,795	12,99734	57,6
4	10,106	8,74583	63,2
5	12,203	7,24689	54,3
6	20,693	4,28891	59,0

[0268] **Пример 22. Получение кристаллической формы I натриевой соли соединения A**

[0269] Взвешивали 10 мг соединения A, добавляли 200 мкл этилацетата с последующим добавлением 9,3 мкл 2 М водного раствора гидроксида натрия; и если оно не растворялось до прозрачности, то смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму I натриевой соли.

[0270] **Пример 23. Получение кристаллической формы II натриевой соли соединения A**

[0271] Взвешивали 15 мг соединения A, добавляли 0,3 мл ацетона, добавляли 28 мкл 2 М водного раствора гидроксида натрия, смесь перемешивали и растворяли, проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с

помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 10, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 10. Продукт обозначали как кристаллическую форму II натриевой соли. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 118,67°C и 235,34°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-150°C составляла 2,85%.

[0272] Таблица 10

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,574	15,84162	65,2
2	9,754	9,06033	100,0
3	11,731	7,53794	85,6
4	14,856	5,95832	12,4
5	16,091	5,50357	12,0
6	19,730	4,49609	82,6
7	22,670	3,91923	5,7

[0273] Пример 24. Получение кристаллической формы II натриевой соли соединения А

[0274] Взвешивали 15 мг соединения А и добавляли 0,3 мл ацетонитрила; и если оно не растворялось после перемешивания, то для растворения добавляли 14 мкл 2 М водного раствора гидроксида натрия, проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму II натриевой соли.

[0275] Пример 25. Получение аморфной формы меглюминовой соли соединения А

[0276] Взвешивали 15 мг соединения А, добавляли 0,3 мл метанола, смесь перемешивали, добавляли 11,0 мг меглюмина, проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования супернатант медленно выпаривали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью

порошковой рентгеновской дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме отсутствовали явные характеристические пики, и продукт представлял собой аморфную форму меглюминовой соли.

[0277] Пример 26. Получение кристаллической формы I меглюминовой соли соединения А

[0278] Взвешивали 15 мг соединения А, добавляли 0,3 мл ацетонитрила, смесь перемешивали, добавляли 5,5 мг меглюмина, проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования супернатант медленно выпаривали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 11, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 11. Продукт обозначали как кристаллическую форму I меглюминовой соли. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 60,00°C и 104,48°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-110°C составляла 0,18%.

[0279] Таблица 11

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,498	16,06202	100,0
2	8,314	10,62603	6,1
3	8,901	9,92698	11,4
4	11,013	8,02776	23,2
5	11,891	7,43643	6,3
6	12,810	6,90505	7,4
7	14,626	6,05172	22,3
8	15,683	5,64601	6,7
9	15,931	5,55878	9,0
10	17,942	4,93981	20,1
11	18,748	4,72941	4,5
12	19,454	4,55917	12,9
13	20,393	4,35126	9,6
14	21,419	4,14519	8,3

15	22,234	3,99506	7,5
16	22,668	3,91953	13,7
17	23,391	3,79994	8,0
18	23,936	3,71469	2,8
19	24,739	3,59590	7,5
20	25,696	3,46406	11,9
21	26,682	3,33824	4,7
22	33,209	2,69554	7,0

[0280] Пример 27. Получение аморфной формы этаноламиновой соли соединения А

[0281] Взвешивали 15 мг соединения А, добавляли 0,3 мл метанола, смесь перемешивали, добавляли 28 мкл 2 М водного раствора этаноламина и проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования супернатант медленно выпаривали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме отсутствовали явные характеристические пики, и продукт представлял собой аморфную форму этаноламиновой соли.

[0282] Пример 28. Получение кристаллической формы I п-толуолсульфонатной соли соединения А

[0283] Взвешивали 15 мг соединения А и добавляли 0,3 мл ацетонитрила; и если оно не растворялось после перемешивания, то для растворения добавляли 9,61 мг п-толуолсульфоновой кислоты, проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования и высушивания получали твердое вещество. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 12, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 12. Продукт обозначали как кристаллическую форму I п-толуолсульфонатной соли. На термограмме DSC показано, что пиковое значение эндотермического пика составляло 191,14°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-150°C составляла 0,93%.

[0284] Таблица 12

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	$d[\text{Å}]$	Относительная интенсивность (%)
1	5,453	16,19243	97,8
2	5,884	15,00779	66,0
3	8,063	10,95652	67,8
4	12,925	6,84366	61,8
5	13,825	6,40024	41,8
6	15,399	5,74960	45,5
7	16,071	5,51041	59,5
8	16,560	5,34900	39,4
9	17,066	5,19150	25,2
10	18,231	4,86231	47,5
11	19,778	4,48533	100,0
12	20,861	4,25472	33,0
13	21,917	4,05212	54,6
14	23,898	3,72055	31,2
15	24,467	3,63525	12,8
16	26,744	3,33064	36,5
17	28,136	3,16898	22,4

[0285] Пример 29. Получение кристаллической формы I тартратной соли соединения А

[0286] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 200 мкл этанола; и если оно не растворялось до прозрачности, то дополнительно добавляли 9,3 мкл 2 М водного раствора L-винной кислоты и смесь перемешивали, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 13, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 13. Продукт обозначали как кристаллическую форму I тартратной соли. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 115,94°C и 138,28°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-110°C составляла 2,60%.

[0287] Таблица 13

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	$d[\text{Å}]$	Относительная интенсивность (%)
------------	------------------------------------	---------------	---------------------------------

1	9,342	9,45908	12,3
2	10,132	8,72312	12,8
3	10,858	8,14155	13,7
4	11,272	7,84361	15,1
5	12,810	6,90483	44,8
6	14,448	6,12567	29,5
7	15,604	5,67430	28,0
8	18,824	4,71037	100,0
9	20,410	4,34785	29,1
10	21,890	4,05711	36,9
11	24,472	3,63456	39,4
12	27,880	3,19747	15,9

[0288] Пример 30. Получение кристаллической формы I тартратной соли соединения А

[0289] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл этилацетата с последующим добавлением 9,3 мкл 2 М водного раствора L-винной кислоты и смесь перемешивали, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму I тартратной соли.

[0290] Пример 31. Получение кристаллической формы I тартратной соли соединения А

[0291] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл метил-трет-бутилового эфира с последующим добавлением 9,3 мкл 2 М водного раствора L-винной кислоты и смесь перемешивали, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму I тартратной соли.

[0292] Пример 32. Получение аморфной формы сульфатной соли соединения А

[0293] Взвешивали 15 мг соединения А, добавляли 0,3 мл ацетонитрила, смесь перемешивали, добавляли 28 мкл 2 М серной кислоты, проводили 3 цикла нагревания и охлаждения от 50°C до 5°C при 0,8 К/мин. и после центрифугирования супернатант медленно выпаривали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью

порошковой рентгеновской дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме отсутствовали явные характеристические пики, и продукт представлял собой аморфную форму сульфатной соли.

[0294] Пример 33. Получение кристаллической формы α малатной соли соединения А

[0295] Взвешивали 10 мг соединения А и добавляли 200 мкл этилацетата; и если оно не растворялось до прозрачности, то дополнительно добавляли 9,3 мкл 2 М водного раствора L-яблочной кислоты и смесь перемешивали, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 14, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 15. Продукт обозначали как кристаллическую форму α малатной соли. На термограмме DSC показано, что пиковые значения эндотермических пиков составляли 56,15°C, 98,97°C и 126,79°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-130°C составляла 1,75%.

[0296] Таблица 14

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	$d[\text{Å}]$	Относительная интенсивность (%)
1	9,364	9,43652	10,9
2	10,050	8,79438	48,7
3	10,818	8,17138	36,2
4	11,213	7,88494	38,3
5	12,871	6,87232	27,2
6	13,774	6,42394	17,4
7	14,508	6,10037	46,1
8	15,693	5,64245	46,3
9	17,760	4,99004	11,9
10	18,924	4,68576	100,0
11	20,240	4,38383	53,9
12	21,829	4,06820	39,9
13	24,396	3,64574	18,5
14	25,100	3,54504	4,8
15	26,200	3,39860	12,3

16	27,936	3,19122	12,1
17	28,188	3,16326	10,4
18	30,508	2,92776	4,8
19	30,983	2,88400	5,6

[0297] Пример 34. Получение кристаллической формы α малатной соли соединения А

[0298] Взвешивали 10 мг соединения А, добавляли 200 мкл МТВЕ с последующим добавлением 9,3 мкл 2 М водного раствора L-яблочной кислоты и смесь перемешивали, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции продукт представлял собой кристаллическую форму α малатной соли.

