(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201990376 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.10.05

(51) Int. Cl. ***C07D 513/10*** (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФЫ АГОНИСТА МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА АЦЕТИЛХОЛИНА

(31) **16192494.9**
(32) **2016.10.05**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2017/075373**
(87) **WO 2018/065529 2018.04.12**

(71) Заявитель:
ЭнЭсСи ТЕРАПЬЮТИКС ГМБХ (AT)

(72) Изобретатель:
Фишер Абрахам, Бар-Нер Нира (IL), Виндиш Манфред (AT)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены новые кристаллические формы спиросоединения, которое действует как агонист мускаринового рецептора ацетилхолина. В частности, описаны выделенные кристаллические полиморфы (S)-2-этил-8-метил-1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она, которые обладают свойствами, предпочтительными для фармацевтического производства. Также предложены способы получения указанных кристаллических полиморфов и превращения их друг в друга, а также способы получения лекарственных средств, содержащих такие кристаллические полиморфы, которые являются подходящими для применения для лечения заболеваний и расстройств, которые отвечают на модуляцию мускаринового рецептора ацетилхолина.

201990376 A1

201990376 A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФЫ АГОНИСТА МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА АЦЕТИЛХОЛИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к кристаллическим полиморфам спиросоединения, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные полиморфы, и к их применению при лечении заболеваний, опосредованных ацетилхолином.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Дегенерация холинергических нейронов и холинергическая гипофункция являются патологиями, связанными с болезнью Альцгеймера (БА). Мускариновые рецепторы ацетилхолина (mAChR) (мускариновые ацетилхолиновые рецепторы) опосредуют индуцируемую ацетилхолином нейротрансмиссию; идентифицировано пять подтипов mAChR (M1-M5). Среди них, рецептор M1 широко экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и участвует во многих физиологических и патологических функциях мозга. Помимо этого считается, что рецептор M1 является важной терапевтической мишенью при БА и некоторых других нейродегенеративных заболеваниях; см., например, обзор Jiang et al., *Neurosci. Bull.* 30 (2014), 295-307. Ксаномелин, ортостерический агонист мускарина с умеренной селективностью в отношении M1 и M4, был одним из первых соединений, которые продемонстрировали улучшение при нарушениях поведения у пациентов с БА и эффективность при шизофрении. Между тем, предпринимаются попытки разработать другие соединения, которые демонстрируют улучшенную селективность в отношении рецептора M1; см., например, обзор в Melancon et al., *Drug Discovery Today* 18 (2013), 1185-1199. Тем не менее, во всех клинических исследованиях ксаномелин и другие родственные е агонисты мускарина продемонстрировали неприемлемый предел безопасности в отношении побочных холинергических эффектов, включая тошноту, желудочно-кишечные боли, диарею, диафорез (избыточное потоотделение), гиперсаливацию (избыточное слюноотделение), обмороки и брадикардию.

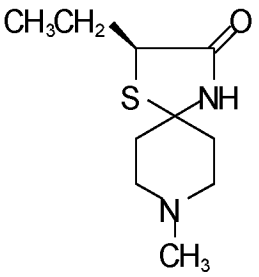
Таким образом, сохраняется потребность в соединениях, которые обладают способностью селективно модулировать активность рецептора M1, не имеют побочных эффектов, наблюдаемых при стимуляции других мускариновых рецепторов, безопасны и хорошо переносятся людьми, и которые можно получать в процессах лекарственных

средств, соответствующих современным требованиям надлежащей производственной практики (cGMP).

Настоящее изобретение решает эту проблему в соответствии с вариантами реализации, которые охарактеризованы в формуле изобретения и дополнительно описаны ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение в целом относится к новым кристаллическим формам (S)-2-этил-8-метил-1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она (Соединение А)



Соединение А

где указанный полиморф выбран из группы, состоящей из:

- *Формы I*, которая представляет собой моногидрат Соединения А, демонстрирующий дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), по существу такую же, как дифрактограмма, показанная на фиг. 1; кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу такие же, как кривые, показанные на фиг. 3А и 3В, соответственно; спектр твердотельного CP/MAS (метод кросс-поляризации и вращения под магическим углом) ^{13}C ЯМР по существу такой же, как и спектр, показанный на фиг. 9В; и ИК-Фурье спектр НПВО (ATR FT-IR) по существу такой же, как и спектр, показанный на фиг. 10А;

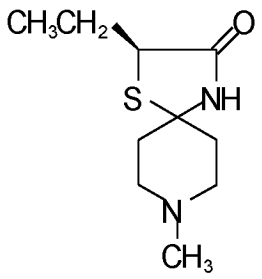
- *Формы II*, которая представляет собой безводную форму Соединения А, демонстрирующую дифрактограмму XRPD по существу такую же, как дифрактограмма, показанная на фиг. 6А и 6В, соответственно, кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу такие же, как кривые, показанные на фиг. 7А и 7В соответственно; кривая

термогравиметрического анализа (ТГА) по существу такая же, как кривая, показанная на фиг. 8A и 8B соответственно; спектр твердотельного CP/MAS ^{13}C ЯМР по существу такой же, как и спектр, показанный на фиг. 9A; и спектр ATR FT-IR по существу такой же, как спектр, показанный на фиг. 10A и 10B соответственно; и

- *Формы III*, которая представляет собой моногидрат Соединения A, демонстрирующий дифрактограмму XRPD по существу такая же, как и дифрактограмма, показанная на фиг. 2, кривые ДСК по существу такие же, как кривые, показанные на фиг. 4A и 4B; кривая ТГА по существу такая же, как и кривая, показанная на фиг. 5; и спектр твердотельного CP/MAS ^{13}C ЯМР по существу такой же, как и спектр, показанный на фиг. 9C.

Кристаллические полиморфы подходят для разнообразных фармацевтических приложений, например, для стимуляции мускаринового рецептора M1. Настоящее изобретение проиллюстрировано на Фигурах 1-16 и относится к индивидуальным аспектам, в частности, проиллюстрированным в Примерах, которые представляют существенные характеристики указанных кристаллических полиморфных форм рассматриваемого соединения A согласно настоящему изобретению.

Известно, что соединение A [(S)-2-этил-8-метил-1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-он], является селективным агонистом мускаринового рецептора M1, и оно описано в патентах США №№ 7439251 и 7049321 и в соответствующей международной заявке WO03/092580 как «AF267B» со следующей химической структурой:



Было показано, что AF267B увеличивает уровни αAPP, понижает уровни бета-амилоидов (Aβ) и снижает гиперфосфорилирование тау-белка, и блокирует индуцируемую Aβ нейротоксичность *in vitro* посредством опосредованной рецептором M1 модуляции киназ

(например, PKC, MAPK и GSK3β); см. для ознакомления, например, Fisher, *Curr. Alzheimer Res.* 4 (2007), 577-580 и Fisher, *J. Neurochem.* 120 (2012), 22-33. Было обнаружено, что AF267B улучшает пространственную память у мышей 3xTg-AD и уменьшает число патологий Aβ и тау-белка в гиппокампе и коре головного мозга [Caccamo et al., *Neuron.* 49 (2006), 671-682]. Ранее Соединение A (AF267B), приготовленное в виде лекарственного препарата под названием NGX-267, проходило клинические исследования Фазы II для лечения ксеростомии, а также клинические исследования Фазы I для лечения болезни Альцгеймера и когнитивных расстройств при шизофрении. В этом контексте, фактический способ получения AF267B/NGX-267, применяемого в клинических исследованиях, раскрыт не был, однако он, по всей видимости, отличается от способа лабораторного уровня, описанного примерах из международной заявки WO03/092580. Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты клинических испытаний в 2009 году, все клинические исследования этого препарата-кандидата были прекращены и больше не возобновлялись.

По результатам экспериментов, проведенных в соответствии с настоящим изобретением, неожиданно было обнаружено, что существует три различных кристаллических полиморфа Соединения A, два в виде моногидрата Соединения A в настоящем документе упоминаются как *Форма I* и *Форма III*, и одно безводное Соединение A в настоящем документе упоминается как *Форма II*. Указанные три кристаллические формы могут упоминаться как полиморфы. Каждый из трех полиморфов не является солью. Было обнаружено, что безводная *Форма II* и моногидратная *Форма III* Соединения A обладают по существу сходной активностью, описанной для NGX-267 («AF267B»). Поскольку данное соединение предполагается применять в виде терапевтически активного лекарственного средства, большой интерес будут представлять наиболее стабильные фармацевтически приемлемые формы моногидрата Соединения A.

Таким образом, предложены новые кристаллические формы, в частности, безводная *Форма II* и моногидратная *Форма III* Соединения A - [(S)-2-этил-8-метил-1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она], которые обладают свойствами, предпочтительными для фармацевтического производства. Также предложены способы получения указанных новых форм и превращения *Формы II* в кристаллическую *Форму I* или *Форму III*, и *Формы I* или *Формы III* в *Форму II*, а также способы получения лекарственных средств,

содержащих указанные новые кристаллические Формы, подходящие для применения при лечении заболеваний и расстройств (нарушений), которые поддаются лечению посредством модуляции мускаринового рецептора M1.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение включает кристаллические полиморфные формы Соединения A, которые характеризуются определенной дифрактограмой ретнгеновской порошковой дифракции. В одном из вариантов реализации кристаллические полиморфные формы по существу не содержат сольватов. В предпочтительном варианте реализации эти кристаллические полиморфные формы по существу не содержат воду, т.е. они являются по существу безводными. В другом варианте реализации указанные кристаллические полиморфные формы содержат сольваты. В предпочтительном варианте реализации указанные кристаллические полиморфные формы содержат фиксированное количество воды.

В одном из вариантов реализации, настоящее изобретение включает способы получения кристаллических полиморфных форм Соединения A, которые не содержат сольватов; в предпочтительном варианте реализации указанные кристаллические полиморфные формы не содержат воды (безводные).

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена кристаллическая полиморфная форма (*Форма II*) Соединения A, не содержащая растворитель и не содержащая воду, характеризующаяся следующими данными монокристаллической рентгенографии: P2(1) a=8,1416(13), (α=90°), b=7,9811(12) (β=90,761(2)°, c=17,878(3), (γ=90°), Å, T=173(1)K. В одном из вариантов реализации согласно настоящему изобретению указанная кристаллическая форма также характеризуется следующими данными: объем=1161,6 (3) Å 3, Z=4, F(000)=464, расчетная плотность, Dc=1,226 мг/м^3, коэффициент поглощения, μ=0,251 мм$^{-1}$.

В другом варианте реализации способ согласно настоящему изобретению обеспечивает полечение кристаллических полиморфных форм Соединения A, которые содержат сольваты; более предпочтительно такие кристаллические полиморфные формы содержат воду. В еще более предпочтительном варианте указанные кристаллические полиморфные формы представляют собой моногидраты Соединения A.

В еще одном варианте реализации настоящее изобретение включает способы, при помощи которых осуществляют превращение различных кристаллических полиморфов согласно настоящему изобретению друг в друга; более предпочтительно при помощи указанных способов осуществляют превращение друг в друга безводных и моногидратных кристаллических полиморфов согласно настоящему изобретению.

Более конкретно, как это упомянуто выше, в настоящем изобретении предложены три кристаллические полиморфные формы Соединения А: одна новая кристаллическая полиморфная форма безводного Соединения А, которая для удобства в данном документе будет обозначаться как *Форма II*; и две кристаллические полиморфные формы Соединения А, которые содержат одну молекулу воды на каждую молекулу Соединения А (*Форма I* и *Форма III*).

Кроме того, настоящее изобретение включает различные способы получения кристаллических *Форм I, II*, и *III* Соединения А.

В еще одном наборе вариантов реализации настоящее изобретение включает способы и композиции для получения и введения фармацевтических композиций, которые лечат у млекопитающих заболевания или состояния, отвечающие на стимуляцию мускаринового рецептора М1; причем указанные способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, количества соединения или смеси соединений, содержащих кристаллические полиморфные формы Соединения А (и/или его фармацевтически приемлемые соли) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, эффективного для стимуляции мускаринового рецептора М1. В предпочтительном варианте реализации указанные кристаллические полиморфные формы по существу не содержат воду. В более предпочтительном варианте реализации указанная кристаллическая форма представляет собой *Форму II* Соединения А. В другом предпочтительном варианте реализации кристаллические полиморфные формы содержат одну молекулу воды на каждую молекулу Соединения А и представляют собой *Форму III*.

Еще один вариант реализации включает фармацевтические композиции, содержащие кристаллические полиморфные формы Соединения А, раскрытые в настоящем документе, например, кристаллические полиморфные формы, у которых

дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции имеет по меньшей мере один пик при углах дифракции в 2θ, выбранных из группы, состоящей из 9,9°, 10,8° и 11,8° ± 0,2, и фармацевтически приемлемый для них носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции, рассматриваемые в настоящем документе, также содержат дополнительные формы Соединения А в кристаллической, сольватной или аморфной форме. В конкретном варианте реализации указанная дополнительная форма Соединения А представляет собой моногидратную форму. В другом конкретном варианте реализации указанные фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 70 масс.% указанной кристаллической полиморфной формы от общей массы Соединения А в композиции, предпочтительно 80 масс.%, 90 масс.%, 95 масс.% или 99 масс.% указанной кристаллической полиморфной формы.

Варианты реализации настоящего изобретения охарактеризованы в приведенных ниже пунктах, и они будут дополнительно подробно описаны посредством прилагаемых Фигур и Примеров.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1: На фиг. 1 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции для кристаллической *Формы I* Соединения А, кристаллизованной из этилацетата (А); и путем медленного испарения из воды (В).

Фиг. 2: На фиг. 2 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции для моногидратной кристаллической полиморфной формы Соединения А (*Форма III*).

Фиг. 3: На фиг. 3 показаны кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для моногидратной кристаллической полиморфной формы Соединения А (*Форма I*): кристаллизованной из этилацетата (А); и путем медленного испарения из воды (В). ДСК свидетельствует о наличии двух эндотермических пиков, одного примерно при 107 °С и другого примерно при 136,17 °С.

Фиг. 4: На фиг. 4 показаны кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для моногидратной кристаллической полиморфной формы Соединения А (*Форма III*); А), полученные при повторном растворении в воде. ДСК

свидетельствует о наличии двух эндотермических пиков, одного примерно при 77,10 °C и другого примерно при 134,87 °C; B) активный фармацевтический ингредиент (АФИ), соответствующий требованиям cGMP, полученный путем кристаллизации из ацетона и 1,3 эквивалента воды. ДСК свидетельствует о наличии двух эндотермических пиков, одного примерно при 61,18 °C и другого примерно при 133,75 °C.

Фиг. 5: На фиг. 5 показан результат термогравиметрического анализа (ТГА) для моногидратной кристаллической полиморфной формы соединения А (*Форма III*; АФИ). ТГА свидетельствует о потере массы на 7,8% при нагревании до температуры вплоть до примерно 110 °C. Влажность по результатам анализа по методу Карла Фишера составляет 7,7%, как это и ожидалось от стехиометрического моногидрата.

Фиг. 6: На фиг. 6 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции для безводной кристаллической *Формы II* Соединения А: А) перекристаллизованная из ацетона; В) соответствующий требованиям cGMP (современной надлежащей производственной практики) АФИ.

Фиг. 7: На фиг. 7 показаны кривые ДСК для безводной кристаллической *Формы II* Соединения А: А) перекристаллизованная из ацетона; В) соответствующий требованиям cGMP API. ДСК для А) и В) свидетельствует о наличии только одно эндотермического пика примерно при 135,35 °C и 134,29 °C соответственно.

Фиг. 8: На фиг. 8 показан результат ТГА для безводной кристаллической *Формы II* Соединения А. А) перекристаллизованная из ацетона (ТГА не показал значимую потерю массы вплоть до 110 °C); В) АФИ (ТГА показал потерю в массе на 0,73% при 115 °C).

Фиг. 9: На фиг. 9 показан пример твердотельного спектра CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллических *Форм I* и *II* Соединения А. Спектр CP/MAS ^{13}C ЯМР *Формы III* идентичен спектру *Формы I*.

Фиг. 10: А) Примеры спектров ATR FT-IR кристаллической *Формы I* (кристаллизованной из этилацетата) и *Формы II* (кристаллизованной из диоксана) Соединения А. Наблюдали заметную различие в некоторых пиках поглощения. Области спектра в 1340-1390 см$^{-1}$ разграничивают каждую из Форм, и их можно применять для идентификации указанных полиморфов. Для кристаллической *Формы I* относительные формы и интенсивности пиков поглощения при 1352, 1369 и 1387 см$^{-1}$ можно применять для целей диагностики.