[0299] Пример 35. Получение кристаллической формы I гидрохлоридной соли соединения А

[0300] 100 мг соединения А взвешивали, добавляли 1545 мкл 0,12 М водного раствора хлористоводородной кислоты и суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, центрифугировали и высушивали с получением твердого вещества. После обнаружения с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD-дифрактограмма была показана на фиг. 15, и положения характеристических пиков на ней являлись такими, как показано в таблице 15. Продукт обозначали как кристаллическую форму I гидрохлоридной соли. На термограмме DSC показано, что пиковое значение эндотермического пика составляло 163,16°C. На термограмме TGA показано, что потеря веса при 30-170°C составляла 2,50%.

[0301] Таблица 15

Номер пика	Значение 2θ [° или градусы]	d[Å]	Относительная интенсивность (%)
1	9,939	8,89213	72,0
2	12,267	7,20959	16,9
3	13,123	6,74112	32,2
4	13,649	6,48262	33,9

5	14,333	6,17479	74,2
6	14,933	5,92798	93,6
7	16,616	5,33109	30,7
8	17,523	5,05706	90,9
9	18,480	4,79725	100,0
10	19,378	4,57689	39,7
11	20,134	4,40665	60,8
12	20,988	4,22925	34,1
13	22,377	3,96978	24,6
14	23,002	3,86339	30,5
15	24,477	3,63378	29,8
16	25,322	3,51441	30,5
17	26,399	3,37349	58,0
18	26,970	3,30335	47,7
19	27,609	3,22828	17,3
20	30,822	2,89865	23,3
21	32,119	2,78450	6,4
22	33,760	2,65286	17,7
23	25,541	2,52388	7,1

[0302] Тестовый пример 2. Исследование гигроскопичности кристаллических форм солей соединения А

[0303] Surface Measurement Systems intrinsic DVS использовали при 25°C. Значения наблюдаемой влажности находились в диапазоне от 0% до 95%. Размер шага составлял 10%. Критерием является то, что изменение массы dM/dT на каждом шаге составляло менее 0,002%. ТМАХ составляло 360 мин. Проводили два цикла.

[0304] Таблица 16

Образец, подлежащий тестированию	от 0,0% RH до 80,0% RH	Кристаллическая форма
Кристаллическая форма А трометаминовой соли	5,02%	Без изменений
Кристаллическая форма D трометаминовой соли	2,45%	Без изменений
Кристаллическая форма E трометаминовой соли	7,27%	Без изменений
Кристаллическая форма I тартратной соли	1,44%	Без изменений
Кристаллическая форма α малатной соли	2,45%	Без изменений

[0305] Тестовый пример 3. Исследование стабильности кристаллических форм солей соединения А

[0306] Образец солевого типа соединения А размещали на открытом пространстве и распределяли, а стабильность образца исследовали в условиях освещения (4500 люкс), высокой температуры (40°C и 60°C) и высокой влажности (75% RH и 92,5% RH) соответственно. Период отбора образцов и исследования составлял 30 дней.

[0307] Таблица 17. Данные о стабильности кристаллической формы А трометаминовой соли

Условие	Время (дни)	Чистота (%)	Кристаллическая форма
Исходные условия	0	99,5	Кристаллическая форма А трометаминовой соли
Освещение (4500 люкс)	7	98,9	Без изменений
	14	97,6	Без изменений
	30	90,8	Без изменений
40°C	7	96,1	Без изменений
	14	91,7	Без изменений
	30	87,4	Без изменений
60°C	7	93,5	Без изменений
	14	88,6	Без изменений
75% RH	7	99,4	Без изменений
	14	99,4	Без изменений
	30	99,3	Без изменений
92,5% RH	7	99,3	Без изменений
	14	99,0	Без изменений
	30	98,6	Без изменений

[0308] Таблица 18. Данные о стабильности кристаллической формы D трометаминовой соли

Условие	Время (дни)	Чистота (%)	Кристаллическая форма
Исходные условия	0	99,7	Кристаллическая форма D трометаминовой соли

Освещение (4500 люкс)	7	99,6	Без изменений
	14	99,6	Без изменений
	30	99,6	Без изменений
40°C	7	99,5	Без изменений
	14	99,3	Без изменений
	30	99,3	Без изменений
60°C	7	99,4	Без изменений
	14	99,1	Без изменений
	30	99,0	Без изменений
75% RH	7	99,7	Без изменений
	14	99,6	Без изменений
	30	99,6	Без изменений
92,5% RH	7	99,5	Без изменений
	14	99,4	Без изменений
	30	99,0	Без изменений

[0309] Таблица 19. Данные о стабильности кристаллической формы E трометаминовой соли

Условие	Время (дни)	Чистота (%)	Кристаллическая форма
Исходные условия	0	98,3	Кристаллическая форма E тротметаминовой соли
Освещение (4500 люкс)	7	98,1	Без изменений
	14	97,9	Без изменений
	30	95,5	Без изменений
40°C	7	96,0	Без изменений
	14	93,6	Без изменений
	30	85,0	Без изменений
60°C	7	94,8	Без изменений
	30	81,8	Аморфная форма
75% RH	7	98,3	Без изменений
	14	98,4	Без изменений
	30	98,3	Без изменений
92,5% RH	7	98,2	Без изменений
	14	98,2	Без изменений
	30	98,1	Аморфная форма

[0310] Таблица 20. Данные о стабильности кристаллической формы I гидрохлоридной соли

Условие	Время	Чистота	Кристаллическая
---------	-------	---------	-----------------

	(дни)	(%)	форма
Исходные условия	0	98,0	Кристаллическая форма I гидрохлоридной соли
Освещение (4500 люкс)	5	97,9	Без изменений
	10	98,1	Без изменений
	30	98,0	Без изменений
40°C	5	98,0	Без изменений
	10	98,1	Без изменений
	30	97,8	Без изменений
60°C	5	97,6	Без изменений
	10	97,7	Без изменений
	30	97,7	Без изменений
75% RH	5	98,1	Без изменений
	10	98,0	Без изменений
	30	98,1	Без изменений
92,5% RH	5	98,1	Без изменений
	10	97,4	Без изменений
	30	96,9	Без изменений

[0311] Таблица 21. Данные о стабильности кристаллической формы α малатной соли

Условие	Время (дни)	Чистота (%)	Кристаллическая форма
Исходные условия	0	99,0	Кристаллическая форма α малатной соли
Освещение (4500 люкс)	5	98,9	Без изменений
	10	98,8	Без изменений
	30	98,7	Без изменений
40°C	5	98,7	Без изменений
	10	98,6	Без изменений
	30	97,2	Без изменений
60°C	5	97,9	Без изменений
	10	97,7	Без изменений
	30	97,2	Без изменений
75% RH	5	98,9	Без изменений
	10	98,9	Без изменений
	30	98,7	Без изменений
92,5% RH	5	99,0	Без изменений
	10	98,9	Без изменений
	30	98,8	Без изменений

[0312] Таблица 22. Данные о стабильности кристаллической формы I тартратной соли

Условие	Время (дни)	Чистота (%)	Кристаллическая форма
Исходные условия	0	98,8	Кристаллическая форма I тартратной соли
Освещение (4500 люкс)	5	98,7	Без изменений
	10	98,6	Без изменений
	30	98,3	Без изменений
40°C	5	98,4	Без изменений
	10	98,1	Без изменений
	30	97,6	Без изменений
60°C	5	97,9	Без изменений
	10	97,2	Без изменений
	30	96,4	Без изменений
75% RH	5	98,6	Без изменений
	10	98,6	Без изменений
	30	98,4	Без изменений
92,5% RH	5	98,7	Без изменений
	10	98,6	Без изменений
	30	98,3	Без изменений

[0313] Вывод. Кристаллическая форма D трометаминовой соли, кристаллическая форма I гидрохлоридной соли, кристаллическая форма α малатной соли и кристаллическая форма I тартратной соли характеризовались надлежащей физической и химической стабильностью после выдерживания в течение 30 дней в условиях воздействия факторов; кроме того, кристаллическая форма A трометаминовой соли характеризовалась стабильными физическими свойствами, кристаллическая форма E трометаминовой соли характеризовалась немного низкой физической стабильностью в условиях высокой температуры и высокой влажности, а кристаллические формы A и E трометаминовой соли характеризовались немного низкой химической стабильностью в условиях высокой температуры, но все они могли отвечать основным требованиям стабильности более позднего состава.