Для кристаллической *Формы II* относительные формы и интенсивности пиков поглощения при 1340-1362 $см^{-1}$ можно применять для целей диагностики. B) соответствующая требованиям cGMP кристаллическая *Форма II* в виде АФИ.

Фиг. 11: На фиг. 11 показана монокристаллическая структура безводного кристалла Соединения A (*Форма II*, кристаллизованная из ацетонитрила), которая показывает две конформационно различные молекулы ассиметричной ячейки и расположение в элементарной ячейке.

Фиг. 12: На фиг. 12 показаны три дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции Соединения A: A) смоделированные с применением системы XPREP для монокристаллической *Формы II* (см. фиг. 11); B) экспериментальная дифрактограмма XRPD кристаллического материала *Формы II* (соответствующий требованиям cGMP API).

Фиг. 13: На фиг. 13 показаны три дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции Соединения A: экспериментальные дифрактограммы XRPD кристаллического материала *Формы I* (кристаллизованная из этилацетата); *Формы II* (соответствующий требованиям cGMP API); *Формы III* (соответствующий требованиям cGMP API); и смоделированные с применением системы XPREP для монокристаллической формы, как это показано в патенте США № 7439251 B2.

Фиг. 14: На фиг. 14 показана монокристаллическая структура Соединения A с одной молекулой воды, кристаллизованная из этилацетата (*Форма I*).

Фиг. 15: На фиг. 15 показано преобразование *Формы II* в *Форму III* при относительной влажности 95%. A) Спектр твердотельного CP/MAS ^{13}C ЯМР. Сухое безводное кристаллическое (A) Соединение A; и (B) после хранения в течение одной недели при комнатной температуре и относительной влажности 95%. B) Безводное кристаллическое Соединение A полностью превращалось в чистую моногидратную кристаллическую *Форму III*, как это показано методом твердотельного CP/MAS ^{13}C ЯМР, ДСК и ТГА.

Фиг. 16: На фиг. 16 показан спектр твердотельного CP/MAS ^{13}C ЯМР превращения кристаллической *Формы I/III* Соединения A в *Форму II* в зависимости от времени при 90 °C. Стрелкой обозначены диагностические пики кристаллической *Формы II*.

Определения

В настоящем описании и в формуле изобретения термины, которые определены по мере их включения в настоящий документ, сохраняют эти определения в описании и в формуле изобретения. Кроме того, следующие определения применяются ко всему настоящему описанию и формуле изобретения.

Термины «кристаллическая форма» и «полиморф» относятся к конкретному химическому соединению в конкретном кристаллическом состоянии независимо от того, сольватировано ли это химическое соединение или нет. Таким образом, например, для химического соединения, которое обладает способностью к кристаллизации в две различные несольватированные формы и одну сольватированную форму, будет указано, что оно кристаллизуется в три кристаллические полиморфные формы или три полиморфа. Кроме того, термин «полиморф» означает кристаллическую форму вещества, которая отличается от другой кристаллической формы, но имеет ту же химическую формулу.

Что касается термина «чистота полиморфа», то предпочтительно, чтобы кристаллические полиморфные *Формы I-III* Соединения А по существу не содержали химических примесей (например, побочных продуктов, образующихся при получении указанных полиморфов) и других полиморфных кристаллических форм. Термин «по существу не содержит» химических примесей для целей настоящего изобретения означает содержание химических примесей менее и равное примерно 5% масс./масс., предпочтительно менее или равное примерно 3% масс./масс., более предпочтительно менее и равное примерно 2% масс./масс. и еще более предпочтительно менее или равное примерно 1% масс./масс. Термин «очищенный» или «в очищенной форме» в отношении полиморфа относится к физическому состоянию указанного полиморфа после его получения в способе очистки или в способах, описанных в настоящем документе или хорошо известных специалисту в данной области техники, с достаточной чистотой, которую можно охарактеризовать с помощью стандартных аналитических методов, описанных в настоящем документе или хорошо известных специалисту в данной области техники. Очищенные формы кристаллических полиморфных *Форм I-III* моногидратного Соединения А по существу не содержат химических примесей.

Термин «лечение или предотвращение» при его применении в контексте расстройств и состояний, перечисленных в настоящем документе, означает улучшение,

предотвращение или облегчение симптомов и/или эффектов, связанных с этими расстройствами или состояниями. Термин «предотвращение» в контексте настоящего описания относится к профилактическому введению лекарственного средства. Специалист в области медицины понимает, что термин «предотвращать» не является абсолютным. В области медицины подразумевается профилактическое введение лекарственного средства для существенного уменьшения вероятности или серьезности состояния, и это то, что подразумевается формулой изобретения. Термин «пациент» включает как человека, так и других животных. Термин «млекопитающее» включает людей и других млекопитающих животных.

В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалам и композициям, которые переносимы физиологически и обычно не вызывают аллергическую или подобную неблагоприятную реакцию, такую как расстройство желудка, головокружение и тому подобное, при введении человеку. В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемый» обычно означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительством штата или указанный в Фармакопее США или в другой общепризнанной фармакопее для применения на животных и, в частности, на людях.

Термин «фармацевтически приемлемая соль(соли)» в контексте настоящего описания включает, но не ограничивается ими, соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, применяемых в настоящих композициях. Соединения, содержащиеся в настоящих композициях, которые по своей природе являются основными, обладают способностью к образованию самых разнообразных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот таких основных соединений, представляют собой те кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие приемлемые анионы с фармакологической точки зрения, включая, но не ограничиваясь ими, соли серной, лимонной, малеиновой, уксусной, щавелевой, хлористоводородной, бромистоводородной, иодоводородной кислот, нитраты, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, кислые фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, лактаты, салицилаты, цитраты, кислые цитраты, тартраты, олеаты, таннаты, пантотенаты, битартраты, аскорбаты, сукцинаты, малеаты, гентизинаты, фумараты, глюконаты, глюкаронаты, сахараты,

формиаты, бензоаты, глутаматы, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, *п*-толуолсульфонаты и памоаты [т.е. 1,1′-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)]. Соединения, содержащиеся в настоящих композициях, которые содержат аминогруппу, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к тем кислотам, которые упомянутые выше.

В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемые носители» может относиться как к твердым, так и жидким веществам. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, ароматизирующих агентов, связующих веществ, консервантов, разрыхляющих агентов для таблеток или инкапсулирующего материала. В порошках указанный носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках указанный активный компонент или компоненты смешивают с носителем, обладающим необходимыми связующими свойствами, в подходящих пропорциях и прессуют до желаемой формы и размера. Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, воду или водные растворы пропиленгликоля. Для парентерального введения жидкие препараты можно приготовить в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля. Водные растворы, подходящие для перорального введения, можно приготовить путем растворения активного компонента в воде и по желанию добавить подходящие красители, ароматизаторы, стабилизирующие и загущающие агенты. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, можно получить путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические смолы, смолы, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и другими хорошо известными суспендирующими агентами.

В контексте настоящего описания термин «связующие вещества» или «вспомогательные вещества» относится к агентам, применяемым для придания порошкообразному материалу когезионных свойств. Связующие вещества или, как их иногда называют, «грануляторы» придают составу таблетки когезионные свойства, которые обеспечивают сохранение целостности указанной таблетки после прессования, а также улучшают свойства сыпучести за счет приготовления гранул желаемой твердости и размера.

Материалы, обычно применяемые в качестве связующих веществ, включают крахмал; желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, меласса и лактоза; природные и синтетические смолы, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, экстракт ирландского мха, панварская камедь, гаттиевая камедь, клейкое вещество шелухи изапола, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, Вигум (Veegum), микрокристаллическая целлюлоза, микрокристаллическая декстроза, амилоза и арабогалактан лиственницы и тому подобное. Термин «вспомогательное веществ» означает по существу инертное вещество, применяемое в качестве разбавителя или для придания формы или консистенции составу. В целом вспомогательные вещества можно определить как составляющие элементы фармацевтической формы, которую пациент принимает или которую ему вводят, отличные от активного вещества; см., например, Приложение к Директиве 2001/83/ЕС. Некоторые вспомогательные вещества также могут выступать в роли разрыхлителей, т.е. они способствуют диспергированию твердых фармацевтических композиций при воздействии на них жидкостей организма.

В контексте настоящего описания «разбавители» представляют собой инертные вещества, добавляемые для того, чтобы увеличить массу состава для придания таблетке удобного размера для прессования. Обычно применяемые разбавители включают фосфат кальция, сульфат кальция, лактозу, каолин, маннитол, хлорид натрия, сухой крахмал, сахарную пудру, диоксид кремния и тому подобное.

В контексте настоящего описания термины «примерно», «приблизительно», «по существу» и «значимо» будут понятны обычными специалистами в данной области техники, и они будут в некоторой степени варьироваться в зависимости от контекста, в котором их применяют. Если присутствуют употребления этого термина, которые не понятны специалистам в данной области техники с учетом контекста, в котором его применяют, термины «примерно» и «приблизительно» будут означать плюс или минус <10% от конкретного термина, а термины «по существу» и «значимо» будут означать плюс или минус > 10% от конкретного термина.

Будет понятно, что при использовании данных ЯМР для описания материала, ЯМР-пики можно описать при помощи значений абсолютного химического сдвига со ссылкой на стандарт (например, тетраметилсилан), или, в качестве альтернативы, указанный материал можно описать через различие между значениями химического сдвига пиков.

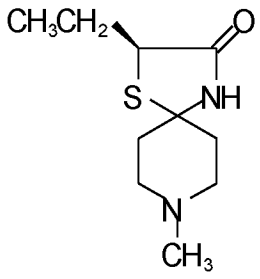
Таким образом, например, материал можно описать как имеющий ЯМР-спектр с пиками при 170,0 и 130,0 ppm, или указанный материал можно описать как имеющий ЯМР-спектр с различием в величине ppm между пиком с наибольшим значением химического сдвига и другим пиком в 40,0 ppm. Последний способ описания является подходящим в том смысле, что на него не влияют системные ошибки, которые могут возникнуть при регистрации абсолютных значений химического сдвига для материала. Также будет понятно, что при использовании ЯМР-спектров для идентификации материала форма пика может способствовать идентификации этого материала. Таким образом, например, хотя две кристаллические полиморфные формы одной и той же молекулы могут иметь ЯМР-пик при приблизительно одинаковом значении химического сдвига, в спектре одного из материалов этот пик может быть намного острее выше, чем в спектре другой кристаллической полиморфной формы, таким образом облегчая идентификацию одной или другой кристаллической полиморфной формы. Это же относится, с необходимыми изменениями соответствующих факторов, и к другим аналитическим способам.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ - ПРИМЕРЫ

Объект настоящего изобретения и его различные аспекты и варианты реализации, описанные выше, теперь будут проиллюстрированы при помощи ссылки на следующие фигуры и примеры. Если не указано иное, применяемые термины следует понимать в соответствии с определениями, приведенными в данном документе.

Кроме того, содержание раскрытия вышеприведенного описания в уровне техники настоящего изобретения настолько, насколько это применимо, составляет часть описания настоящего изобретения. Будет понятно, что настоящее изобретение не ограничивается конкретной методологией, протоколами, линиями клеток, вспомогательными веществами, носителями и реагентами, описанными как таковыми в настоящем документе. Также следует понимать, что применяемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения. Варианты реализации настоящего изобретения приведены в следующих пунктах [1]-[40]. Соответственно, в самом широком аспекте настоящее изобретение относится к

[1] кристаллическому полиморфу Соединения А формулы



где указанный полиморф выбран из группы, состоящей из

моногидратной *Формы I*,

(i) имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета (± 0,2), определенных с применением излучения CuK_{α}: 8,8, 12,3, 17,5, 19,9, 21,6 23,5, 24,5, 26,3, 28,8, 31,6, но в которой отсутствует по меньшей мере пик при следующих значениях углов 2-тета: 17,3, 17,9, 21,9, 24,9, 29,3, 30,8 и 33,4; см. также фиг. 1;

(ii) при этом спектр поглощения ATR-FT-IR кристаллической формы в системе с ZnSe содержит по меньшей мере один пик поглощения со значением, выбранным из 1352, 1369 и 1387 $см^{-1}$; и/или

(iii) при этом кристаллическая форма имеет эндотермический пик при 107,1 °C (начало при 104,85 °C) и 136,17 °C (начало при 133,41 °C), определенный методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК); и необязательно; см. также фиг. 3;

(iv) при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы содержит по меньшей мере один резонансный пик, имеющий одно из следующих значений химического сдвига, выраженного в ppm относительно тетраметилсилана (TMS): 67,09, 54,08, 46,59, 40,97, 30,15 и 13,27; и/или

(v) при этом в спектре твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы имеется различие в значениях химического сдвига между резонансным пиком, имеющим наибольшее значение химического сдвига, и другим резонансным пиком, соответствующим 107,3, 120,3, 127,8, 133,4, 144,2 или 161,1,

безводной *Формы II*,

(i) для которой данные монокристаллической рентгенографии характеризуются следующими параметрами: P2(1) a=8,1416(13), (α=90°), b=7,9811(12) (β=90,761(2)°, c=17,878(3), (γ=90°), Å, T=173(1)K; см. также фиг. 11;

(ii) имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета (± 0,2), определенных с применением излучения CuKα: 9,9, 10,8, 11,8, 11,9, 14,8, 16,2, 18,2, 18,5, 19,8, 21,3, 22,4, 23,9, 29,2, 29,7 и 33,1; см. также таблицу 1;

(iii) при этом спектр поглощения ATR-FT-IR кристаллической формы в системе с ZnSe содержит по меньшей мере один пик поглощения со значением, выбранным из 1906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951, и 3006-3012 $см^{-1}$;

(iv) при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы содержит по меньшей мере один резонансный пик, имеющий одно из следующих значений химического сдвига, выраженного в ppm относительно тетраметилсилана (TMS): 175,0; 65,3, 64,0; 45,8, 45,0; 49,3, 43,6, 39,5; 38,8; 28,9, 26,0; 15,4, 14,8; см. также таблицу 5;

(v) при этом в спектре твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы имеется различие в значениях химического сдвига между резонансным пиком, имеющим наибольшее значение химического сдвига, и другим резонансным пиком, соответствующим 109,7 или 111; 129,2 или 130,0; 122,7; 125,7; 131,4; 135,5; 136,2; 146,1 или 149,0; и 159,6 или 160,2; и/или

(vi) при этом кристаллическая форма имеет эндотермический пик с началом пика при 134,2 °C и пик при 135,4° C ± 0,2 °C, и по существу не имеет эндотермического пика между 106 °C и 110 °C, эндотермический пик отсутствует в диапазоне от примерно 50 °C до примерно 120 °C по данным ДСК; см. также фиг. 7, или

моногидратной *Формы III,*

(i) имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета (± 0,2), определенных с применением излучения CuKα: 12,3, 17,3, 17,5, 19,9, 21,6, 24,4, 26,3, и 35,4, и по существу не содержащей пиков при значениях углов 2-тета в диапазоне 10,8-11,9; см. также таблицу 2;

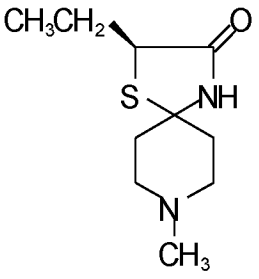
(ii) при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы содержит по меньшей мере один резонансный пик, имеющий одно из следующих значений химического сдвига, выраженного в ppm относительно тетраметилсилана (TMS): 67,56, 54,60, 47,97, 41,49, 30,70 и 13,77; см. также таблицу 5;

(iii) при этом в спектре твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы имеется различие в значениях химического сдвига между резонансным пиком, имеющим наибольшее значение химического сдвига, и другим резонансным пиком, соответствующим 107,3, 120,3, 127,0, 133,4, 144,2 или 161,1;

(iv) при этом указанный спектр поглощения ATR-FT-IR кристаллической формы в системе с ZnSe содержит по меньшей мере один пик поглощения со значением, выбранным из 1039, 1353, 1369, 1369, 1388, 2918, 2974 и 3088 $см^{-1}$; и/или

(v) при этом кристаллическая форма имеет очень широкий эндотермический пик при 58-94 °C и эндотермический пик с началом пика при 133,7 °C и пик при 134,9 °C по данным ДСК; см. также фиг. 4 и таблицу 3.

Соединение A раскрыто в международной заявке WO 03/092580 A2 как (2S)-2-этил-8-метил-1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-он («AF267B») и изображается следующей химической структурой:



Соединение A

Настоящий документ также описывает хиральное разделение R- и S-форм Соединения A путем элюирования в смеси ацетонитрил/этанол (85:15) с последующим добавлением этанола и выпариванием до сухого состояния для удаления остаточного ацетонитрила. Однако способ, раскрытый в публикации WO03/092580 и в связанных с ней патентах на получение Соединения A, не поддается контролю в отношении конкретной полиморфной кристаллической формы, и по этой причине полиморфные формы Соединения A были неизвестны. Кроме того, для Соединения A, полученного в

соответствии со способом, раскрытым в публикации WO03/092580, не было доказано то, что оно является подходящим в качестве лекарственного средства для фармацевтических композиций. Таким образом, в одном из вариантов реализации настоящее изобретение не относится к Соединению А и к способу его получения, раскрытому в патентах США №№ 7439251 и 7049321 и в соответствующей международной заявке WO03/092580.

Как уже было упомянуто, существенная часть настоящего изобретения основана на неожиданном наблюдении, при котором было обнаружено, что существует три различных кристаллических полиморфа Соединения А, два из которых – это моногидрат Соединения А, упомянутые в настоящем документе как *Форма I и III*, и один из которых - безводное Соединение А, упомянутое в настоящем документе как *Форма II*.

Известно, что активные фармацевтические ингредиенты часто встречаются в полиморфных формах, которые можно отнести к разным кристаллическим формам или к отсутствию кристаллического состояния. В результате различий в порядке молекул в кристаллической решетке такие полиморфные формы соединения будут различаться с точки зрения температуры плавления, дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции, области «отпечатков пальцев» в спектре ИК-поглощения и твердотельных ЯМР-спектров. Соответственно, это - твердые вещества, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но отличаются количественными характеристиками, которые обычно применяются для характеристики твердых веществ.

Полиморфизм также может влиять на физические параметры, которые важны при получении фармацевтических составов и лекарственных продуктов, как, например, стабильность при хранении, сжимаемость и плотность. Например, одна форма может с большей вероятностью образовывать желательные или нежелательные сольваты, или может быть затруднено фильтрование и промывка от примесей одной формы по сравнению с другой вследствие различной формы частиц и их распределения по размеру. В результате различий в порядке молекул в кристаллической решетке полиморфизм также может оказывать непосредственное фармацевтическое воздействие, влияя на скорость растворения в физиологических жидкостях, что может изменять абсорбцию, фармакокинетику и/или биодоступность активного агента для перорального введения. В конечном итоге, даже требуемая дозировка в лекарственном составе, которая необходима для достижения идеальной эффективности лекарственного средства, может

быть различной для разных полиморфов. Если лекарственное средство может кристаллизоваться в виде двух или более кристаллических форм, различающихся по биодоступности, оптимальная доза будет зависеть от кристаллической формы, присутствующей в указанном составе. Полиморфизм может также влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, сжимаемость и плотность, которые важны при приготовлении и получении продукта. Одна форма может с большей вероятностью образовывать желательные или нежелательные сольваты, или может быть затруднено фильтрование и промывка от примесей одной формы по сравнению с другой вследствие различной формы частиц и их распределения по размеру.

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам, т.е. к полиморфам соединения (S)-2-этил-8-метил-1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она (Соединение А), способам их получения и применения. В соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения предложены три кристаллические формы Соединения А: одна кристаллическая форма безводного Соединения А, которая для удобства в настоящем документе будет упоминаться как *Форма II*; и две различные кристаллические формы Соединения А, которые содержат одну молекулу воды на каждую молекулу Соединения А, которые для удобства в настоящем документе будут поминаться как *Формы I* и *III* соответственно.

В соответствии с настоящим изобретением кристаллические формы Соединения А можно охарактеризовать различными способами, например, *Форму II* можно легко отличить от *Формы I* и *III*, в том числе, по наличию или отсутствию воды, применяя такие методы, как те, которые известны в данной области техники, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) и термогравиметрический анализ (ТГА). Формы легко можно отличить по физическим параметрам или группам физических параметров, которые присутствуют у одной формы, однако отсутствуют у другой формы, включая, но не ограничиваясь ими, физические параметры, полученные посредством одного или более из следующих методов: рентгеновская порошковая дифракция (XRPD), твердотельный ядерный магнитный резонанс на ядрах углерода-13 с применением кросс-поляризации и вращением образца под магическим углом (^{13}C CP-MAS ЯМР), инфракрасная спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения с Фурье-преобразованием (ATR-FT-IR), ДСК и ТГА.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения указанный полиморф представляет собой моногидратную *Форму I*, охарактеризованную в пункте [1] выше и показанную на фигурах 3, 9 и 10 соответственно.

Форма I представляет собой моногидратную форму, которую преимущественно получают путем непосредственной кристаллизации Соединения А из смешивающихся с водой органических растворителей, которые содержат в следовых количествах воду (этанол, этилацетат, изопропанол, *трет*-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран), или воды (Примеры 1-6); ДСК свидетельствует о наличии двух эндотермических пиков, одного примерно при 107 °С и другого примерно при 136,17 °С. (фиг. 3). *Форма I* представляет собой кристаллический полиморф, характеризующийся своими пиками XRPD (Фиг 1). *Форму I* можно превратить в безводную *Форму II* путем нагревания указанного вещества до 90 °С (Пример 17). *Форму I* можно превратить в безводную *Форму II* путем нагревания указанного вещества до 160 °С и оставления расплавленной массы для кристаллизации при комнатной температуре (Пример 18).

В конкретном предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к кристаллической полиморфной форме Соединения А, которая оказалась особенно подходящей для получения в соответствии с требованиями cGMP, т.е. настоящее изобретение относится к

[2] кристаллическому полиморфу по п. [1], причем указанный полиморф представляет собой полиморфную *Форму II*.

В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения предложена кристаллическая полиморфная форма Соединения А, по существу не содержащая воду (упоминаемая далее в настоящем документе как «*Форма II*»), характеризующаяся следующими данными монокристаллической рентгенографии: P2(1) a=8,1416(13), (α=90°), b=7,9811(12) (β=90,761(2)°, c=17,878(3), (γ=90°), Å, T=173(1)K. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения указанная кристаллическая форма дополнительно характеризуется следующими данными: объем=1161,6 (3) Å 3, Z=4, F(000)=464, расчетная плотность Dc=1,226 мг/м^3, коэффициент поглощения μ=0,251 мм$^{-1}$ (Пример 26; фиг. 11).

Безводную кристаллическую *Форму II* получают перекристаллизацией Соединения A непосредственно из растворителей, таких как ацетонитрил, ацетон, гексан, диоксан, циклогексан, диэтиловый эфир, причем все растворители предпочтительно не содержат воду; фазовое уравновешивание суспензии Соединения A осуществляют в гексане (Примеры 7-13). *Форма II* представляет собой кристаллический полиморф, как это показывает ее XRPD (фиг. 6A и фиг. 6B соответственно). Для получения *Формы II* с хорошим извлечением можно применять различные растворители. Однако многие из этих растворителей не были подходящими для масштабирования вследствие того, что конечный продукт, длинные игольчатые кристаллы, прилипали к стенкам колбы. Для таких липких твердых веществ требовалось соскабливание вручную. Ацетон был единственным растворителем, который приводил к получению белого материала с минимальной потерей твердых веществ на стенках колбы. *Форму II* можно воспроизводимым образом осаждать и кристаллизовывать из ацетона с высокой чистотой и высоким выходом (88-93%) в способе, который масштабируется до килограммов, и валидация которого была проведена в соответствии с требованиями действующей надлежащей производственной практики (cGMP). Безводная кристаллическая *Форма II* стабильна в условиях сухого хранения, но превращается в моногидратную *Форму I* при воздействии влажности окружающей среды при комнатной температуре в течение трех месяцев (Пример 20a), и превращается в *Форму III* при воздействии относительной влажности 95% в течение одной недели (Пример 15). *Форма II* в виде АФИ превращается в *Форму I* при воздействии относительной влажности 90% в течение 3 часов (Пример 20b) и в смесь *Формы I* и *Формы III* при воздействии влажности окружающей среды при комнатной температуре в течение четырех месяцев (Пример 20c). *Форму II* в виде АФИ можно получить с высокой воспроизводимостью и консистенцией при кристаллизации и сушке в соответствии с четко определенными и контролируемыми условиями. *Форма II* в виде АФИ является высокостабильной в условиях сухого хранения в течение по меньшей мере двух лет, и ее исследовали в доклинических исследованиях и клинических испытаниях. В дополнительном варианте реализации настоящее изобретение относится к

[4] кристаллической полиморфной *Форме II* по п. [2] или [3], имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или все дифракционные пики при следующих значениях углов 2-тета, определенных с

применением излучения CuK_α: 9,9, 10,8, 11,8, 11,9, 14,8, 16,2, 18,2, 18,5, 19,8, 21,3, 22,4, 23,9, 29,2 и 29,7, 33,0, 33,1.

В соответствии с настоящим изобретением кристаллические полиморфы Соединения А можно охарактеризовать различными способами, например, в одном из вариантов реализации кристаллический полиморф Соединения А имеет дифрактограмму XRPD, содержащую по меньшей мере один пик при значениях углов 2θ, выбранных из группы, состоящей из 9,9°, 10,8° и 11,8° ± 0,2. В сходном варианте реализации указанная кристаллическая форма Соединения А имеет дифрактограмму XRPD, содержащую дифракционные пики при значениях углов 2θ 9,9° и 10,8°. В другом сходном варианте реализации кристаллическая форма Соединения А имеет дифрактограмму XRPD, содержащую дифракционные пики при значениях углов 2θ 9,9° и 11,8°. В еще одном схожем варианте реализации кристаллический полиморф Соединения А имеет дифрактограмму XRPD, содержащую дифракционные пики при значениях углов 2θ 10,8° и 11,8°. В еще одном схожем варианте реализации кристаллическая форма Соединения А имеет дифрактограмму XRPD, содержащую дифракционные пики при значениях углов 2θ 9,9°, 10,8° и 11,8°.

В одном варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы Соединения А также содержит по меньшей мере один дополнительный пик при значениях углов 2θ, выбранных из группы, состоящей из 14,8° и 19,8° ± 0,2. В еще одном схожем варианте реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы Соединения А также имеет дополнительный пик при значениях углов 2θ как 14,8°, так и 19,8° ± 0,2.

В другой варианте реализации настоящего изобретения дифрактограмма XRPD кристаллической формы Соединения А также имеет по меньшей мере один дополнительный пик при значениях углов 2θ, выбранных из группы, состоящей из 18,2° и 18,5° ± 0,2. В схожем варианте реализации дифрактограмма XRPD кристаллического полиморфа Соединения А также имеет дополнительные дифракционные пики при значениях углов 2θ как 18,2°, так и 18,5° ± 0,2. Таким образом, в одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к

[5] кристаллической полиморфной *Форме II* по любому из пп. [2]-[4], причем ее дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции имеет по меньшей мере

один дополнительный пик при значениях углов 2θ, выбранных из группы, состоящей из 14,8° и 19,8°, и/или выбранных из группы, состоящей из 18,2° и 18,5°.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящее изобретение относится к

[6] кристаллической полиморфной *Форме II* по любому из пп. [2]-[5], причем спектр поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe указанной кристаллической формы содержит по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть или все пики поглощения со значениями, выбранными из 906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951, и 3006-3012 $см^{-1}$.

[7] кристаллической полиморфной *Форме II* по любому из пп. [2]-[6], причем спектр твердотельного ^{13}C ЯМР указанной кристаллической формы содержит резонансные пики, имеющие по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть, семь или все следующие значения химических сдвигов, выраженных в ppm относительно TMS: 175,0; 65,3, 64,0; 45,8, 45,0; 49,3, 44,0, 39,5; 38,8; 28,9, 26,0; 15,4, 14,8.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения указанный спектр твердотельного ^{13}C ЯМР исследуемой кристаллической полиморфной Формы Соединения А содержит по меньшей мере один пик со значениями химического сдвига, выбранными из группы, состоящей из приблизительно 64,0, 45,0, 38,8 и 26,0 ± 0,2 ppm. В схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 64,0 и 45,0 ± 0,2 ppm. В другом схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 64,0 и 38,8 ± 0,2 ppm. В еще одном схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 64,0 и 26,0 ± 0,2 ppm. В еще одном схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 45,0 и 38,8 ± 0,2 ppm. В еще одном схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 45,0 и 26,0 ± 0,2 ppm. В еще одном схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической

полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 38,8 и 26,0 ± 0,2 ppm.

В еще одном схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 64,0, 45,0 и 38,8 ± 0,2 ppm. В еще одном схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 64,0, 45,0 и 26,0 ± 0,2 ppm. В еще одном схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 64,0, 38,8 и 26,0 ± 0,2 ppm. В еще одном схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 45,0, 38,8 и 26,0 ± 0,2 ppm. В еще одном схожем варианте реализации спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической полиморфной *Формы II* Соединения А содержит пики со значениями химического сдвига приблизительно 64,0, 45,0, 38,8 и 26,0 ± 0,2 ppm. В конкретном предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к

[8] кристаллической полиморфной *Форме II* по любому из пп. [2]-[7], имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета: 9,9, 10,8, 18,5, 19,8 ± 0,2 градуса 2θ; и при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР указанной кристаллической формы содержит резонансный пик, имеющий следующие значения химического сдвига, выраженного в ppm относительно TMS: 14,8, 15,4, 26,0, 28,9, 64,0, 65,3; и при этом спектр поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe указанной кристаллической формы содержит спектр поглощения со значением, выбранным из диапазона 1340-1362 $см^{-1}$ ± 5 $см^{-1}$.

[9] кристаллической полиморфной *Форме II* по любому из пп. [2]-[8], характеризующейся по меньшей мере одним из следующего: дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, по существу показанной на фиг. 6; твердотельным спектром ^{13}C ЯМР, по существу показанным на фиг. 9; спектром ATR-FT-IR, по существу показанным на фиг. 10; и кривой ДСК, по существу показанной на фиг. 7.

В другом варианте реализации термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической полиморфной формы Соединения А согласно настоящему изобретению содержит эндотермический пик в диапазоне примерно от 133 °С до примерно 136 °С, однако она не содержит эндотермического пика в диапазоне примерно от 50 °С до примерно 110 °С; см. также фиг. 7. В конкретном варианте реализации у указанной кристаллической формы также наблюдают потерю массы менее 1% [что определяют методом термогравиметрического анализа (ТГА)] при нагревании от примерно комнатной температуры вплоть до примерно 110 °С при скорости нагревания равной примерно 3 °С в минуту; см. также фиг. 8. Таким образом в одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к

[10] кристаллической полиморфной *Форме II* по любому из пп. [2]-[9], причем указанная форма демонстрирует потерю в массе менее 1%, определенную методом термогравиметрического анализа (ТГА) до температуры примерно 110 °С при скорости нагревания примерно 3 °С в минуту.

[11] кристаллическому полиморфу по п. [1], причем указанный полиморф представляет собой полиморфную *Форму III*.

В соответствии с предпочтительным вариантом реализации настоящего изобретения предложена кристаллическая моногидратная форма Соединения А (далее упоминаемая в настоящем документе как «*Форма III*»). *Форма III* аналогична *Форме I* по XRPD; спектрам CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR, как это описано выше, однако она полностью отличается от *Формы I* по своей кривой ДСК, и показывает очень небольшую и расширенную потерю воды в диапазоне около 60-80 °С для *Формы III* без пика ДСК/ТГА при 104 °С, который характерен для *Формы I* (см. фиг. 4 в сравнении с фиг. 3). *Форма I* и *Форма III* – это два совершенно различных полиморфа, как это показано методами ДСК/ТГА. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что хотя кристаллические матрицы Форм I и III идентичны, вода может быть связана с водородом в кристаллах *Формы I* (см. фиг. 14), хотя и с физической точки зрения может быть адсорбирована, по всей видимости, в порах кристаллов *Формы III*, при этом определенный участок связывания воды по существу остается незанятым.

Моногидратная *Форма III* может воспроизводимо выпадать в осадок и кристаллизоваться с высоким выходом (92%) из раствора Соединения А в смеси ацетона

с 1,3 эквивалентом воды без каких-либо примесей в виде *Формы II* или *Формы I* в способе, который масштабируется до килограммов, и валидация которого была проведена в соответствии с требованиями действующей надлежащей производственной практики (cGMP); Пример 14. Аналогично *Форме II*, *Форма III* прилипает меньше, чем *Форма I*, и таким образом ее легче фильтровать, соскабливать и обрабатывать, чем известное ранее твердое Соединение А. *Форма III* стабильна при различных условиях хранения в течение по меньшей мере двух лет, и ее испытывали в доклинических исследованиях и клинических испытаниях.