[0314] Тестовый пример 4. Стабильность кристаллических форм солей соединения A в условиях длительного хранения/методом "ускоренного старения"

[0315] Образец солевого типа был запечатан в пакет из алюминиевой фольги и помещен

в условия 25°C/60% RH и 40°C/75% RH соответственно для исследования стабильности.

[0316] Таблица 23

	Условие размещения	Чистота (%)				Кристаллическая форма
		Исходные условия	1 мес - яц	2 месяца - ца	3 месяца - ца	
Кристаллическая форма А трометаминовой соли						/
	25°C/60% RH	99,8	99,7	99,8	99,8	Без изменений
	40°C/75% RH		99,6	99,6	99,6	Без изменений
Кристаллическая форма D трометаминовой соли						/
	25°C/60% RH	99,7	99,7	/	99,7	Без изменений
	40°C/75% RH		99,5	/	99,1	Без изменений
Кристаллическая форма E трометаминовой соли						/
	25°C/60% RH	98,3	98,2	98,3	98,1	Без изменений
	40°C/75% RH		97,7	97,7	97,2	Без изменений
Кристаллическая форма I гидрохлоридной соли						/
	25°C/60% RH	98,0	98,1	97,9	/	Без изменений
	40°C/75% RH		97,8	97,8	/	Без изменений
Кристаллическая форма α малатной соли						/
	25°C/60% RH	99,0	98,8	/	98,7	Без изменений
	40°C/75		98,3	/	97,1	Без изменений

	% RH					
Кристаллическая форма I тартратной соли	Условие размещения	Чистота (%)				Кристаллическая форма
		Исходные условия	1 мес - яц	2 месяца - ца	3 месяца - ца	/
	25°C/60 % RH	98,8	98,4	/	98,2	Без изменений
	40°C/75 % RH		97,4	/	96,4	Без изменений

[0317] Вывод. Эксперименты в условиях длительного хранения/методом "ускоренного старения" продемонстрировали, что кристаллические формы А и D трометаминовой соли и кристаллическая форма I гидрохлоридной соли характеризовались надлежащей физической и химической стабильностью в условиях длительного хранения/методом "ускоренного старения", а кристаллическая форма Е трометаминовой соли и кристаллическая форма I тартратной соли характеризовались надлежащей физической и химической стабильностью в условиях длительного хранения.

Формула изобретения

Первоначально поданная
формула изобретения

1. Фармацевтически приемлемая соль 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 фармацевтически приемлемая соль выбрана из трометаминовой соли, аммониевой соли, калиевой соли, аргининовой соли, натриевой соли, меглюминовой соли, этаноламиновой соли, *p*-толуолсульфонатной соли, тартратной соли, сульфатной соли, малатной соли и гидрохлоридной соли.

2. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где химическое соотношение 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, и молекулы щелочи или молекулы кислоты составляет от 1:0,5 до 1:3, предпочтительно 1:0,5, 1:1, 1:2 или 1:3, наиболее предпочтительно 1:1 или 1:2.

3. Способ получения фармацевтически приемлемой соли по п. 1 или п. 2, при этом способ включает стадию образования соли между соединением, представляющим 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, и кислотой или стадию образования соли между соединением, представляющим 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, и щелочью.

4. Способ по п. 3, где растворитель, применяемый в реакции образования соли, выбран из по меньшей мере одного из метанола, 2-бутанона, этилацетата, 1,4-диоксана, метилизобутилкетона, метил-трет-бутилового эфира, дихлорметана, этанола, изопропанола, тетрагидрофурана, диметилсульфоксида, ацетона, ацетонитрила, толуола, изопрпилацетата и воды.

5. Кристаллическая форма А трометаминовой соли соединения, представляющего собой $2-((4-((S)-3-(4\text{-хлор-}2\text{-фторфенил})-2,3\text{-дигидробензо}[b][1,4]\text{диоксан-}5\text{-ил})\text{пиперидин-}1\text{-ил})\text{метил})-1-(((S)\text{-оксетан-}2\text{-ил})\text{метил})-1H\text{-бензо}[d]\text{имидазол-}6\text{-карбоновую кислоту}$, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , содержит характеристические пики при 6,850, 9,982, 13,789, 16,148 и 22,138; предпочтительно характеристические пики при 6,850, 9,982, 12,697, 13,789, 15,763, 16,148, 18,016, 19,016 и 22,138; более предпочтительно характеристические пики при 6,850, 8,051, 9,982, 12,697, 13,789, 14,704, 14,990, 15,763, 16,148, 18,016, 19,016, 20,109, 22,138, 25,712 и 27,909; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 2.

6. Кристаллическая форма В трометаминовой соли соединения, представляющего собой $2-((4-((S)-3-(4\text{-хлор-}2\text{-фторфенил})-2,3\text{-дигидробензо}[b][1,4]\text{диоксан-}5\text{-ил})\text{пиперидин-}1\text{-ил})\text{метил})-1-(((S)\text{-оксетан-}2\text{-ил})\text{метил})-1H\text{-бензо}[d]\text{имидазол-}6\text{-карбоновую кислоту}$, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , содержит характеристические пики при 8,144, 10,511, 12,290, 20,632 и 21,699; предпочтительно характеристические пики при 8,144, 10,511, 12,290, 13,996, 14,665, 20,632, 21,699 и 24,743; более предпочтительно характеристические пики при 8,144, 10,511, 12,290, 13,996, 14,665, 15,607, 16,520, 18,883, 20,632, 21,699, 23,741, 24,743, 26,055 и 27,035; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 3.

7. Кристаллическая форма С трометаминовой соли соединения, представляющего собой $2-((4-((S)-3-(4\text{-хлор-}2\text{-фторфенил})-2,3\text{-дигидробензо}[b][1,4]\text{диоксан-}5\text{-ил})\text{пиперидин-}1\text{-ил})\text{метил})-1-(((S)\text{-оксетан-}2\text{-ил})\text{метил})-1H\text{-бензо}[d]\text{имидазол-}6\text{-карбоновую кислоту}$, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , содержит характеристические пики при 6,551, 9,269, 13,175 и 16,906; предпочтительно характеристические пики при 6,551, 9,269, 13,175, 14,802, 15,864, 16,906, 18,776, 20,430 и 25,496; более предпочтительно

характеристические пики при 6,551, 8,392, 9,269, 13,175, 14,802, 15,864, 16,906, 18,776, 20,430, 22,211, 22,922, 23,574, 25,496 и 26,290; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 4.

8. Кристаллическая форма D трометаминовой соли соединения, представляющего собой $2-((4-((S)-3-(4\text{-хлор-}2\text{-фторфенил})-2,3\text{-дигидробензо}[b][1,4]\text{диоксан-}5\text{-ил})\text{пиперидин-}1\text{-ил})\text{метил})-1-(((S)\text{-оксетан-}2\text{-ил})\text{метил})-1H\text{-бензо}[d]\text{имидазол-}6\text{-карбоновую кислоту}$, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , содержит характеристические пики при 5,281, 10,292, 13,322 и 21,390; предпочтительно характеристические пики при 5,281, 9,912, 10,292, 10,961, 13,322, 21,390, 22,215, 23,979, 25,029 и 25,846; более предпочтительно характеристические пики при 5,281, 9,912, 10,292, 10,961, 11,613, 13,322, 15,351, 18,283, 19,214, 21,390, 22,215, 23,471, 23,979, 25,029, 25,846, 27,918 и 30,121; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 5.