Моногидратную *Форму III* нельзя получить, подвергая моногидратную *Форму I* воздействию относительной влажности 95% (Пример 21), и при такой обработке не образуется другой кристаллической формы, которая содержит более одной молекулы воды на молекулу Соединения А. Таким образом, в этом аспекте настоящее изобретение относится, в частности, к

[12] кристаллической полиморфной *Форме III* по п. [11], имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере два, три или все дифракционные пики при следующих значениях углов 2-тета, определенных с применением излучения CuKα: 8,8, 12,3, 17,3, 17,5, 17,8 и 23,0; см. также таблицу 2.

[13] кристаллической полиморфной *Форме III* по п. [11] или [12], при этом дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции также содержит по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета, определенных с применением излучения CuKα: 12,3, 19,9, 21,6, 24,6, 26,3, 31,6 и 35,4; см. также таблицу 2.

[14] кристаллической полиморфной *Форме III* по любому из пп. [12]-[13], при этом указанная дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции по существу не содержит пиков при значениях углов 2-тета в диапазоне 10,8-11,9.

[15] кристаллической полиморфной *Форме III* по любому из пп. [11]-[14], имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета, определенных с применением излучения CuKα: 12,2, 17,3, 19,9, 21,6, 24,6, 26,3 и 31,6, и причем

указанная дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции по существу не содержит пиков при значениях углов 2-тета в диапазоне 10,8-11,9; см. также фиг. 2.

[16] кристаллической полиморфной *Форме III* по любому из пп. [11]-[15], при этом указанная дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит по меньшей мере два, три, четыре, пять или все дифракционные пики при следующих значениях углов 2-тета, определенных с применением излучения CuK_{α}: 12,2, 17,3, 17,5. 19,9, 21,6, 24,6, 26,3. 31,2 и 35,4.

[17] кристаллической полиморфной *Форме III* по любому из пп. [11]-[16], причем указанный спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы содержит резонансные пики, имеющие по меньшей мере два, три, четыре или все следующие значения химических сдвигов, выраженных в ppm относительно TMS: 67,56, 54,60, 47,07, 41,49, 30,70 и 13,77.

[18] кристаллической полиморфной *Форме III* по любому из пп. [11]-[17], при этом в спектре твердотельного ^{13}C ЯМР указанной кристаллической формы имеется по меньшей мере два, три, четыре или все различия в значениях химического сдвига между резонансным пиком, имеющим наибольшее значение химического сдвига, и другими резонансными пиками, выбранные из 107,3, 120,3, 127,9, 133,4, 144,2 и 161,1.

[19] кристаллической полиморфной *Форме III* по любому из пп. [11]-[18], причем спектр поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe указанной кристаллической формы содержит по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть или все пики поглощения со значениями, выбранными из 1039, 1353, 1369 1369, 1388, 2918, 2974 и 3088 $см^{-1}$.

[20] кристаллической моногидратной форме соединения (S)-2-этил-8-метил-1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ону, имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую дифракционные пики при следующих значениях углов 2-тета: 12,3, 17,3, 17,5, 19,9, 21,6 ± 0,2 градус 2θ; и при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР указанной кристаллической формы содержит

резонансный пик, имеющий следующие значения химического сдвига, выраженного в ppm относительно TMS: 13,77, 30,70, 67,56; и при этом спектр поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe указанной кристаллической формы содержит пик поглощения со значением, выбранным из 1353, 1369 и 1388 ± 5 $см^{-1}$; и при этом указанная кристаллическая форма демонстрирует очень широкую эндотерму при 58-94 °C и эндотерму, начинающуюся при 133,9 °C.

[21] кристаллической полиморфной *Форме III* по любому из пп. [11]-[18], причем указанная кристаллическая форма содержит одну молекулу воды на молекулу Соединения A, как это показано на фиг. 5 и 15.

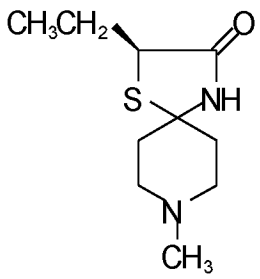
Другой вариант реализации настоящего изобретения включает кристаллические полиморфы Соединения A, которые по существу не содержат сольватов. В актуальном предпочтительном варианте реализации указанные кристаллические формы по существу не содержат воды.

В другом варианте реализации настоящего изобретения кристаллические полиморфные формы Соединения A имеют дифрактограмму XRPD, содержащую по меньшей мере один пик при значениях углов 2θ, выбранных из группы, состоящей из 9,9°, 10,8° и 11,8° ± 0,2 градус 2θ, причем указанная *Форма* по существу не содержит воды. В конкретном варианте реализации указанная форма содержит менее примерно 2 масс.% воды. В еще одном варианте реализации настоящее изобретение относится к

[22] любой кристаллической полиморфной *Форме* от *I* до *III* по любому из пп. [1]-[21] в случае, когда она находится по существу в чистой форме, т.е. не содержит примесей, и по существу состоит только из одной полиморфной формы.

В соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения также предложены способы получения кристаллических *Форм I, II*, и *III* Соединения A; превращения *Формы I* в *Форму II* и наоборот; и превращения *Формы II* в *Форму III*. В соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения также предложены фармацевтические композиции, содержащие одну или более кристаллических *Форм II* или *III* Соединения A и фармацевтически приемлемый носитель. Соответственно в дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к следующим вариантам реализации:

[23] Способ получения кристаллической полиморфной Формы Соединения A по любому из пп. [1]-[22]:



включающий этапы:

(a) растворения Соединения А в подходящем растворителе;

(b) охлаждения полученного раствора при необходимости;

(c) выдерживания в течение достаточного времени для кристаллизации указанной кристаллической формы до тех пор, пока в осадок не выпадут кристаллы *Формы II*; и

(d) фильтрации указанной кристаллической формы.

[24] Способ по п. [23], в котором указанная кристаллическая *Форма* представляет собой полиморфную *Форму II* по любому из пп. [2]-[10], а указанный растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, циклогексана, гексана, диоксана и смеси растворителей этанола и ацетонитрила.

[25] Способ по п. [23], в котором указанная кристаллическая *Форма* представляет собой полиморфную *Форму III* по любому из пп. [11]-[20], полученную путем добавления 1,3 моль деионизированной воды к раствору Соединения А в ацетоне.

[26] Способ по п. [25], в котором полиморфную *Форму III* получают путем ресуспендирования Соединения А и/или полиморфной *Формы II* в деионизированной воде и фильтрации.

[27] Способ по п. [23], в котором указанная кристаллическая *Форма* представляет собой полиморфную *Форму I* по п. [1], полученную путем кристаллизации из смешивающихся с водой органических растворителей, которые содержат в следовых количествах воду (этанол, этилацетат, изопропанол, *трет*-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран), из воды или путем медленного выпаривания раствора указанного соединения, растворенного либо в воде, либо в этилацетате.

[28] Способ по п. [23], в котором указанная кристаллическая *Форма* представляет собой смесь кристаллических полиморфных *Форм I* и *II,* и в котором указанный растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, дихлорметана, 1-бутанола или диэтилового эфира.

[29] Способ превращения полиморфной *Формы II* в полиморфную *Форму III*, включающий выдерживание указанной кристаллической полиморфной *Формы II* по любому из пп. [2]-[10] при комнатной температуре и относительной влажности по меньшей мере 95% в течение времени, достаточного для превращения в кристаллическую полиморфную *Форму III* по любому из пп. [11]-[20]; см. также фиг. 15.

[30] Способ превращения полиморфной *Формы I* в полиморфную *Форму II* по любому из пп. [2]-[10], включающий одно из следующего:

(a) выдерживание кристаллической *Формы I* при повышенной температуре ниже температуры плавления указанной кристаллической формы в течение времени, достаточного для превращения кристаллической *Формы* в указанную кристаллическую полиморфную *Форму II*;

(b) суспендирование кристаллической полиморфной *Формы I* в растворителе, выбранном из группы, состоящей из ацетонитрила, циклогексана, гексана, диоксана и смеси растворителей этанола и ацетонитрила, выдерживание в течение времени, достаточного для кристаллизации кристаллической формы по любому из пп. [2]-[10], и фильтрацию указанной кристаллической формы; и

(c) нагревание кристаллической полиморфной *Формы I* выше ее температуры плавления с образованием расплавленной массы и охлаждение указанной расплавленной массы.

Настоящее изобретение включает несколько кристаллических полиморфных форм Соединения А, которые можно легко отличить друг от друга, в том числе, по наличию или отсутствию сольвата, с применением таких методов, которые хорошо известны в данной области техники, как, например, монокристаллическая рентгенография, рентгеновская порошковая дифракция (XRPD), дифференциальная сканирующая

калориметрия (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), твердотельный ядерный магнитный резонанс на ядрах углерода-13 с применением кросс-поляризации и вращением образца под магическим углом (^{13}C CP-MAS ЯМР), ATR-FT-IR, а также аналитических методик, разработанных в будущем. Таким образом, в одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к

[31] способу по любому из пп. [23]-[30], в котором полученная кристаллическая полиморфная *Форма I*, *II* или *III* выбрана путем идентификации указанного полиморфа в соответствии с его дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей дифракционные пики при значениях углов 2-тета, определенных с применением излучения CuKα, спектром поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe, эндотермическими пиками, определенными методом ДСК, ТГА и/или по величине резонансного пика, определенного методом твердотельного ^{13}C ЯМР.

[32] Способ поддержания кристаллической полиморфной *Формы II* по любому из пп. [2]-[10] в стабильном состоянии, включающий выдерживание указанной кристаллической формы при комнатной температуре в атмосфере сухого воздуха.

Другой вариант реализации настоящего изобретения включает фармацевтические композиции, содержащие кристаллические полиморфные формы Соединения А, которые по существу не содержат сольватов, и фармацевтически приемлемый для них носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, рассматриваемые в настоящем документе, также содержат дополнительные формы Соединения А в кристаллической, сольватной или аморфной форме. Таким образом, в дополнительном варианте реализации настоящее изобретение относится к

[33] фармацевтической композиции, содержащей кристаллической полиморф по любому из пп. [1]-[22] и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

В конкретном варианте реализации кристаллическая полиморфная форма Соединения А представляет собой безводную форму. В другом конкретном варианте реализации фармацевтическая композиция ссодержит по меньшей мере 70 масс.% кристаллической *Формы II* от общей массы Соединения А в указанной композиции, предпочтительно 80

масс.%, 90 масс.%, 95 масс.% или 99 масс.% кристаллической формы. В конкретном варианте реализации присутствует дополнительная моногидратная полиморфная форма Соединения А. В другом конкретном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 70 масс.% кристаллической *Формы III* от общей массы Соединения А в указанной композиции, предпочтительно 80 масс.%, 90 масс.%, 95 масс.% или 99 масс.% кристаллической формы.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением, предназначенные для парентерального введения, могут содержать кристаллическую полиморфную форму Соединения А для растворения или суспендирования в водной или неводной средах, которые являются подходящим для применения в стерильном растворе для инъекций или инфузии. Эти фармацевтические композиции, содержащие полиморфные формы Соединения А или среды, предназначенные для их растворения или суспендирования, могут содержать фармацевтически приемлемые антиоксиданты, буферы и соединения, которые делают готовый к применению состав по существу изотоничным крови предполагаемого реципиента. Указанные фармацевтические композиции также могут содержать консервирующие агенты, такие как, например, бактериостатические или антибактериальные соединения; солюбилизирующие агенты, стабилизирующие агенты, красители и отдушки. Они также могут содержать один или более адъювантов и/или терапевтически активных агентов в дополнение к кристаллическим полиморфным формам согласно настоящему изобретению. Композиции могут быть представлены в одно- или многодозовых контейнерах, например, в герметичных ампулах или флаконах. В дополнительном варианте реализации настоящее изобретение относится к

[34] фармацевтической композиции по п. [33], причем полиморфная *Форма II* или *Форма III* присутствует в количестве от 1 мг до 100 мг и предпочтительно от 10 мг до 50 мг в составе, при этом предпочтительно в гранулированном составе.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы или таблетки; или в виде порошков или гранул. Подходящие вспомогательные вещества для таблеток или твердых желатиновых капсул включают лактозу, кукурузный крахмал или его производные, стеариновую кислоту или ее соли. Подходящие вспомогательные вещества

для применения в мягких желатиновых капсулах включают, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.д.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения таблетки для перорального введения можно получить методом прямого прессования безводной кристаллической *Формы II* Соединения А. В целом известно, что преимущества метода прямого прессования включают наличие нескольких этапов получения, стабильность с физической точки зрения и отсутствие нагревания и увлажнения. Полученные путем прямого прессования таблетки в соответствии с настоящим изобретением могут дополнительно содержать связующие вещества, разрыхлители и красители, как, например, те, которые известны специалистам в данной области техники. В другом варианте реализации предварительно полученные капсулы для перорального введения содержат вместе со вспомогательными веществами кристаллическую *Форму III* Соединения А. После прессования таблеток или закупорки капсул, на эти капсулы или таблетки согласно настоящему изобретению можно наносить фармацевтически приемлемые покрытия для того, чтобы дополнительно изменить характеристики высвобождения активного агента в желудочно-кишечном тракте. Выбор оптимального участка высвобождения зависит от типа заболевания, предполагаемых пиковых концентраций в плазме, предполагаемого профиля концентрация в плазме-время и предполагаемого профиля концентрация-время в участке-мишени. В дополнительном варианте реализации настоящее изобретение относится к

[35] способу получения лекарственного средства на основе состава кристаллической полиморфной *Формы II* по любому из пп. [2]-[10], которое является подходящим для перорального введения, при этом указанный состав напрямую спрессован в виде таблетки.

[36] способу получения лекарственного средства на основе состава кристаллической полиморфной *Формы III* по любому из пп. [11]-[22], которое является подходящим для перорального введения, при этом указанную форму смешивают с одним или более вспомогательными веществами (прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния и стеариновая кислота), и указанной смесью наполняют белые непрозрачные, состоящие из двух частей твердые желатиновые капсулы 4 размера, обеспечивая каждую из них 5 мг или 10 мг полиморфной *Формы III*, которые можно применять в качестве состава

для перорального введения для немедленного высвобождения в желудочно-кишечном тракте.

В соответствии с настоящим изобретением суточную дозу кристаллических форм Соединения А можно варьировать в диапазоне от 1 мг до 100 мг. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения суточную дозу можно варьировать в диапазоне от 5 мг до 80 мг. В более предпочтительном варианте реализации суточную дозу варьируют в диапазоне от 10 мг до 50 мг. Точное количество однократной дозы, частота и режим введения указанных соединений, а также продолжительность лечения будут определяться в соответствии с мнением лечащего врача с учетом таких факторов, как возраст, состояние и размер субъекта, а также тяжесть симптомов, подлежащих лечению, и наблюдаемых нежелательных эффектов лечения.

Другой вариант реализации настоящего изобретения включает применение любых кристаллических полиморфных форм Соединения А или фармацевтической композиции, содержащей такие кристаллические полиморфные формы, и их фармацевтически приемлемых солей при получении фармацевтической композиции для стимуляции мускаринового рецептора ацетилхолина М1 подтипа 1 («рецептор М1») таким образом, что можно лечить, улучшать или предотвращать заболевания или состояния, которые связаны с нарушением холинергической функции (в частности, недостаточная стимуляция рецепторов М1). Таким образом, в дополнительном варианте реализации настоящее изобретение относится к

[37] кристаллической полиморфной Форме по любому из пп. [1]-[22] для применения для лечения медицинского состояния, которое поддается лечению, улучшению или предотвращению при помощи агониста мускаринового рецептора, причем суточная доза предпочтительно составляет примерно 10 мг и 50 мг.