9. Кристаллическая форма E трометаминовой соли соединения, представляющего собой $2-((4-((S)-3-(4\text{-хлор-}2\text{-фторфенил})-2,3\text{-дигидробензо}[b][1,4]\text{диоксан-}5\text{-ил})\text{пиперидин-}1\text{-ил})\text{метил})-1-(((S)\text{-оксетан-}2\text{-ил})\text{метил})-1H\text{-бензо}[d]\text{имидазол-}6\text{-карбоновую кислоту}$, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , содержит характеристические пики при 6,821, 10,035, 12,653, 13,727 и 14,787; предпочтительно характеристические пики при 6,821, 10,035, 12,653, 13,727, 14,787, 16,081, 16,648, 18,571, 20,151 и 22,204; более предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 6.

10. Кристаллическая форма F трометаминовой соли соединения, представляющего собой $2-((4-((S)-3-(4\text{-хлор-}2\text{-фторфенил})-2,3\text{-дигидробензо}[b][1,4]\text{диоксан-}5\text{-ил})\text{пиперидин-}1\text{-ил})\text{метил})-1-(((S)\text{-оксетан-}2\text{-ил})\text{метил})-1H\text{-бензо}[d]\text{имидазол-}6\text{-карбоновую кислоту}$, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с

использованием угла дифракции 2θ , содержит характеристические пики при 7,674, 10,614, 16,400 и 18,645; предпочтительно характеристические пики при 6,777, 7,674, 10,614, 11,594, 14,408, 14,882, 16,400 и 18,645; более предпочтительно характеристические пики при 6,777, 7,674, 10,614, 11,594, 13,671, 14,408, 14,882, 16,400, 18,645, 20,849, 21,384, 21,731, 22,108, 24,721, 26,169 и 29,192; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 7.

11. Способ получения кристаллической формы А, В, С, D или Е по любому из пп. 4-10, при этом способ включает: (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, трометамин и растворителя и растворение смеси посредством перемешивания или нагревания и (b) кристаллизацию.

12. Кристаллическая форма α калиевой соли 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 , содержит характеристические пики при 9,564, 11,515, 14,683, 19,607 и 20,391; предпочтительно характеристические пики при 9,564, 11,515, 14,683, 16,058, 18,859, 19,607, 20,391, 22,592, 23,320 и 25,176; более предпочтительно характеристические пики при 9,564, 11,515, 14,683, 16,058, 17,033, 18,859, 19,607, 20,391, 21,064, 22,592, 23,320, 24,449, 25,176, 25,933, 27,080 и 27,708; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 8.

13. Кристаллическая форма I натриевой соли 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 , содержит характеристические пики при 5,257, 5,806, 6,795, 10,106, 12,203 и 20,693; предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 9.

14. Кристаллическая форма II натриевой соли 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 , содержит характеристические пики при 9,754, 11,731 и 19,730; предпочтительно характеристические пики при 5,574, 9,754, 11,731, 14,856, 16,091, 19,730 и 22,670; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 10.

15. Кристаллическая форма I меглюминовой соли 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 , содержит характеристические пики при 5,498, 11,013, 14,626 и 17,942; предпочтительно характеристические пики при 5,498, 8,901, 11,013, 14,626, 17,942, 19,454, 22,668 и 25,696; более предпочтительно характеристические пики при 5,498, 8,314, 8,901, 11,013, 11,891, 12,810, 14,626, 15,683, 15,931, 17,942, 18,748, 19,454, 20,393, 21,419, 22,234, 22,668, 23,391, 24,739 и 25,696; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 11.

16. Кристаллическая форма I п-толуолсульфонатной соли 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 , содержит

характеристические пики при 5,453, 5,884, 8,063, 12,925, 16,071 и 19,778; предпочтительно характеристические пики при 5,453, 5,884, 8,063, 12,925, 13,825, 15,399, 16,071, 18,231, 19,778 и 21,917; более предпочтительно характеристические пики при 5,453, 5,884, 8,063, 12,925, 13,825, 15,399, 16,071, 16,560, 17,066, 18,231, 19,778, 20,861, 21,917, 23,898 и 26,744; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 12.

17. Кристаллическая форма I тартратной соли 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 , содержит характеристические пики при 12,810, 18,824, 21,890 и 24,472; предпочтительно характеристические пики при 12,810, 14,448, 15,604, 18,824, 20,410, 21,890 и 24,472; более предпочтительно характеристические пики при 9,342, 10,132, 10,858, 11,272, 12,810, 14,448, 15,604, 18,824, 20,410, 21,890, 24,472 и 27,880; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 13.

18. Кристаллическая форма α малатной соли 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 , содержит характеристические пики при 10,050, 14,508, 15,693, 18,924 и 20,240; предпочтительно характеристические пики при 10,050, 10,818, 11,213, 12,871, 14,508, 15,693, 18,924, 20,240, 21,829 и 24,396; более предпочтительно характеристические пики при 9,364, 10,050, 10,818, 11,213, 12,871, 13,774, 14,508, 15,693, 17,760, 18,924, 20,240, 21,829, 24,396, 26,200, 27,936 и 28,188; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 14.

19. Кристаллическая форма I гидрохлоридной соли 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 , содержит характеристические пики при 9,939, 14,333, 14,933, 17,523, 18,480 и 20,134; предпочтительно характеристические пики при 9,939, 13,123, 13,649, 14,333, 14,933, 16,616, 17,523, 18,480, 19,378, 20,134, 20,988, 26,399 и 26,970; более предпочтительно характеристические пики при 9,939, 12,267, 13,123, 13,649, 14,333, 14,933, 16,616, 17,523, 18,480, 19,378, 20,134, 20,988, 22,377, 23,002, 24,477, 25,322, 26,399, 26,970, 27,609, 30,822 и 33,760; наиболее предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма, выраженная с использованием угла дифракции 2θ , является такой, как показано на фиг. 15.

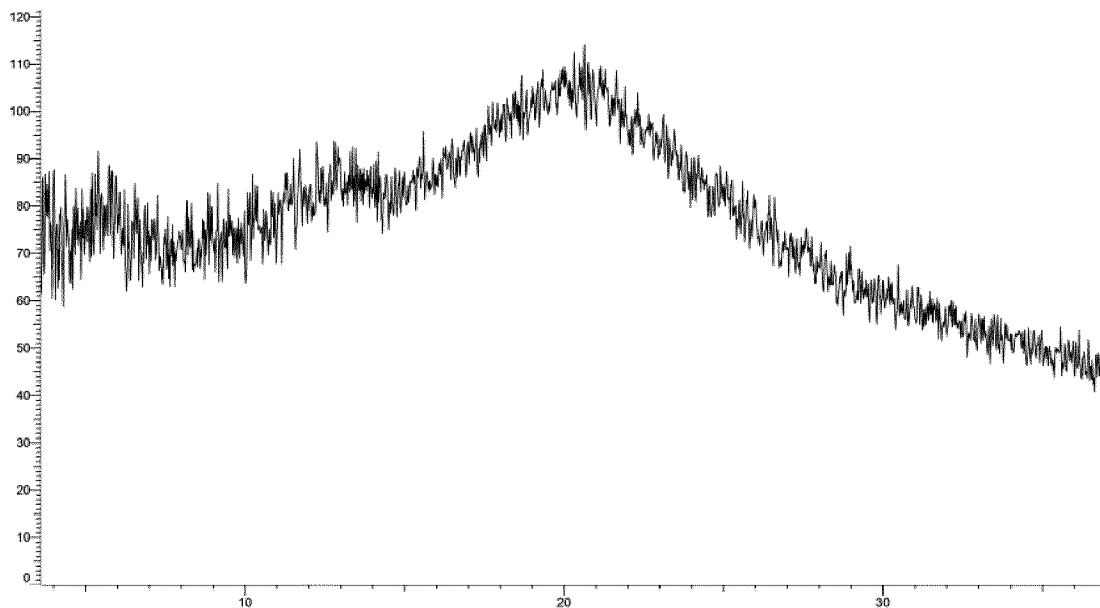
20. Кристаллическая форма по любому из пп. 5-19, где диапазон погрешности значения 2θ составляет $\pm 0,2$.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль по п. 1 или п. 2 или кристаллическую форму по любому из пп. 5-20 и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

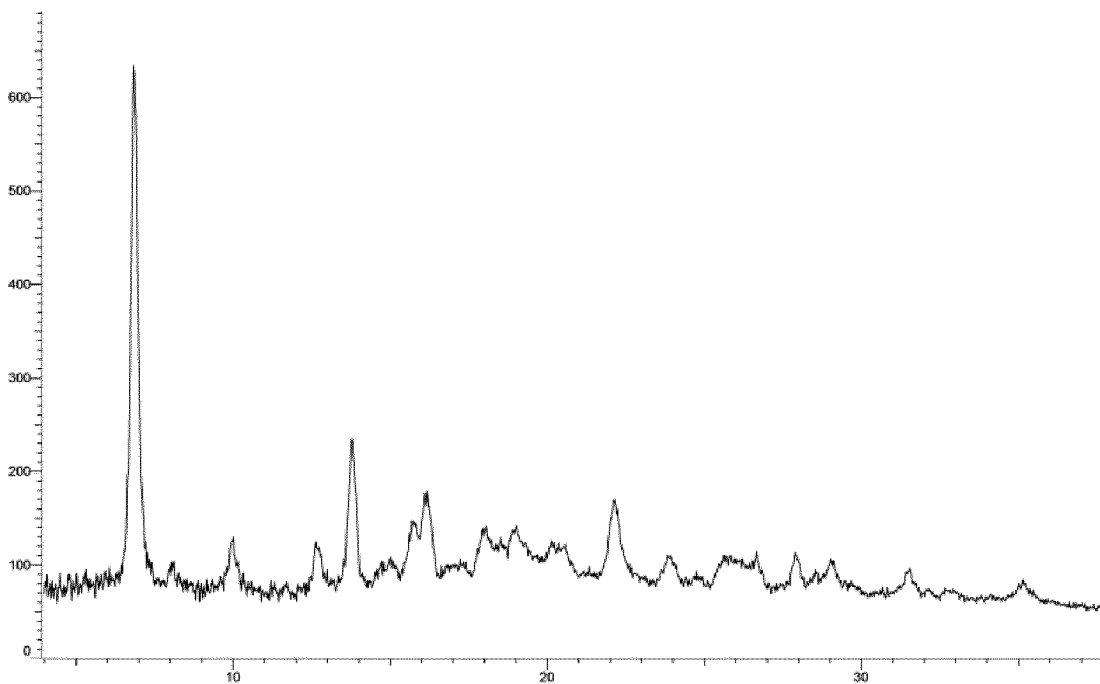
22. Способ получения фармацевтической композиции, при этом способ включает стадию смешивания кристаллической формы по любому из пп. 5-20 с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

23. Применение кристаллической формы по любому из пп. 5-20 или композиции по п. 21 при получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, связанного с рецептором GLP-1.

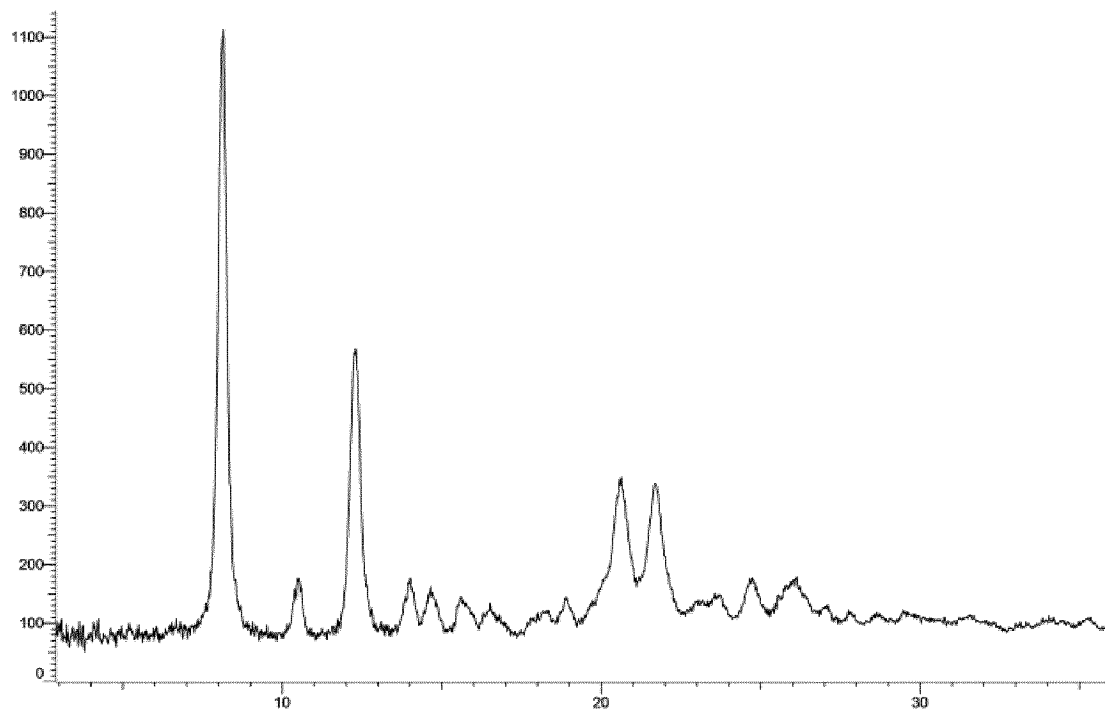
24. Применение кристаллической формы по любому из пп. 5-20 или композиции по п. 21 при получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения диабета.