[38] кристаллической полиморфной Форме для применения в соответствии с п. [37], причем указанное состояние включает заболевания или состояния, связанные с нарушением холинергической функции, заболевания или состояния, при которых возникает дисбаланс холинергической функции, заболевания или состояния, связанные с нарушением активности ацетилхолиновых рецепторов, и заболевания или состояния, связанные с нарушением активности рецепторов М1. Такие заболевания и состояния включают, но не ограничиваются ими: старческое

слабоумие по типу болезни Альцгеймера; болезнь Альцгеймера (БА); деменцию с тельцами Леви, смешанную болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона; болезнь Паркинсона; множественную системную атрофию; мультиинфарктную деменцию (MID), лобно-височную деменцию; сосудистую деменцию; инсульт/ишемию, MID в сочетании с инсультом/ишемией/травмой головы; MID в сочетании с БА; травму головы у человека; травматическое повреждение головного мозга; возрастные нарушения памяти; переходящий синдром глобальной амнезии; легкое когнитивное нарушение (MCI); MCI, являющееся предпосылкой БА; когнитивные дисфункции (включая забывчивость, острые расстройства, связанные с состоянием спутанности, дефицитарные расстройства внимания, расстройства фокусировки и концентрации); галлюцинаторно-параноидальные состояния, эмоциональные расстройства и расстройства внимания; нарушения сна; послеоперационный делирий; побочные эффекты от применения трициклических антидепрессантов, побочные эффекты от некоторых лекарственных средств, применяемых при лечении шизофрении и болезни Паркинсона; ксеростомию, аномию, потерю памяти и/или спутанность сознания; психоз; шизофрению, шизофрению, сопутствующую БА, шизофрению с поздним началом, парафрению, шизофреноморфные расстройства; тревожность, биполярные расстройства, манию; стабилизацию настроения; когнитивные нарушения после удаления некоторых глиом; синуклеинопатии (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, множественная системная атрофия); тауопатии (первичная возрастная тауопатия; хроническая травматическая энцефалопатия; заболевание Пика; прогрессирующий надъядерный паралич; кортикобазальная дегенерация), позднюю дискинезию; оксидативный стресс во время кислородной терапии (например, ретинопатия недоношенных); афазию; постэнцефалитный амнезический синдром; связанную с сепсисом энцефалопатию; связанный с сепсисом делирий; связанную со СПИДом деменцию; нарушения памяти при аутоиммунных заболеваниях, включая волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, синдром хронической усталости и фибромиальгию, спленомегалию, нарушения памяти при атипичной депрессии или шизофрении; индуцированный химиотерапией когнитивный дефицит; алкогольную деменцию, когнитивные дефициты после шунтирования и трансплантации, связанную с гипотиреозом деменцию, связанные с аутизмом когнитивные нарушения, синдром Дауна, когнитивные расстройства, вызванные злоупотреблением наркотиками или отменой наркотиков, включая никотин,

марихуану, амфетамин, кокаин, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боль, ревматизм, артрит и болезнь в терминальной стадии; ксерофтальмию, сухость влагалища, сухость кожи; иммунные дисфункции; нейрокринные расстройства и нарушение регуляции приема пищи, в том числе булимию и анорексию; ожирение; врожденную недостаточность орнитинтранскарбамилазы; оливопонтоцеребеллярную атрофию; алкогольную абстиненцию; злоупотребление веществами, включая абстинентные симптомы и заместительную терапию, болезнь Хантингтона; прогрессирующий надъядерный паралич; болезнь Пика; атаксию Фридрейха; заболевание Жиля де ла Туретта; синдром Дауна; прионные заболевания; глаукому; старческую дальнозоркость; вегетативные расстройства, включая нарушение желудочно-кишечной моторики и функции, как, например, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, диарея, запоры, секреция желудочной кислоты и язвы; недержание мочи, астму, ХОБЛ; состояния при заболеваниях центральной или периферической нервной системы вследствие дисфункции в одном или более из следующего: головном мозге, нервной системе, сердечно-сосудистой системе, иммунной системе, нейрокринной системе, желудочно-кишечной системе или эндокринных и экзокринных железах, глазе, роговице, легких, предстательной железе или других органах, в которых холинергическая функция опосредована подтипами мускаринового рецептора, при этом указанная дисфункция включает: амилоид-опосредованные расстройства головного мозга; расстройства, опосредованные гликогенсинтазинкиназой (GSK3-бета); повреждения, дисфункции или заболевания, опосредованные гиперфосфорилированием тау-белка, повреждения, дисфункции или заболевания ЦНС и ПНС, опосредованные гиперхолестеринемией и/или гиперлипидемией; Wnt-опосредованные нарушения передачи сигнала; нарушения нейропластичности; гипергликемию; диабет; заболевания, опосредованные эндогенными факторами роста, или комбинацию дополнительных факторов риска; или состояния при заболевания, в которых задействован аполипротеин Е; или нарушения, при которых наблюдается холинергическая дисфункция, включая: старческое слабоумие по типу болезни Альцгеймера, болезнь Альцгеймера (БА), задержку появления симптомов БА у пациента с риском развития БА, деменции с тельцами Леви, болезни телец Леви, церебральной амилоидной ангиопатии (САА), церебрального амилодиоза, лобно-височной деменции, сосудистой деменции, гиперлипидемии,

гиперхолестеринемии, мультиинфарктной деменции (MID), инсульт, ишемию, MID в сочетании с инсультом/ишемией/травмой головы, MID в сочетании с болезнью Альцгеймера, травму головы у человека, возрастные нарушения памяти, легкое когнитивное нарушение (MCI), MCI, являющееся предпосылкой БА, биполярного расстройства, мании, шизофрении, неаффективной шизофрении, парафрении, иммунных дисфункцитй, нейрокринных расстройств и нарушении регуляции приема пищи, включая булимию и анорексию, контроль за массой тела, ожирение и воспаление; особое внимание уделяется поддерживающей иммунотерапии воспалительных расстройств.

[39] фармацевтической композиции по п. [33] или [34], которая также содержит по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное соединение, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из: ингибиторов холинэстеразы, никотиновых агонистов, холинергических предшественников и холинергических энхансеров, ноотропов, периферических антимускариновых лекарственных средств, антагонистов мускариновых рецепторов M2, антагонистов M4, обратных агонистов бензодиазепина, агонистов сигма-1, антидепрессантов, трициклических антидепрессантов или антимускариновых лекарственных средств, применяемых при лечении болезни Паркинсона (PD) или депрессии, антипсихотических агентов и агентов против шизофрении, антагонистов и модуляторов глутамата, агонистов метаботропных глутаматных рецепторов, антагонистов NMDA, агонистов AMPA, ацетил-L-карнитина, ингибиторов MAO-B, пептидов и факторов роста, снижающих уровень холестерина агентов, антиоксидантов, ингибторов GSK-3-бета Wnt-лигандов, PKC-активаторов, ингибиторов бета- или гамма-секретазы, разлагающих бета-амилоиды агентов, активаторов ферментов, участвующих в разложении бета-амилоидов, таких как активаторы неприлизина, инсулин-разлагающий фермент или эндотелин-превращающий фермент, агентов против бета-амилоидов, обладающих антиагрегационной активностью, хелатирующих агентов, антител и иммунотерапевтических соединений против бета-амилоидов, антител и иммунотерапевтических соединений против патологии тау-белка, антител и иммунотерапевтических соединений против патологии альфа-синуклеина, соединений, которые связываются с амилоидами, ингибиторов циклоксигеназ (COX)-2, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, эстерогенных агентов, модуляторов эстерогенных рецепторов,

стероидных нейропротекторов и фармацевтических препаратов для спинового улавливания.

В соответствии с настоящим изобретением фармацевтические композиции на основе кристаллических полиморфов Соединения А, которые можно применять для лечения или предотвращения вышеупомянутых заболеваний и расстройств, отвечающих на стимуляцию мускаринового рецептора М1, можно получить в различных формах и их можно вводить с применением различных путей введения. Руководство по составам, которые являются подходящими для различных типов введения, можно найти, например, в публикации Remington: The Science и Practice of Pharmacy (2000) by the University of Sciences in Philadelphia, ISBN 0-683-306472. Таким образом, в настоящем изобретении также предложены способы для введения лекарственных средств для лечения или предотвращения заболеваний или состояний, отвечающих на стимуляцию мускаринового рецептора М1. Таким образом, в дополнительном варианте реализации настоящее изобретение относится к

[40] способу лечения субъекта, т.е. пациента, страдающего заболеванием, определенным в п. [37] или [38], включающему введение терапевтически эффективного количества кристаллической полиморфной Формы по любому из пп. [1]-[22] или фармацевтической композиции по пп. [33], [34], [38] или [39] субъекту, нуждающемуся в этом.

Кристаллические полиморфные Формы согласно настоящему изобретению и его различным аспектам и вариантам реализации, описанным выше, теперь будут проиллюстрированы посредством ссылки на следующие Фигуры и Примеры. Кроме того, раскрытие содержимого вышеприведенного описания в уровне техники настоящего изобретения настолько, насколько это применимо, составляет часть раскрытия настоящего изобретения. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретной методологией, протоколами, линиями клеток, вспомогательными веществами, носителями и реагентами, по существу описанными в настоящем документе. Таке следует понимать, что терминология в контексте настоящего описания предназначена только для описания конкретных вариантов реализации, и она не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

ПРИМЕРЫ

Следующие Примеры позволяют проиллюстрировать варианты реализации настоящего изобретения. Следует понимать, что настоящее изобретение не предназначено для ограничения вышеприведенным описанием, которое предназначено для того, чтобы помочь проиллюстрировать варианты реализации настоящего изобретения.

Методология:

Материалы

Соединение А (температура плавления 134 °С; чистота по ВЭЖХ (ахиральная) 99,9%; чистота по ВЭЖХ (хиральная) 99,7-100% применяли в исследованиях кристаллизации.

Воду деионизировали и пропускали через ионообменную систему.

Чистота всех растворителей и реагентов была аналитической.

Температуру плавления регистрировали на приборе с температурой плавления в капилляре Electrothermal 9100 и не корректировали.

Способ и условия определения для метода рентгеновской порошковой дифракции (XRPD)

Прибор: рентгеновский дифрактометр Philips модель PW-1050/70

Графитовый монохроматор

Напряжение: 40 кВ

Ток: 28 мА

Щель: приемная щель 0,2 мм, рассеивающая щель 1 мм.

Минимальное два-тета: 3,00

Максимальное два-тета: 40,00

Размер шага: 0,05

Время счета импульсов: 0,50 сек

Источник излучения: CuK_{α}

До тех пор, пока не указано иное, перечисленные значения угла дифракции 2-тета округлены до ближайшего 0,1, ± 0,2.

Для кристаллических форм в виде АФИ метод XRPD осуществлен в соответствии с USP <941> (Фармакопеей США).

Для специалиста в данной области техники будет понятно, что дифрактограммы XRPD одного и того же образца (снятые на одном или разных инструментах) могут демонстрировать изменения интенсивности пиков при различных значениях углов 2θ. Для специалиста в данной области техники будет понятно, что дифрактограммы XRPD

различных образцов одного и того же полиморфа (снятые на одном или разных инструментах) могут также демонстрировать изменения интенсивности пиков при различных значениях углов 2θ. Дифрактограммы XRPD могут быть по существу одинаковыми в том случае, даже если они содержат соответствующие сигналы при углах дифракции 2θ, при которых изменяется интенсивность пиков.

Термический анализ:

Способ и условия определения для метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА)

Прибор: METTLER TG50

Программное обеспечение: METTLER TOLEDO STAR® System

Диапазон: 30-200 °C

Скорость нагрева: 5 °C/мин

Емкость: алюминиевый стандарт 40 мкл

Продувочный газ: азот при скорости потока 80 мл/мин.

Для АФИ термические свойства исследуемых кристаллических форм также охарактеризовали методом модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC Q 100, TA Instruments) и ТГА (TGA Q500, TA Instruments) с анализом данных, выполненным с помощью термического анализатора (Universal Analysis 2000, TA Instruments). Скорость нагрева 3 °C/мин и модулированную скорость охлаждения 1 °C/мин использовали в диапазонах температур 35-200 °C для ДСК, а скорость нагрева 10 °C/мин использовали при 110 °C и выдерживали в течение 250-360 минут для ТГА. ТГА-анализ образца АФИ проводили при скорости нагрева 10 °C/мин до конечной температуры 175 °C и анализировали при 115 °C.

Способ и условия определения для метода с использованием спектра поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe

Спектрометр: Nicolet 380

Детектор: DTGS KBr

Устройство с микропроцессорным управлением: Smart Multi-Bounce ZnSe HATR

Число сканирований для образца: 36

Разрешение: 4,000

До тех пор, пока не указано иное, пики ИК-поглощения приведены в показателях $см^{-1}$ ± 5 $см^{-1}$.

Способ и условия определения для метода твердотельного CP/MAS ^{13}C ЯМР

Спектрометр: Bruker Advance-500

Спектры измеряли в 4-мм измерительной головке CP-MAS с частотой 125,76 МГц.

Для всех спектров в качестве эталона был тетраметилсилан (TMS) с применением карбонильного углерода глицина (176,03) в качестве вторичного эталона.

Частота ротора составляла 5,0 кГц.

Двухимпульсную фазовую модуляция (TPPM) применяли для развязки от протонов.

Период контакта составлял 1000 мкс.

4000 точек данных были получены за 40 мс.

Задержка для повторного цикла для всех экспериментов составляла 5,0 с.

До тех пор, пока не указано иное, ЯМР-пики приведены со значениями химических сдвигов в миллионных долях (ppm) относительно TMS, округленных до ближайшего 0,1 ± 0,1.

Монокристаллическая рентгенография

Монокристалл исследуемого соединения прикрепляли к стекловолокну с помощью эпоксидного клея и переносили в рентгеновский дифрактометр Bruker SMART APEX CCD, оборудованный графитовым монохроматором. Система управлялась ПК на базе Pentium с программным пакетом SMART[1]. Данные собирали при 173K (около -100 °C) с применением излучения MoKα (λ = 0,71073 Å). Сразу же после сбора необработанные пакеты данных были переданы на второй ПК для объединения и уменьшения их числа с помощью программного пакета SAINT[2]. Структуру определяли и уточняли при помощи программного пакета SHELXTL[3].

1. SMART-NT V5.6, BRUKER AXS GMBH, D-76181 Карлсруэ, Германия, 2002.
2. SAINT-NT V5.0, BRUKER AXS GMBH, D-76181 Карлсруэ, Германия, 2002.
3. SHELXTL-NT V6.1, BRUKER AXS GMBH, D-76181 Карлсруэ, Германия, 2002.

Наблюдения под микроскопом различных кристаллов проводили с применением инвертированного светового микроскопа Nikon TMS. Микрофотографии получали с применением цифровой камеры (Nikon Япония, MDC Lens). Кристаллы изображали на предметном стекле.

Сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) различных кристаллов проводили при 20 кВ и при увеличении в диапазоне от x25 до x3000.

Гигроскопичность

Для АФИ поглощение воды оценивали в эксперименте по динамическому поглощению влаги (симметричный анализатор сорбции пара SGA-100, VTI Corporation). Профиль динамического поглощения влаги для АФИ (*Форма III*) был выполнен с шагом приращения 10% для сорбции при относительной влажности от 40% до 90% с последующей десорбцией до относительной влажности в 2 % с шагом приращения 10% от 90% до 10 % и с шагом приращения 1% от 10% до 2%. Профиль динамического поглощения влаги АФИ (*Форма II*) был выполнен с шагом приращения 10% для сорбции при относительной влажностьи от 40% до 90% с последующей десорбцией до относительной влажности 10%.

Влажность

Влажность АФИ определяли на титраторе Карла Фишера Settler Toledo DL35.

Растворимость в воде

Определение растворимости в воде проводили путем приготовления 50 мг моногидрата АФИ (*Форма* III) в 2 мл деионизированной воды. Указанный образец готовили в трех экземплярах, и препараты вращали в течение 2 дней при комнатной температуре. После вращения указанную смесь оставляли на три часа, позволяя осаждаться любому нерастворенному АФИ. Супернатант фильтровали в сцинтилляционных флаконах с применением 4 мм 0,45 мкМ ПТФЭ-фильтра. Разведение 1 к 40 осуществляли при помощи пипетки на 25 микролитров в 975 микролитрах образца растворителя. Полученный раствор помещали во флаконы для анализа ВЭЖХ.

Пример 1: Кристаллическая *Форма I* Соединения А

а) К Соединению А (1,37 г) добавляли этилацетат (7 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением 1,06 г твердого Соединения А. Рентгеновская порошковая дифракция, которая приводила к получению пиков при следующих значениях углов 2-тета, межплоскостных расстояний

d и относительных интенсивностей, подтвердила то, что указанный материал был кристаллическим (фиг. 1):

2θ (± 0,1)	**d (Å, неокругленные значения)**	**I/I_0**
8,8	10,069	5,3
9,6	9,182	1,8
12,3	7,224	51,9
15,6	5,699	2,2
17,5	5,067	100,0
19,3	4,611	0,6
19,9	4,464	9,3
21,6	4,110	16,0
22,7	3,908	1,1
23,0	3,861	1,8
23,5	3,783	5,1
24,5	3,627	5,8
26,3	3,385	9,1
27,2	3,275	0,2
28,8	3,101	3,0
30,3	2,948	1,1
31,3	2,858	5,4
31,6	2,826	5,9
32,5	2,756	0,6
34,0	2,636	0,8
34,5	2,598	3,0
35,4	2,537	7,0
36,0	2,495	1,8
37,1	2,426	0,7
37,4	2,403	0,6
38,5	2,337	1,4
39,0	2,310	0,4
39,4	2,283	2,6

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные): 13,269, 30,147, 43,613, 40,968, 52,151, 54,081, 46,585, 67,088, 174,360.