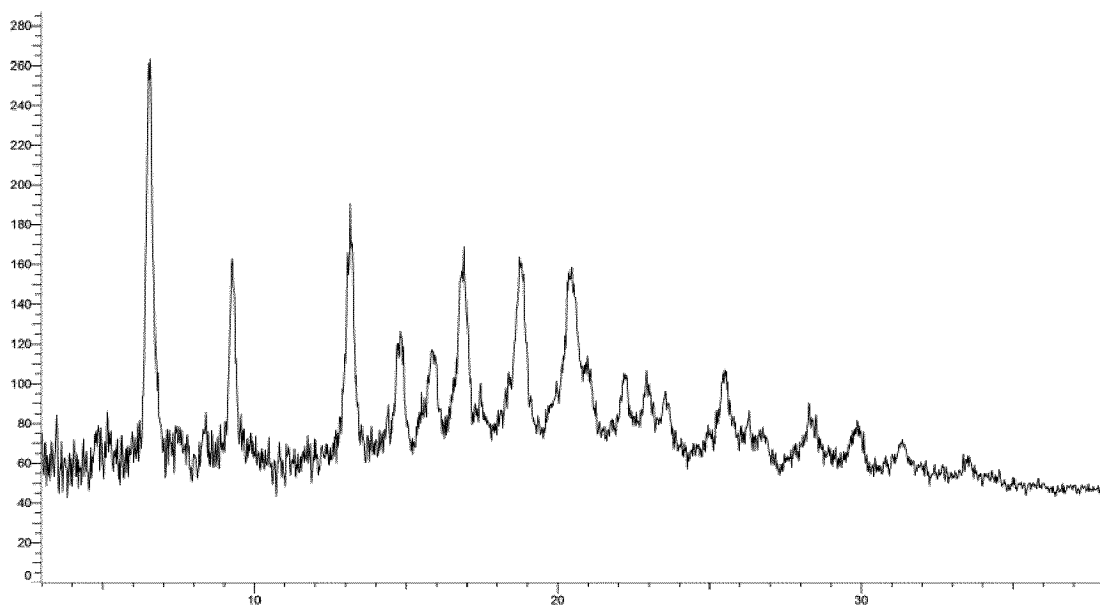
ФИГ. 1



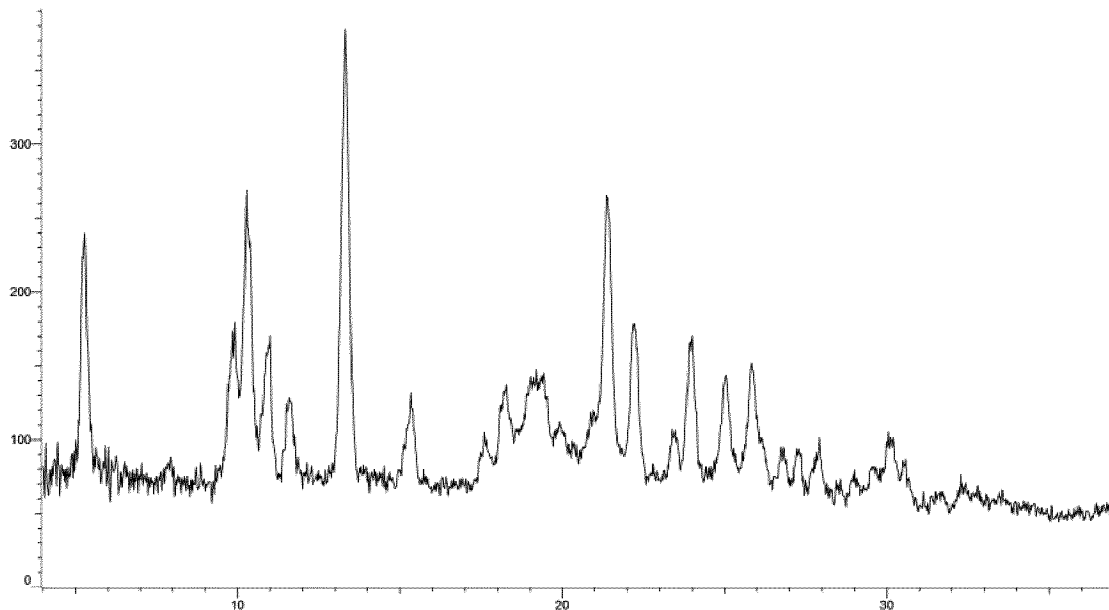
ФИГ. 2



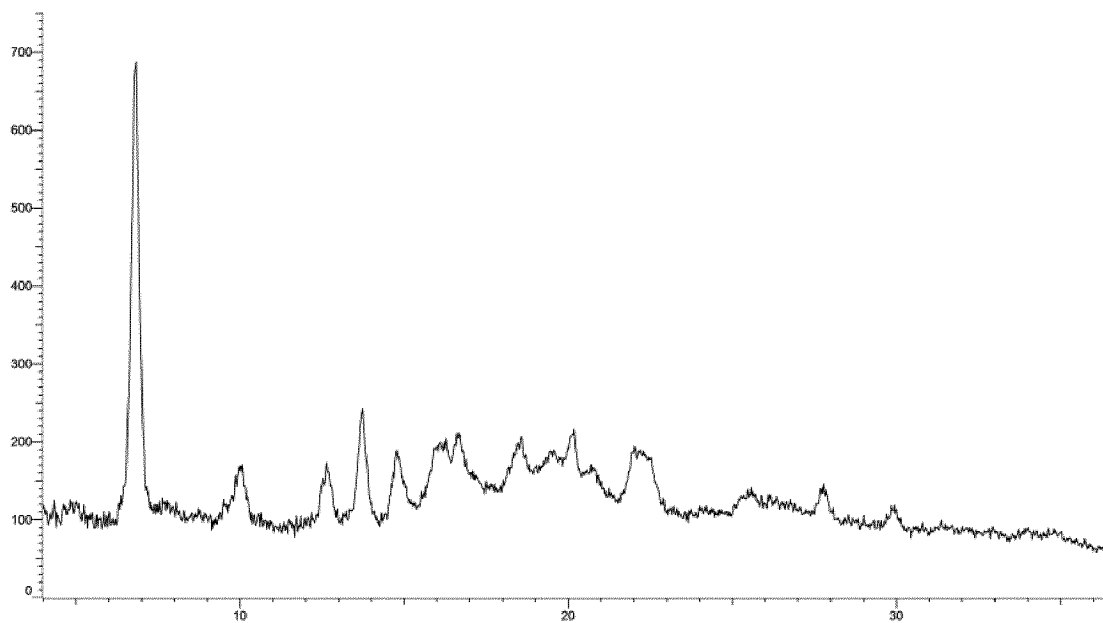
ФИГ. 3



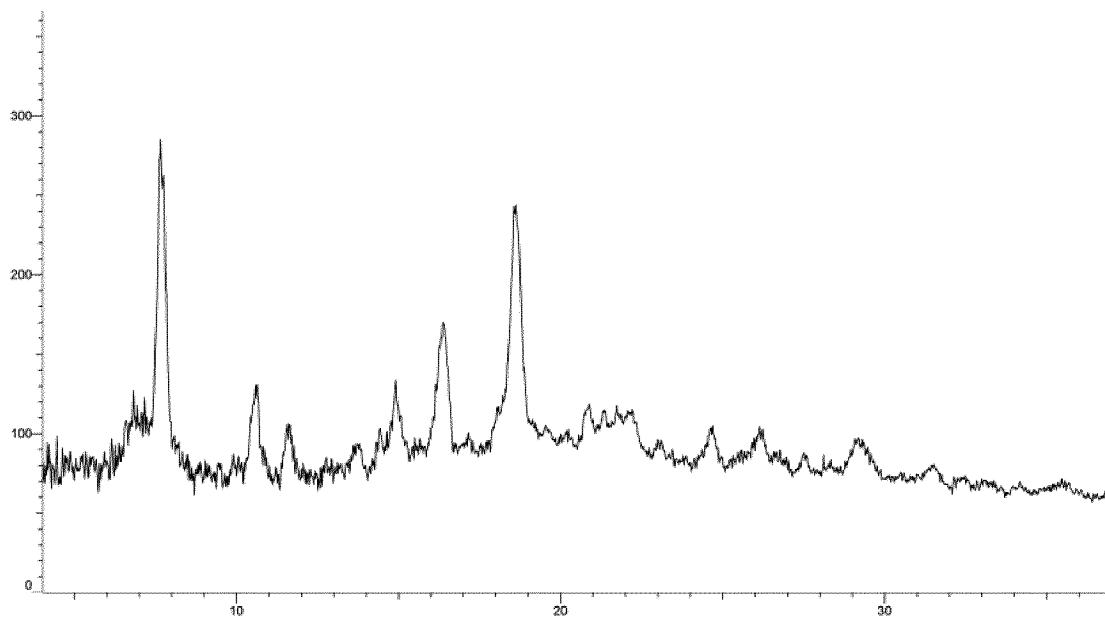
ФИГ. 4



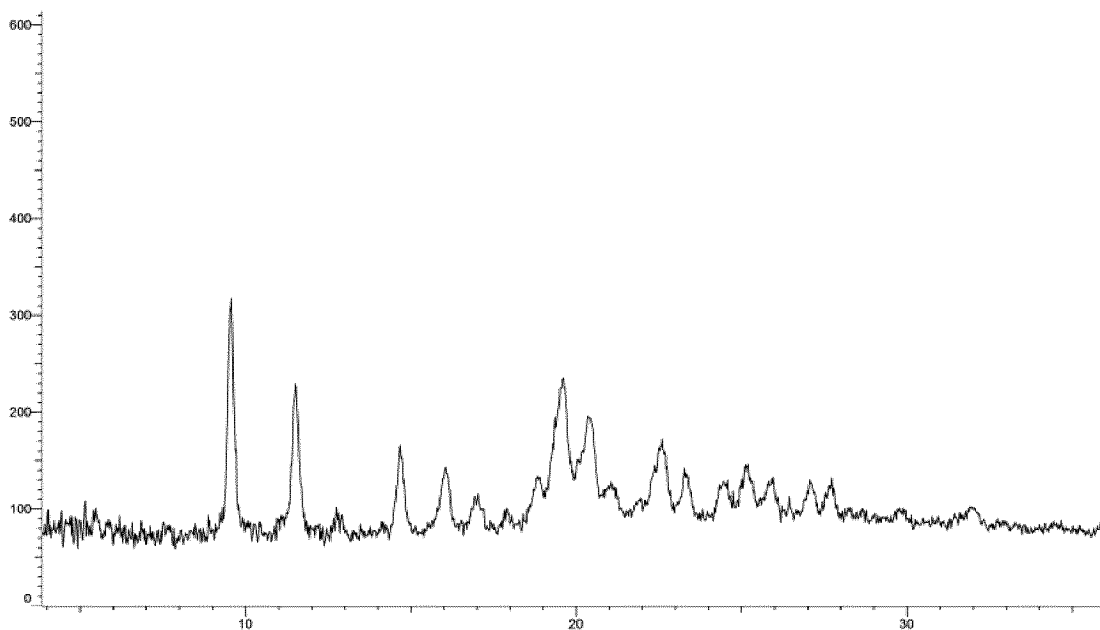
ФИГ. 5



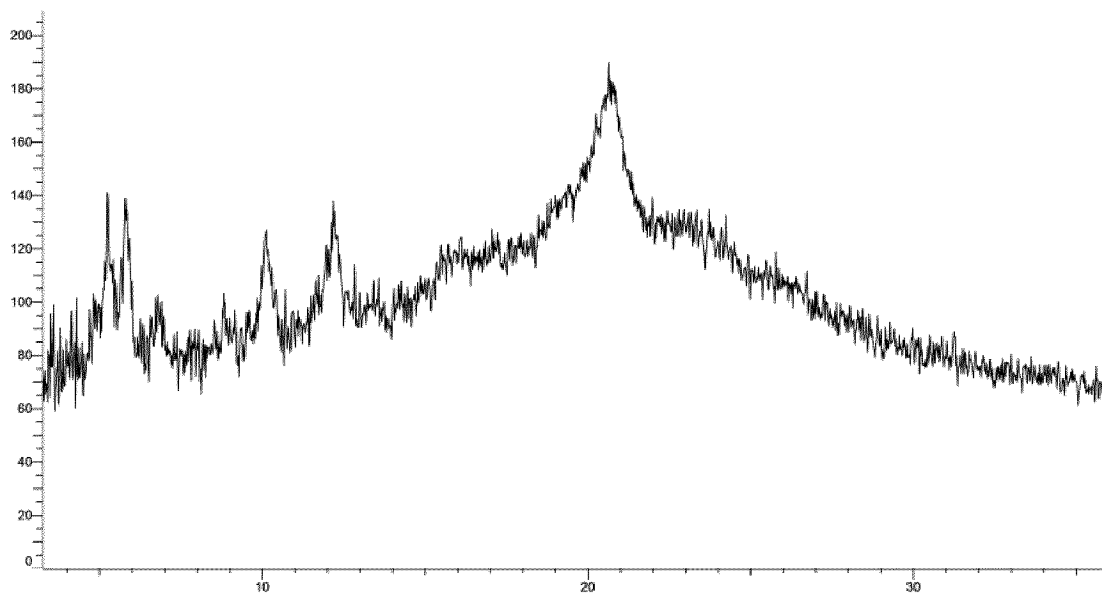
ФИГ. 6



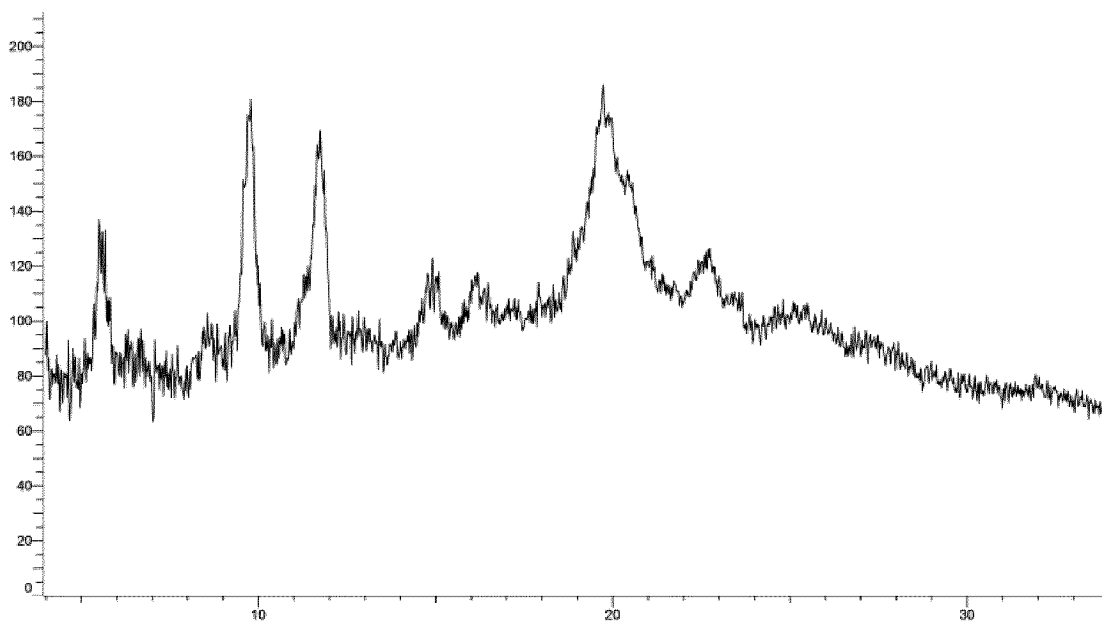
ФИГ. 7



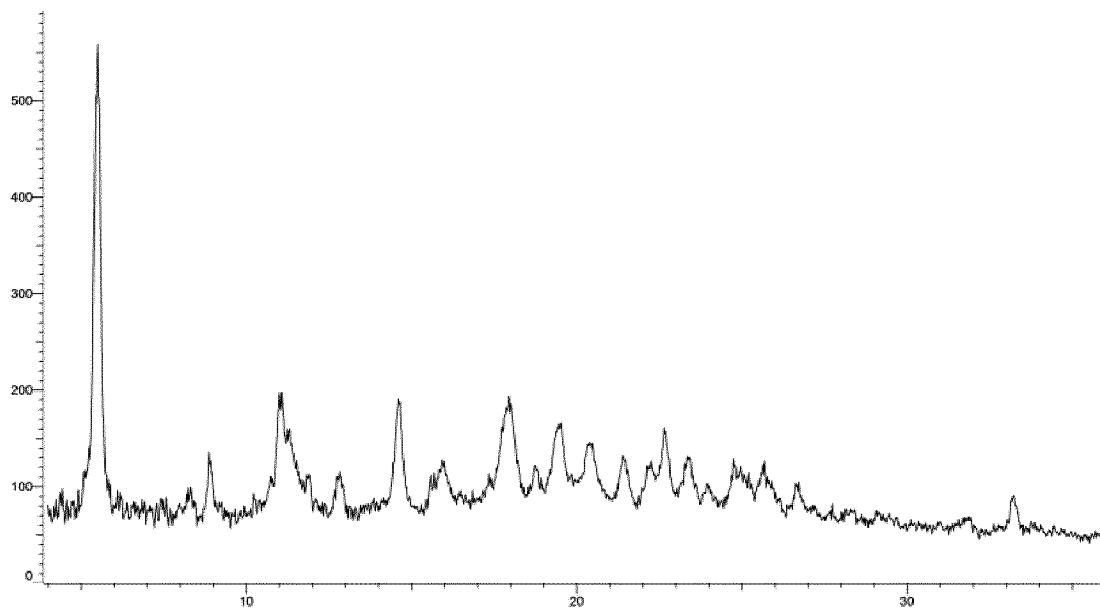
ФИГ. 8



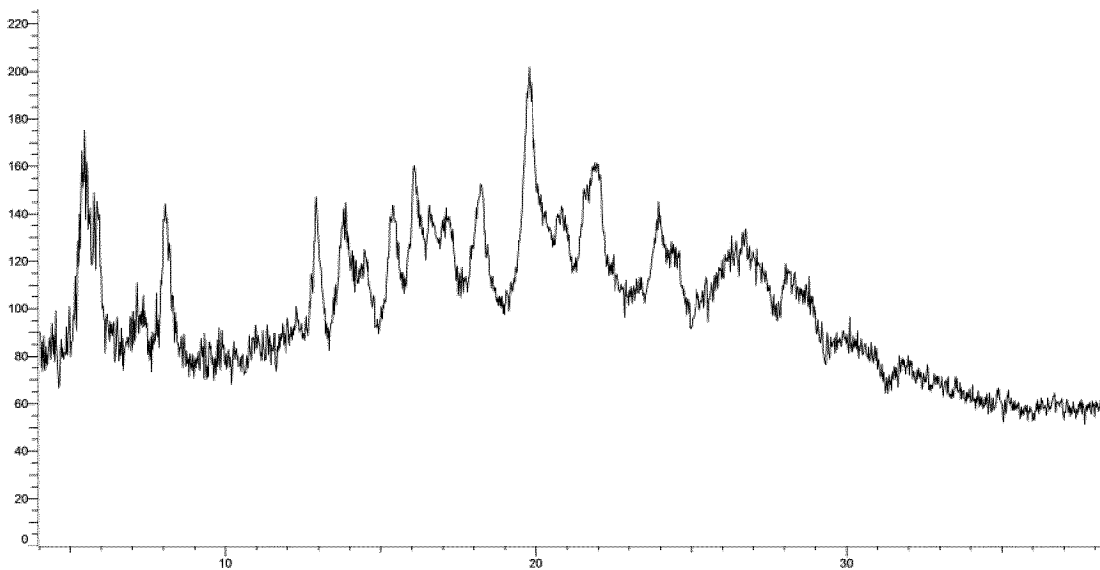