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения ($см^{-1}$, неокругленные): 673, 724, 774, 808, 826, 945, 984, 1012, 1026, 1070, 1110, 1144, 1194, 1278, 1291, 1352, 1370, 1388, 1426, 1438, 1467, 1676, 2685, 2791, 2802, 2842, 2921, 2941, 2974, 3023, 3159, 3429. (фиг. 10)

ДСК для кристалла *Формы I* Соединения А (фиг. 3А) показала эндотермический пик при 107,1 °С (начало при 104,8 °С), соответствующий высвобождению воды, физически

окклюдированной в структуре указанного кристалла, и эндотермический пик при 134,6 °C (начало при 133,8 °C), соответствующий температуре плавления. После плавления происходила термическая декомпозиция. Широкий низкотемпературный пик, характерный для *Формы III* при 61-77 °C (см. фиг. 4), в этом случае не наблюдали. Дополнительная информация по кристаллу *Формы I* описана в Примере 27. ТГА *Формы I* показал потерю массы на 5,2 % при нагревании до температуры вплоть до примерно 115 °C, что свидетельствует о том, что для полного моногидрата Соединения А воды требуется меньше ее стехиометрического процента (для стехиометрического моногидрата теоретическое значение для воды составляет 7,76%).

b) *Форму I* можно получить путем медленного испарения при 25 °C Соединения А, растворенного в этилацетате. XRPD показала, что указанное соединение является кристаллическим и имеет дифрактограмму XRPD *Формы I,* показанной на фиг. 1А, ДСК показывает только характерные эндотермы *Формы I* при 106,9 °C (начало при 104,9 °C), 135,8 °C (начало при 133,9 °C).

Пример 2: Кристаллическая *Форма I* Соединения А

а) К Соединению А (1,07 г) добавляли воду (25 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи и осажденные кристаллы собирали методом фильтрации. Полученные кристаллы сушили с получением 0,82 г Соединения А, температура плавления 134,7-135,2 °C.

Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD): [2-тета, d (A), I/I0] (8,8, 10,052, 6), (9,6, 9,174, 4), (12,3, 7,223, 73,9), (15,6, 5,696, 4,9), (17,3, 5,126, 81,3), (17,5, 5,066, 100), (19,3, 4,6, 1,8), (19,9, 4,461, 20,3), (21,6, 4,106, 39,8), (23,1, 3,857, 5,6), (23,5, 3,782, 6,3), (24,5, 3,632, 12,2), (26,3, 3,388, 20,9), (27,2, 3,276, 0,5), (28,8, 3,097, 8,4), (30,3, 2,945, 3,6), (31,2, 2,865, 9,8), (31,6, 2,83, 14,1), (32,5, 2,751, 2,6), (34, 2,634, 3,3), (34,5, 2,597, 5,9), (35, 2,564, 4,8), (35,4, 2,533, 9,3), (36, 2,493, 5,9), (37,4, 2,405, 2,4), (38,5, 2,338, 4,1), (39,4, 2,285, 3,8).

Химические сдвиги при твердотельном CP/MAS ^{13}C ЯМР (δ_c в ppm) 13,289, 30,148, 43,636, 41,037, 52,164, 54,139, 46,605, 67,082, 174,406.

Пики поглощения при ATR-FT-IR ($см^{-1}$): 673, 724, 774, 808, 826, 890, 944, 984, 1012, 1026, 1070, 1110, 1144, 1193, 1278, 1290, 1352, 1369, 1388, 1426, 1438, 1467, 1681, 2685, 2790, 2841, 2888, 2920, 2940, 2974, 3021, 3159, 3424.

ДСК: эндотермы при 105,6°C (начало при 104,4 °C), 134,7 °C (начало при 133,4 °C) с очень широким следом при 75-95 °C.

ТГА указанных полиморфов показал потерю массы на 5,2 % при нагревании до температуры вплоть до примерно 120 °C, что свидетельствует о том, что для полного моногидрата Соединения А воды требуется меньше ее стехиометрического процента. Эта форма определена как *Форма I* со следовым количеством *Формы III* из-за характерных пиков при ДСК, XRPD, CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

b) *Форму I* можно получить путем медленного испарения при 50 °C Соединения А, растворенного в воде. XRPD показала, что указанное соединение является кристаллическим, ДСК показывает только характерные эндотермы *Формы I* при 104,7 °C (начало при 104,8 °C) и при 133,9 °C (начало при 133,9 °C) (фиг. 3B).

Пример 3: Кристаллическая *Форма I* Соединения А

К Соединению А (1,0 г) добавляли изопропанол (3,5 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением 0,5 г твердого Соединения А.

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 13,423, 30,301, 43,729, 41,122, 52,289, 54,237, 46,739, 67,222, 174,457.

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения (см$^{-1}$, неокругленные значения): 725, 775, 809, 827, 890, 945, 985, 1012, 1027, 1071, 1111, 1144, 1195, 1278, 1292, 1353, 1371, 1389, 1427, 1438, 1468, 1672, 2845, 3021, 3158, 3427.

Данная форма определена как *Форма I* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

Пример 4: Кристаллическая *Форма I* Соединения А

К Соединению А (0,18 г) добавляли тетрагидрофуран (ТГФ, 0,5 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом

фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением твердого Соединения А.

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 13,355, 30,227, 43,679, 41,090, 52,225, 54,170, 46,678, 67,153, 174,525.

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения ($см^{-1}$, неокругленные значения): 674, 726, 775, 809, 827, 985, 1027, 1071, 1111, 1144, 1195, 1278, 1292, 1353,1371, 1388, 1426, 1438, 1468, 1676, 2791, 2850, 2920, 2940, 2974, 3023, 3159, 3430.

Данная форма определена как *Форма I* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

Пример 5: Кристаллическая *Форма I* Соединения А

К Соединению А (0,11 г) добавляли этанол (0,5 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением твердого Соединения А.

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 13,304, 30,191, 43,674, 40,999, 52,180, 54,138, 46,637, 67,100, 174,426.

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения ($см^{-1}$, неокругленные значения): 673, 724, 774, 808, 826, 985, 1027, 1046, 1070, 1110, 1278, 1291, 1353, 1370, 1388, 1426, 1438, 1467, 1669, 2790, 2842, 2887, 2920, 2940, 2974, 3022, 3161, 3426.

Данная форма определена как *Форма I* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

Пример 6: Кристаллическая *Форма I* Соединения А

К Соединению А (0,11 г) добавляли *трет*-бутилметиловый эфир (1,3 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали

методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением твердого Соединения А.

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 13,134, 30,049, 43,479, 40,789, 53,979, 51,999, 46,448, 66,927, 174,217.

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения ($см^{-1}$, неокругленные значения): 725, 775, 809, 827, 985, 1027, 1071, 1111, 1144, 1195, 1278, 1292, 1353, 1371, 1388, 1427, 1438, 1468, 1670, 2790, 2842, 2974, 3021, 3157, 3430.

Данная форма определена как *Форма I* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

Пример 7: Кристаллическая *Форма II* Соединения А; АФИ

a) Чистую кристаллическую *Форму II* Соединения А можно получить путем перекристаллизации из ацетона (фиг. 6-8). XRPD *Формы II* показана на фиг. 6 и отличается от XRPD *Формы I* и *Формы III* (фиг. 1 и 2). ДСК показала только один эндотермический пик при 135,35 °C (начало при 134,2 °C; фиг. 7A).

b) Чистую кристаллическую *Форму II* также получали в виде соответствующего требованиям cGMP соединения в килограммовых количествах и применяли в качестве АФИ в доклинических и клинических исследованиях. Данный АФИ является кристаллическим, как это показано при помощи метода XRPD на фиг. 6B и в таблице 1. ДСК данного АФИ показала эндотермический пик при 134,29 °C (фиг. 7B). ТГА для безводной кристаллической *Формы II* Соединения А не показал значимой потери в массе вплоть до 110 °C (фиг. 8). Дополнительная информация по *Форме II* описана в Примерах 25 и 26.

Таблица 1: Рентгеновская порошковая дифракция *Формы II*: перечислены значения углов 2-тета, межплоскостные расстояния d, относительная интенсивность, полная ширина линии на половине высоты (FWHM), количество импульсов, соответствующих пику, и интегрированное количество импульсов, соответствующих пику, для каждого из обнаруженных пиков

3 самых сильных пика №	№ пика	2-тета (градусы)	D (A)	I/I1	FWHM (градусы)	Интенсивность (кол-во импульсов)	Интегрированная интенсивность (кол-во импульсов)
1	9	19,7767	4,48556	100	0,12710	6060	46562
2	1	9,8897	8,93652	82	0,11770	4979	35872

3	4	11,9300	7,41237	78	0,12940	4715	31676

Перечень данных

№ пика	2-тета (градусы)	d (А)	I/II	FWHM (градусы)	Интенсивность (кол-во импульсов)	Интегрированная интенсивность (кол-во импульсов)
1	9,8897	8,93652	82	0,11770	4979	35872
2	10,7921	8,19122	30	0,11250	1795	12577
3	11,7600	7,51913	31	0,13860	1884	19320
4	11,9300	7,41237	78	0,12940	4715	31676
5	14,7625	5,99590	16	0,17120	966	10620
6	16,1991	5,46725	7	0,22540	401	5035
7	18,2000	4,87044	33	0,19420	2024	22608
8	18,4592	4,80263	77	0,16100	4695	40314
9	19,7767	4,48556	100	0,12710	6060	46562
10	21,2729	4,17333	4	0,16250	255	2404
11	21,5904	4,11267	4	0,15390	235	2048
12	22,1000	4,01898	1	0,11480	80	428
13	22,3798	3,96936	12	0,14840	718	6890
14	22,7003	3,91404	27	0,14230	1633	12995
15	23,9292	3,71574	23	0,13200	1365	10904
16	24,2575	3,66619	2	0,12910	98	600
17	24,8370	3,58195	6	0,20850	352	6312
18	25,2800	3,52017	2	0,11260	93	485
19	26,1027	3,41106	3	0,14610	175	1203
20	26,4361	3,36879	7	0,21560	420	7835
21	26,9035	3,31132	2	0,11100	97	505
22	27,2103	3,27467	1	0,12060	57	339
23	28,3424	3,14639	1	0,10860	61	313
24	28,7210	3,10577	4	0,16110	241	2421
25	29,1497	3,06106	7	0,14910	433	4077
26	29,4845	3,02706	3	0,17520	154	1267
27	29,6800	3,00757	9	0,14740	561	5049
28	29,8400	2,99180	7	0,10460	441	2992
29	31,2386	2,86097	1	0,12450	70	414
30	31,8919	2,80384	6	0,22250	387	5169
31	32,6400	2,74126	5	0,16580	286	3185
32	32,9600	2,71538	20	0,22340	1226	11010
33	33,1000	2,70421	22	0,13580	1322	8576
34	33,3600	2,68373	6	0,13740	383	3789
35	33,9000	2,64220	1	0,16840	81	639
36	34,3800	2,60640	1	0,07660	47	173
37	34,6020	2,59019	1	0,39170	53	1011
38	34,7600	2,57878	2	0,18600	95	867
39	34,9400	2,56590	4	0,16800	271	3999
40	36,2200	2,47811	6	0,14000	360	2580
41	36,4419	2,46352	4	0,21520	252	2910
42	36,8052	2,44004	9	0,16820	530	4818
43	37,4600	2,39887	2	0,07620	119	431
44	38,2448	2,35143	1	0,14780	83	597
45	38,4896	2,33704	2	0,17750	106	891
46	41,7800	2,16028	2	0,07640	118	426
47	43,3200	2,08698	2	0,13640	100	644
48	43,9467	2,05866	1	0,14990	68	477

№ режима определения рентгеновской трубки

материал анода	Cu	
напряжение	40,0	(кВ)
ток	35,0	(мА)

Сканирование

метод сканирования	Тета-2-тета
диапазон углов сканирования	4,0000-45,0000(градусы)
режим сканирования	Непрерывное сканирование
скорость сканирования	2,0000 (градусов/мин)
шаг для образца	0,0200 (градусы)
установленное время	0,60 (сек)
Ось бета	
Скорость вращения	60:00 (об/мин)

Щели

Щель расходимости 1,00 (градусы)

Рассеивающая щель	1,00 (градусы)
Приемная щель	0,30 (мм)

c) Чистую безводную кристаллическую *Форму II* можно получить из насыщенных растворов Соединения A, полученных путем добавления Соединения A к ацетону при 30 °C до 50 °C. Их быстро охлаждали на ледяной бане с ацетоном чтобы вызвать осаждение. Образовавшееся твердое вещество выделяли и характеризовали методом XRPD. XRPD показала характерные для *Формы II* пики.

d) Чистую безводную кристаллическую *Форму II* можно получить из насыщенного раствора Соединения A в ацетоне, полученного при 30 °C и 50 °C, который медленно охлаждали в циркуляционной ванне с программным обеспечением. Образовавшуюся суспензию затем нагревали до 50 °C в течение 2 часов и затем охлаждали до 25 °C в течение 2 часов. Этот процесс повторяли в течение ночи и твердое вещество выделяли для дальнейшего анализа методом XRPD, который показал характерные для *Формы II* пики.

Пример 8: Кристаллическая *Форма II* Соединения A

a) К Соединению A (1,05 г) добавляли ацетонитрил (9 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением 0,71 г твердого Соединения A.

Рентгеновская порошковая дифракция, которая приводила к получению пиков при следующих значениях углов 2-тета, межплоскостных расстояний d и относительных интенсивностей, подтвердила то, что указанный материал был кристаллическим:

2 θ (± 0,1)	**d (Å, неокругленные значения)**	**I/I_0**
9,9	8,894	100,0
10,8	8,16	12,7
11,8	7,482	33,0
12,2	7,225	11,3
14,8	5,971	24,0
15,5	5,729	2,9
16,2	5,458	15,0
17,3	5,120	18,9
18,2	4,861	59,4

18,5	4,792	63,7
19,8	4,476	81,4
21,3	4,164	9,5
21,6	4,107	11,6
22,4	3,960	12,2
22,7	3,909	19,0
24,0	3,704	5,4
24,7	3,605	8,2
26,3	3,39	8,4
28,8	3,100	6,9
29,2	3,058	6,3
29,7	3,002	9,1
31,3	2,859	3,7
32,0	2,801	7,7
32,9	2,717	7,5
34,0	2,637	2,8
35,0	2,563	5,2
36,5	2,460	6,6
36,9	2,436	9,5
37,4	2,402	2,1
38,3	2,348	3,3

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 15,371, 14,834, 28,871, 26,010, 52,326, 49,327, 43,582, 39,487, 38,761, 45,773, 44,974, 65,289, 64,013, 175,005.

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения ($см^{-1}$, неокругленные значения): 729, 773, 822, 906, 944, 989, 1027, 1065, 1108, 1147, 1194, 1279, 1294, 1340, 1362, 1425, 1447, 1464, 1667, 2792, 2850, 2869, 2901, 2940, 2951, 3006, 3160, 3428.

ДСК показала эндотермы при 50-77 °C (очень небольшие и широкие, возможно вследствие присутствия *Формы III* в следовых количествах), 105,2 °C (начало при 104,5 °C; очень небольшие, возможно вследствие присутствия *Формы I* в следовых количествах) и 134,8 °C (начало при 133,4 °C).

b) Чистую безводную кристаллическую *Форму II* можно получить в сухом ацетонитриле (см. Пример 26 и фиг. 11),

c) Чистую безводную кристаллическую *Форму II* можно получить из суспензии моногидратной *Форма I* и *III* в ацетонитриле (см. Пример 22).

d) Чистую безводную кристаллическую *Форму II* можно получить из насыщенного раствора Соединения А, полученного путем добавления Соединения А к ацетонитрилу при 30 °C до 50 °C и быстрого охлаждения указанной смеси на ледяной бане с ацетоном

для того, чтобы вызвать осаждение. Образовавшееся твердое вещество выделяли и характеризовали методом XRPD, который показал характерные для *Формы II* пики.

e) Чистую безводную кристаллическую *Форму II* можно получить из насыщенного раствора Соединения A в ацетонитриле, полученного при 30 °C и 50 °C, который медленно охлаждали в циркуляционной ванне с программным обеспечением. Образовавшуюся суспензию затем нагревали до 50 °C в течение 2 часов и затем охлаждали до 25 °C в течение 2 часов. Этот процесс повторяли в течение ночи и твердое вещество выделяли для дальнейшего анализа методом XRPD, который показал характерные для *Формы II* пики.