ФИГ. 9



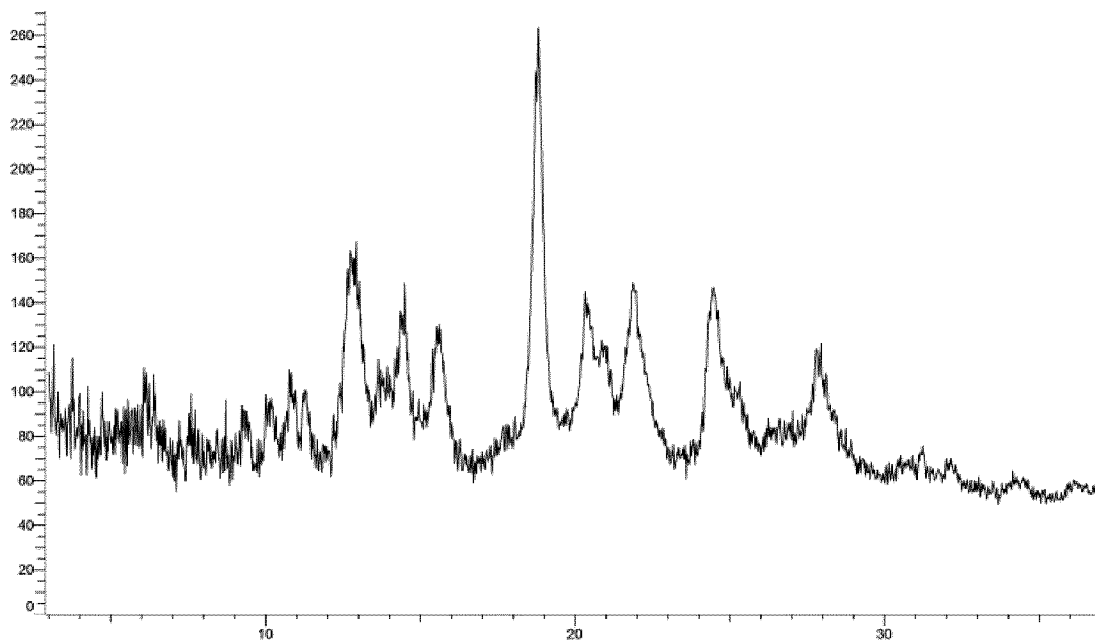
ФИГ. 10



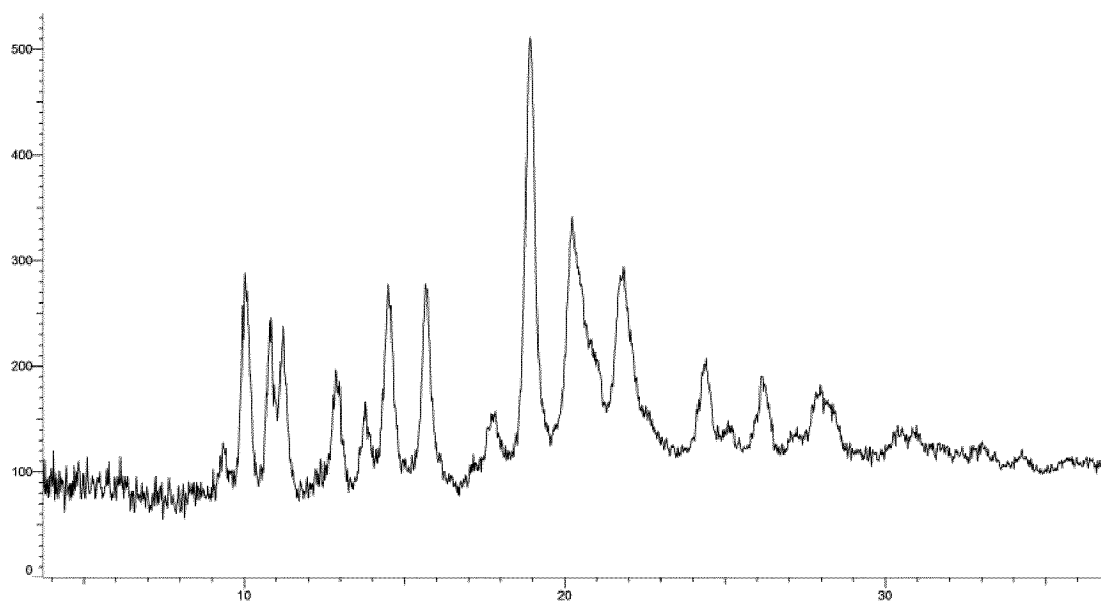
ФИГ. 11



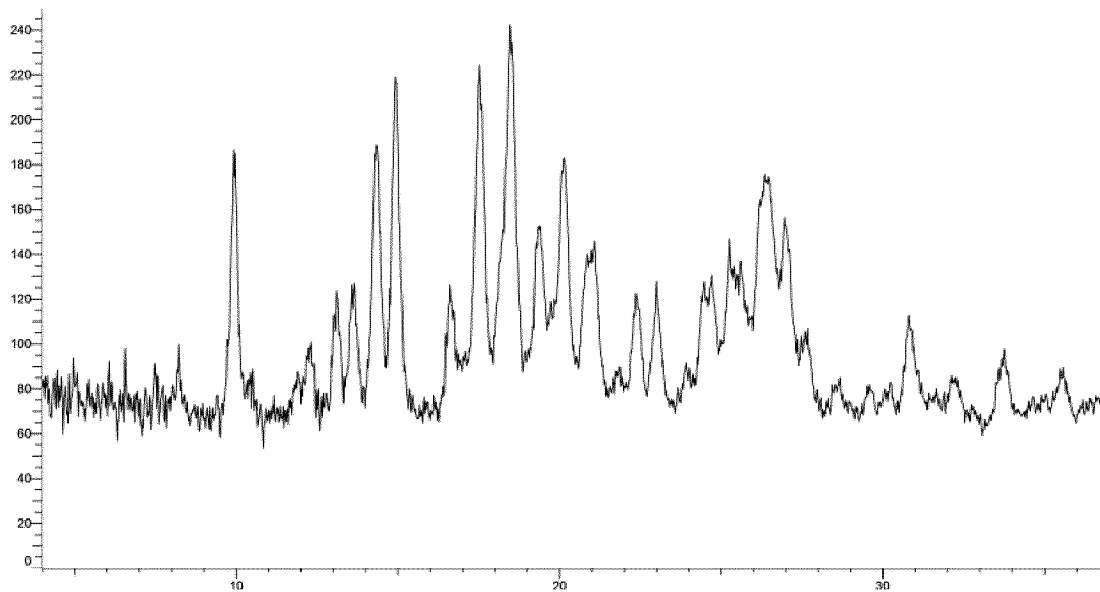
ФИГ. 12



ФИГ. 13



ФИГ. 14



ФИГ. 15