Пример 9: Кристаллическая *Форма II* Соединения A

a) К Соединению A (1,25 г) добавляли гексан (100 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением 1,06 г твердого Соединения A. Рентгеновская порошковая дифракция подтвердила то, что указанный материал представлял собой кристаллическую *Форму II* с присутствием *Формы I* в следовых количествах. Эта *Форма* определена как *Форма II* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR:

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 15,385, 14,829, 28,998, 25,945, 52,293, 49,345, 43,595, 39,504, 45,791, 45,014, 65,441, 64,086, 174,963 (см. таблицу 6).

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения (см$^{-1}$, неокругленные значения): 730, 773, 805, 820, 854, 905, 944*, 988*, 1027*, 1064, 1108*, 1148, 1193, 1278, 1294, 1339, 1362, 1424, 1446, 1458, 1664, 2685, 2723, 2771, 2850, 2868, 2901, 2940, 2951, 3005 (*Указанные пики могут быть вследствие присутствия в следовых количествах *Формы I* в *Форме II* Соединения A).

b) Чистую безводную кристаллическую *Форму II* можно получить путем фазового уравновешивания суспензии Соединения A в гексане при 50 °C ± 1 °C. После уравновешивания в течение 24 часов, супернатант фильтровали и твердое вещество собирали и анализировали методом XRPD. Рентгеновская порошковая дифракция подтвердила то, что указанный материал был кристаллическим, и XRPD приводила к

получению характерных для *Формы II* пиков при значениях углов 2-тета, межплоскостных расстояний d и относительных интенсивностей.

Пример 10: Кристаллическая *Форма II* Соединения А

К Соединению А (1,48 г) добавляли диоксан (4 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением 0,77 г твердого Соединения А. Рентгеновская порошковая дифракция, которая приводила к получению пиков при следующих значениях углов 2-тета, межплоскостных расстояний d и относительных интенсивностей, подтвердила то, что указанный материал был кристаллическим:

2 θ (± 0,1)	**d (Å, неокругленные значения)**	**I/I_0**
9,9	8,906	100
10,8	8,181	18,1
11,8	7,498	27,7
12,2	7,238	5,4
14,8	5,973	16,2
15,5	5,731	1,7
16,2	5,458	10,4
17,31	5,124	10,5
18,2	4,866	38
18,5	4,801	36,2
19,8	4,479	72,7
21,3	4,169	5,6
21,6	4,106	6,4
22,4	3,968	9,3
22,7	3,908	14,4
24,0	3,712	5,3
24,9	3,578	5
26,4	3,38	4,7
28,8	3,105	4
29,2	3,06	4,4
29,8	2,993	5,4
31,9	2,805	4,8
32,9	2,718	9,4
35,0	2,563	3,1
36,8	2,44	4,1
38,5	2,337	1,8

Как показано на фиг. 9 (*Форма II*), твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 15,359, 14,788, 28,926, 25,956, 52,311, 49,342, 43,462, 39,543, 45,806, 44,960, 65,557, 63,967, 174,965.

Как показано на фиг. 10 (*Форма II*), ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения ($см^{-1}$, неокругленные значения): 729, 773, 822, 906, 944, 988, 1027, 1065, 1109, 1148, 1194, 1279, 1294, 1339, 1362, 1426, 1447, 1471, 1671, 2793, 2850, 2869, 2901, 2941, 2951, 3012, 3159, 3432.

ДСК показала эндотермы при 56-66 °C (очень небольшие, возможно остаток растворителя или *Форма III* в следовом количестве) и 134,9 °C (начало при 133,7 °C).

Эта форма также определена как *Форма II* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

Пример 11: Кристаллической *Форма II* Соединения А

К Соединению А (0,19 г) добавляли диэтиловый эфир (7 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением твердого Соединения А.

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 15,206, 14,629, 13,102*, 28,814, 25,747, 52,167, 49,182, 43,326, 39,323, 38,529, 45,610, 44,756, 66,827*, 65,310, 63,845, 174,863. (*Указанные пики при 13,102 и 66,827 могут быть вследствие присутствия *Формы I* в следовом количестве).

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения ($см^{-1}$, неокругленные значения): 728, 773, 822, 944, 987, 1027, 1065, 1108, 1147, 1278, 1293, 1339, 1362, 1425, 1445, 1459, 1664, 2787, 2847, 2869, 2902, 2921, 2951, 3006, 3147.

Данная форма определена как *Форма II* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

Пример 12: Кристаллическая *Форма II* Соединения А

Чистую безводную кристаллическую *Форму II* можно получить из насыщенного раствора Соединения А в гексане, полученного при 30 °C и 50 °C, который медленно

охлаждали в циркуляционной ванне с программным обеспечением. Образовавшуюся суспензию затем нагревали до 50 °C в течение 2 часов и затем охлаждали до 25 °C в течение 2 часов. Этот процесс повторяли в течение ночи и твердое вещество выделяли для дальнейшего анализа методом XRPD, который показал характерные для *Формы II* пики.

Пример 13: Кристаллическая *Форма II* Соединения А

К Соединению А (0,10 г) добавляли циклогексан (5 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением твердого Соединения А.

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 15,356, 14,775, 29,061, 25,940, 52,340, 49,360, 43,368, 39,70438,721, 45,819, 44,950, 65,646, 64,006, 175,093.

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения ($см^{-1}$, неокругленные значения): 668, 682, 707, 749, 774, 809, 824, 862, 945, 988, 1027, 1065, 1110, 1146, 1195, 1279, 1294, 1351, 1448, 1468, 1676, 2735, 2792, 2816, 2827, 2851, 2900, 2922, 2941.

Данная форма определена как *Форма II* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

Пример 14: Кристаллическая полиморфная *Форма III* Соединения А

Кристаллическую *Форму III* Соединения А можно получить из вторичной суспензии Соединения А в деионизированной воде с последующей фильтрацией. Рентгеновская порошковая дифракция, подтвердила то, что указанный материал был кристаллическим (см. фиг. 2).

В первоначальных экспериментах была предпринята попытка идентифицировать растворитель, который можно применять для перекристаллизации Соединения А для крупномасштабной кристаллизации АФИ в соответствии с требованиями cGMP, при этом выяснилось, что для получения АФИ с хорошим извлечением можно применять различные растворители. Однако многие из этих растворителей (этилацетат/гептан,

этанол, тетрагидрофуран, толуол, изобутил ацетат и метилизобутилкетон среди прочих) не были подходящими для масштабирования вследствие того, что конечный продукт, длинные игольчатые кристаллы, прилипал к стенкам колбы. Для таких липких твердых веществ требовалось соскабливание вручную. Ацетон был единственным растворителем, который приводил к получению белого материала с минимальной потерей твердых веществ на стенках колбы. В этом случае перекристаллизация из ацетона приводила к получению кристаллов *Формы II* (фиг. 6-8). Гидратация конечного продукта была последним требованием для получения *Формы III*. Эксперименты показали, что Соединение А может поглощать примерно 1 молярный эквивалент воды в водном растворе ацетона в случае перемешивания в течение примерно 0,5 часов. Таким образом, кристаллическую *Форму III* Соединения А получали в больших килограммовых количествах в виде соответствующего требованиям cGMP АФИ путем добавления 1,3 моль деионизированной воды к раствору Соединения А в ацетоне. Поскольку Соединение А (*Форма II*) может легко поглощать воду, необходимо разработать метод сушки, при котором ацетон бы удалялся без удаления воды. Эксперименты по сушке в печи оказались непрактичными. Сушка указанного материала в течение ночи под стационарным вакуумом при 40 °С приводила почти к полному удалению всей воды, как это было показано анализом по методу Карла Фишера. Даже при 20-25 °С в условиях полного стационарного вакуума воду можно удалить из указанной молекулы. Позже было обнаружено, что в случае снижения относительной влажности ниже 10%, воду можно будет удалить. И наоборот, в случае относительной влажности выше 60%, указанный продукт поглощал эту воду, превращаясь в конечном итоге в полный гидрат. На основании этих данных было разработано два способа гидратации. Оба эти способа сначала включают образование гидрата путем добавления 1,3 моль воды к гомогенному кристаллизованному раствору; фильтрацию указанного гидратированного материала, проведение анализа по методу Карла Фишера; и высушивание этого материала на фильтре под вакуумом в потоке азота. Это приводит к удалению ацетона без обезвоживания молекулы. Другой способ включал удаление ацетона с применением вакуумной печи при температуре окружающей среды и затем повторную гидратацию указанного материала путем увеличения относительной влажности в печи до 60-90 %. 15,1 л ацетона, 1 кг Соединения А загружали в сосуд и указанный раствор доводили до кипения без вакуума. Раствор затем выдерживают при кипячении с обратным холодильником, чтобы обеспечить полное растворение твердых веществ. Затем указанный раствор

охлаждают до 35-45 °С и пропускают через встроенный фильтр для удаления любых частиц. Затем раствор нагревают и упаривают при атмосферном давлении до 7,4-7,6 л. Добавляют 0,1 л деионизированной воды и указанный раствор охлаждают до температуры от -5 до -10 °С в течение 3-4 часов. Затем раствор выдерживают при температуре от -5 до -10 °С в течение не менее 1 часа. На этом этапе осуществляют контроль процесса, отфильтрованные твердые вещества анализируют на содержание воды, и в случае, если результаты анализа по методу Карла Фишера превышают 7,5 %, указанный процесс продолжают дальше. Твердые вещества затем фильтруют и высушивают на фильтре под вакуумом и в потоке N_2 в течение минимум 4 часов. Кристаллизация приводит к получению примерно 1,0 кг моногидрата Соединения А, *Формы III* в виде АФИ (выход 93%); (см. Фиг .4В, фиг. 5 и Пример 24).

Рентгеновская порошковая дифракция подтвердила, что полученный таким образом материал был кристаллическим (таблица 2 и фиг. 2):

Таблица 2: Рентгеновская порошковая дифракция *Формы III*: перечислены значения углов 2-тета, межплоскостные расстояния d, относительная интенсивность, полная ширина линии на половине высоты (FWHM), количество импульсов, соответствующих пику, и интегрированное количество импульсов, соответствующих пику, для каждого из обнаруженных пиков

3 самых сильных пика

№	№ пика	2-тета (градусы)	D (A)	I/II	FWHM (градусы)	Интенсивность (кол-во импульсов)	Интегрированная интенсивность (кол-во импульсов)
1	6	17,51	5,06	100	0,1821	8489	75983
2	3	12,25	7,21	33	0,1710	2810	29889
3	5	17,26	513	28	0,1622	2419	31649

Перечень данных

№ пика	2-тета (градусы)	D (A)	I/II	FWHM (градусы)	Интенсивность (кол-во импульсов)	Интегрированная интенсивность (кол-во импульсов)
1	8,80	10,03792	3	0,11770	4979	35872
2	9,67	9,13934	1	0,11250	1795	12577
3	12,25	7,21045	33	0,13860	1884	19320
4	15,62	5,65862	1	0,12940	4715	31676
S	17,26	5,13352	28	0,17120	966	10620
6	17,51	5,06193	100	0,22540	401	5035
7	17,80	4,97898	5	0,19420	2024	22608
8	19,28	4,59999	1	0,16100	4695	40314
9	19,89	4,46131	10	0,12710	6060	46562
10	21,64	4,10292	19	0,16250	255	2404
11	22,72	3,91069	1	0,15390	235	2048
12	23,08	3,85050	2	0,11480	80	428
13	23,53	3,77803	5	0,14840	718	6890
14	24,44	3,63922	5	0,14230	1633	12995
15	24,56	3,62171	6	0,13200	1365	10904
16	26,31	3,38435	12	0,12910	98	600
17	27,23	3,27210	1	0,20850	352	6312
18	28,80	3,09728	4	0,11260	93	485

19	30,22	2,95504	1	0,14610	175	1203
20	30,38	2,93848	2	0,21560	420	7835
21	31,27	2,85797	5	0,11100	97	505
22	31,62	2,82733	7	0,12060	57	339
23	31,76	2,81518	6	0,10860	61	313
24	32,06	2,78952	2	0,16110	241	2421
25	32,54	2,74976	1	0,14910	433	4077
26	32,78	2,72988	1	0,17520	154	1267
27	32,92	2,71859	1	0,14740	561	5049
28	34,03	2,63228	1	0,10460	441	2992
29	34,57	2,59259	3	0,12450	70	414
30	34,86	2,57168	2	0,22250	387	5169
31	35,05	2,55833	2	0,16580	286	3185
32	35,39	2,53399	8	0,22340	1226	11010
33	35,50	2,52670	4	0,13580	1322	8576
34	36,03	2,49088	2	0,13740	383	3789
35	36,50	2,45949	1	0,16840	81	639
36	37,11	2,42099	1	0,07660	47	173
37	37,36	2,40531	1	0,39170	53	1011
38	38,50	2,33632	2	0,18600	95	867
39	39,10	2,30208	1	0,16800	271	3999
40	39,50	2,27966	3	0,14000	sso	2580
41	40,18	2,24253	2	0,21520	252	2910
42	41,30	2,18378	1	0,16820	530	4818
43	41,90	2,15414	1	0,07620	119	431
44	42,16	2,14147	1	0,14780	83	597
45	42,39	2,13069	1	0,17750	106	891
46	43,41	2,08284	1	0,07640	118	426
47	43,70	2,06971	1	0,13640	100	644
48	43,94	2,05880	2	0,14990	68	477

(Детали эксперимента те же, что и для таблицы 1).

На фиг. 4 показаны кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для моногидратной кристаллической формы Соединения А (*Форма III*); А), полученной из вторичной суспензии в воде. ДСК свидетельствует о наличии двух эндотермических пиков, одного примерно при 77,10 °С и другого примерно при 134,87 °С; и В) соответствующего требованиям cGMP активного фармацевтического ингредиента (АФИ), полученного кристаллизацией из ацетона и 1,3 эквивалента воды. ДСК свидетельствует о наличии двух эндотермических пиков, одного примерно при 61,18°С и другого примерно при 133,75 °С.

На фиг. 5 показан результат термогравиметрического анализа (ТГА) для моногидратной кристаллической формы Соединения А (*Форма III*; АФИ). ТГА свидетельствует о потере массы на 7,8% при нагревании до температуры вплоть до примерно 110 °С. Влажность по результатам анализа по методу Карла Фишера составляет 7,7% как это и ожидалось для стехиометрического моногидрата.

Пример 15: Превращение *Формы II* в *Форму III*

Кристаллическую *Форму II* Соединения А (0,4631 г; кристаллизованная из ацетонитрила) размещали в сушильном шкафу при относительной влажности 95% (насыщенный раствор Na_2HPO_4) и при комнатной температуре в течение одной недели

(фиг. 15A). Анализ кристаллического материала методами рентгеновской порошковой дифракции, ATR FT-IR, твердотельного ^{13}C CP-mAS ЯМР, ДСК и ТГА свидетельствовал о том, что указанный материал не являлся ни кристаллической *Формой I,* ни *Формой II* Соединения A, но представлял собой *Форму III* (см. фиг. 15B). Следует понимать, что полученные методами рентгеновской порошковой дифракции, ATR FT-IR и ^{13}C ЯМР характеристики *Формы III* аналогичны характеристикам *Формы I*. Однако исследование методом ДСК показало эндотермы при 58-94 ºC (очень широкие) и 133,9 ºC (начало при 133,4 ºC), а ТГА-кривая показала потерю в массе на 7,3% в диапазоне от 58 ºC до 94 ºC, что свидетельствует о присутствии одной молекулы воды на каждую молекулу Соединения A, причем оба этих результата представляют собой характерные особенности *Формы III* (фиг. 15). Примечательно, что такая непрерывная дегидратация с началом при относительно низкой температуре характерна для гидратов канального типа, что также применимо и к *Форме III* (см. также Mirza et al., *AAPS Pharma Sci.* 5(2): 2003). Рентгеновская порошковая дифракция подтвердила, что полученный таким образом материал был кристаллическим:

2 θ (± 0,2)	d (Å, неокругленные значения)	I/I_0
8,8	10,338	2,6
9,6	9,439	1,9
12,2	7,360	40,4
15,5	5,786	6,6
17,3. 17,5	5,187 5,091	100,0 61,5
19,3	4,645	2,3
19,9	4,512	26,2
21,6	4,147	40,1
22,8	3,944	4,0
23,1	3,895	5,9
23,5	3,815	4,2
24,5	3,673	12,5
26,3	3,414	21,8
28,8	3,121	8,4
30,3	2,967	4,5
31,2	2,882	7,1
31,6	2,849	13,8
32,5	2,772	2,8
34,0	2,651	3,7
34,6	2,611	5,3
35,0	2,576	7,4
35,4	2,550	7,6

36,0	2,510	6,8
37,4	2,418	2,4
38,5	2,353	4,2
39,5	2,294	3,1

Твердотельный ^{13}C CP/MAS ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 13,771, 30,702, 44,121, 41,489, 54,598, 52,647, 47,073, 67,559, 174,932.

ATR-FT-IR давала спектр, содержащий следующие пики поглощения ($см^{-1}$, неокругленные значения): 725,774, 808, 827, 985, 1039, 1070, 1110, 1144, 1194, 1277, 1291, 1353, 1369, 1388, 1426, 1438, 1467, 1659, 2789, 2835, 2918, 3088, 3144, 3422.

Пример 16: Смесь Форм I и II

К Соединению А (0,12 г) добавляли дихлорметан (0,2 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением твердого Соединения А.

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 14,708, 14,581, 13,122, 30,010, 25,692, 53,942, 52,012, 49,300, 43,437, 40,832, 46,449, 66,949, 65,522, 63,884, 174,237.

Данная форма определена как смесь *Формы I* и *Формы II* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

Пример 17: Смесь Форм I и II

К Соединению А (0,12 г) добавляли толуол (0,5 мл), и указанную смесь нагревали для растворения соединения. Прозрачный раствор охлаждали при комнатной температуре в течение ночи. В растворе образовывался твердый материал, видимый невооруженным глазом в форме кристалла. Данный материал собирали методом фильтрации и сушили при комнатной температуре под вакуумом с получением твердого Соединения А.

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР кристаллического материала давал спектр, содержащий следующие химические сдвиги (δ_c в ppm, неокругленные значения): 15,331, 14,724, 13,275, 30,157, 29,055, 25,906, 54,082, 52,728, 52,228, 49,334, 43,489, 39,538, 37,700, 45,790, 44,884, 67,063, 65,623, 63,970, 175,004.

Данная форма определена как смесь *Формы I* и *Формы II* из-за характерных пиков в CP/MAS ^{13}C ЯМР и ATR-FT-IR.

Пример 18: Превращение *Формы I* в *Форму II* при нагревании

a) Во время нагревания при 90 °C кристаллической *Формы I* Соединения A (кристаллизованная из этилацетата), характерные для *Формы I* пики уменьшались (особенно это было заметно в твердотельных спектрах ^{13}C CP/MAS ЯМР в областях 14-15, 26-29, 44-46 и 63-66 ppm), хотя характерные для кристаллической *Формы II* Соединения A пики увеличивались [диагностические пики (15,4, 14,7), (29,1, 25,9), (64,0, 65,7) ppm]. За 4 часа кристаллическая *Форма I* Соединения A полностью превращалась в кристаллическую *Форму II* Соединения A.

b) Кристаллическую *Форму I/III* Соединения A, кристаллизованную из воды, нагревали при 90 °C в течение 75 мин. Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР указанного продукта подтвердил то, что кристаллическая *Форма I/III* превратилась в кристаллическую *Форму II* (см. фиг. 16).

c) Кристаллическую *Форму II* Соединения A нагревали при 70 °C в течение 10 часов и затем оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР указанного продукта подтвердил то, что кристаллическая *Форма II* оставалась неизменной.

Пример 19: Превращение *Формы I* в *Форму II* при плавлении

a) Кристаллическую *Форму I/III* Соединения A (кристаллизованную из воды) нагревали до 160 °C и затем расплавленный материал оставляли при комнатной температуре для кристаллизации. Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР указанного продукта подтвердил то, что была получена кристаллическая *Форма II*.

b) Кристаллическую *Форму II* Соединения A (кристаллизованную из ацетонитрила) нагревали до 160 °C и затем расплавленный материал оставляли при комнатной температуре для кристаллизации. Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР указанного продукта подтвердил то, что была получена кристаллическая *Форма II*.

Пример 20: Превращение *Формы II* в *Форму I* или в смесь *Форм I* и III соответственно в условиях окружающей среды

a) Кристаллическую *Форму II* Соединения A оставляли при комнатной температуре на 90 дней. Твердотельный CP-MAS ^{13}C ЯМР подтвердил то, что кристаллическая *Форма II* превратилась в кристаллическую *Форму I*.

b) *Форма II* в виде АФИ превращается в *Форму I* при воздействии относительной влажности 90% в течение 3 часов, что подтверждается в модульной системе для ДСК (МДСК). Таким образом, *Форма II* (МДСК= 134,4 ^{0}C) превращается в *Форму I* (МДСК= 104,0 ^{0}C и 133,8 ^{0}C).

c) *Форма II* в виде АФИ превращается в смесь *Форм I* и *III* при воздействии влажности окружающей среды при комнатной температуре в течение четырех месяцев, что подтверждается в МДСК (изотермы: 62,2 °C, 104,2 °C и 134,1 °C).

Пример 21: Кристаллическая *Форма I* не превращается в *Форму III* при высокой влажности

Кристаллическую *Форму I* Соединение А (0,4149 г, кристаллизованная из этилацетата) размещали в сушильном шкафу при относительной влажности 95% (насыщенный раствор Na_2HPO_4) и при комнатной температуре в течение одной недели Анализ кристаллического материала методами рентгеновской порошковой дифракции, ATR FT-IR, твердотельного ^{13}C CP-mAS ЯМР, ДСК и ТГА подтвердил то, что указанный материал все еще представлял собой кристаллическую *Форму I* и не превратился в *Форму III*. Такая особенность является другим доказательством того, что *Форма I* и *Форма III* являются различными кристаллическими формами.

Пример 22: Превращение в суспензии

Ацетонитрил (2 мл) добавляли к смеси кристаллических *Форм I и III* Соединения А (0,15 г; кристаллизованные из воды) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем фильтровали оставшиеся твердые вещества. Методом твердотельного CP-MAS ^{13}C ЯМР было подтверждено, что указанная смесь кристаллических *Форм I* и *III* превратилась в кристаллическую *Форму II*.

Пример 23: Фазовое уравновешивание смеси

a) Заранее определенное количество безводных кристаллических и моногидратных кристаллических форм Соединения А по отдельности смешивали с заранее определенным количеством либо безводных, либо моногидратных форм Соединения А, а затем уравновешивали в ацетоне и отслеживали методом XRPD. В обоих экспериментах была получена по существу чистая безводная кристаллическая форма (*Форма II*).

b) Заранее определенное количество безводных кристаллических и моногидратных кристаллических форм Соединения А по отдельности смешивали с заранее определенным количеством либо безводных, либо моногидратных форм Соединения А, а затем уравновешивали в воде и отслеживали методом XRPD. Указанные твердые вещества полностью превращались в по существу чистую моногидратную *Форму III* в течение 2 часов.

Пример 24: Физические свойства моногидратной кристаллической *Формы III* Соединения А

Физические свойства моногидратной кристаллической *Формы III* Соединения А представлены в таблицах 2, 3 и Примерах 14 и 21.

Таблица 3. Физическая характеристика моногидратной кристаллической формы (*Формы III*) Соединения.

Образец формы	**Моногидратная форма**	
Внешний вид Физическое описание	Белый порошок Длинные стержнеобразные кристаллы	
ДСК	$T_{начало}$ (°C) 57,6 133,7	$T_{пик}$ (°C) 77,1 134,9
Рентгеновская порошковая дифракция	Кристаллической Значения углов 2-тета: см. таблицу 2.	

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции показала, что указанный образец представляет собой кристаллический материал (фиг. 2). ДСК данного образца показала наличие двух ДСК-пиков, одного примерно при 77,1 °C (широкий) и другого примерно при 134,9 °C (фиг. 4A); и пиков для АФИ при 61,18 °C (широкий) и 133,75 °C (фиг. 4B). Результаты ТГА (фиг. 5) показывали потерю массы на 7,8% вплоть до примерно 110 °C, как это и ожидалось для стехиометрического моногидрата. После плавления сразу же произошла термическая декомпозиция, и указанный материал полностью разложился при температуре около 230 °C.

Соответствующая требованиям cGMP *Форма III* в виде АФИ является высокостабильной при условиях долгосрочных испытаний при 25 °C/относительной влажности 60% без изменений внешнего вида (белый порошок); при ДСК (T=0, 64,2 °C и 133,8 °C; и при T=12 месяцев, 64,5 °C и 133,8 °C, как это и ожидалось по характерным признакам *Формы*

III); без изменений в чистоте, определенной методом ВЭЖХ (ахиральная), 100% и ВЭЖХ (хиральная), 99,9-100%; в содержании воды (7,6-8%). *Форма III* не превращается в *Форму I*. Кроме того, *Форма I* не превращается в *Форму III*. Такая особенность является другим доказательством того, что *Форма I* и *Форма III* отличны друг от друга и не являются взаимопревращающимися кристаллическими формами.

Важно отметить, что *Форма III* в виде АФИ является стабильной с физической точки зрения и негигроскопичной, и она не адсорбирует воду при относительной влажности 8-90%. Как следствие, порошковая структура также не изменяется. При относительной влажности выше 7% десорбции воды обнаружено не было. При относительной влажности ниже 7% в *Форме* III начинает процесс дегидратации с практически полной потерей воды при относительной влажности 2%.

Растворимость АФИ в воде (*Форма III*) = 5,3 мг/мл.

Пример 25: Физические характеристики безводной кристаллической формы (*Формы II*) Соединения А

Физические свойства безводной кристаллической *Формы II* Соединения А перечислены в таблицах 1 и 4.

Таблица 4 Физическая характеристика безводной кристаллической *Формы II* Соединения А

Образец формы	**Безводная форма**
Внешний вид Физическое описание	Белый порошок Игольчатая
Температура плавления	131,2-133,3 °C
ДСК	$T_{начала}$ (°C) $T_{пик}$ (°C) 134,2 135,4
Рентгеновская порошковая дифракция	Кристаллическая Значения улов дифракции 2-тета: см. таблицу 1.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (фиг. 6; таблица 1) показывает, что указанный образец является кристаллическим с температурой плавления примерно 131,2-133,3 °C. ДСК показывает, что указанный кристаллический материал имеет $T_{начала}$ примерно при 134,2 °C и $T_{пика}$ примерно при 135,4 °C (фиг. 7A) и температуру примерно 134,29 °C для АФИ (фиг. 7B). Результаты ТГА (фиг. 8) не показывают значимой потери

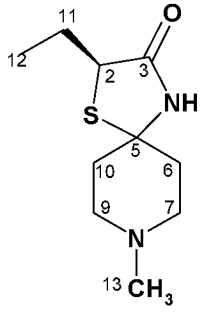
в массе до 110 °С. После плавления сразу же происходила термическая декомпозиция, и указанный материал полностью разложился при температуре около 250°С.

Форма II в виде АФИ является высокостабильной на протяжении двух лет в виде безводной *Формы II* в случае ее хранения в условиях сухого атмосферного воздуха. Безводная *Форма II* в случае ее хранения при комнатной температуре и влажности окружающей среды начинает превращаться в гидратную форму. Доказательство частичного превращения безводной формы в гидратную основаны на увеличении содержания воды, наблюдаемом при повторной обработке. При уравновешивании безводной *Формы II* при повышенной влажности, происходит превращение в моногидратную *Форму III*, о чем свидетельствует стехиометрический молярный коэффициент поглощения воды и термические свойства.

Твердотельный CP/MAS ^{13}C ЯМР также можно применять для определения числа молекул в ассиметричной кристаллографической ячейке (Harris, *Analyst* 131 (2006), 351-373; Harris, *Solid State Sciences* 6 (2004), 1025-1037). Молекулярные кристаллы, которые содержат более одной молекулы одного и того же вида в асимметричной ячейке, находятся в разных кристаллографических местах, поэтому они имеют разную среду. Как следствие, ЯМР показал бы, что они обладают разными свойствами, и аналогичные атомы (например, атомы углерода) в принципе будут различаться по своим химическим сдвигам. В целом в случае, когда пики появляются как триплеты при резонансе на ядрах ^{13}C, число компонентов таких мультиплетов свидетельствует о числе молекул в указанной ассиметричной ячейке. Таким образом, для кристаллической *Формы I* Соединения А (см. фиг. 9В и таблицу 5) наблюдался один набор сигналов, что свидетельствует о том, что в ассиметричной ячейке присутствует одна молекула соединения А (см. также Пример 27; фиг. 14). С другой стороны, для кристаллической *Формы II* Соединения А (см. фиг. 9А и таблицу 5) удвоение некоторых резонансных пиков (в частности, это заметно в областях 14-15, 26-29, 44-46 и 63-66 ppm) свидетельствует о том, что в кристаллической ячейке находится более одной молекулы Соединения А (см. также Пример 25; фиг. 11). Исследования твердотельного спектра CP/MAS ^{13}C ЯМР каждой из форм по отдельности (кристаллическая *Форма II* и *I* Соединения А соответственно) [фиг. 9А, диагностические пики (15,4, 14,7), (29,1, 25,9), (64,0, 65,7) ppm; фиг. 9В, диагностические пики 13,3, 30,2,67,1 ppm] и спектра истинной смеси кристаллических *Форм I и II* [фиг. 9D, диагностические пики (15,4, 14,7, 13,3),

(29,1, 25,9, 30,2), (64,0, 65,7, 67,1) ppm] ясно показывают, что кристаллическая *Форма II* Соединения А не содержит определяемых количеств кристаллической *Формы I*. Кроме того, кристаллическая *Форма II* Соединения А не содержит определяемых количеств кристаллической *Формы III* Соединения А (фиг. 9С и 9D). Следует отметить, что *Форма I* и *Форма III* имеют одинаковый спектр CP/MAS ^{13}C ЯМР (фиг. 9В и 9С).

Таблица 5: Химические сдвиги (δ_c в ppm) Соединения А, кристаллизованного из различных растворителей, определенные методом твердотельного CP/MAS ^{13}C ЯМР



углерод	Раствор в $CDCl_3$	*Форма III**	этилацетат *Форма I*	вода *Форма I/III*	ацетонитрил *Форма II*	гексан *Форма II*	диоксан *Форма II*
C3	175,37	174,93	174,36	174,41	175,01	174,96	174,97
C5	63,41.	67,56	67,09	67,08	65,29, 64,01	65,44, 64,09	65,56, 63,97
C13	45,65.	47,07	46,59	46,61	45,77, 44,97	45,79, 45,01	45,81, 44,96
C7 **C9** **C2**	52,89, 52,74 48,98	52,65, 54,60	52,15, 54,08	52,16, 54,14	52,33, 49,33, 43,58, 39,49, 38,76	52,29, 49,35, 43,59, 39,50	52,31, 49,34, 43,46, 39,54
C6 **C10**	41,29, 41,24	44,12, 41,49	43,61, 40,97	43,61, 40,97			
C11	27,16	30,70	30,15	30,15	28,87, 26,01	28,99, 25,95	28,93, 25,96
C12	11,46	13,77	13,27	13,27	15,37, 14,83	15,39, 14,83	15,36, 14,79

* Пример 15

При инвертированной световой микроскопии кристаллы, полученные из этилацетата (*Форма I*), воды и этанола, представляли собой пластинчатые кристаллы, в то время как кристаллы, полученные из изопропанола, имели плоскую форму, а кристаллы, полученные из ацетона, тетрагидрофурана и *трет*-бутилметилового эфира были игольчатыми. Безводная *Форма II* Соединения А кристаллизовывалась из ацетонитрила, циклогексана, гексана и диэтилового эфира в виде игольчатых кристаллов.

При сканирующей электронной микроскопии (SEM) безводная *Форма II* и моногидратная *Форма III* Соединения А представляют собой длинные стержнеобразные кристаллы. Однако партия моногидратной *Формы III* по всей видимости имеет более равномерное распределение по размеру кристаллов. В безводном образце по всей видимости содержится несколько длинных кристаллов среди в основном более мелких кристаллов. Текстура поверхности указанной безводной формы выглядит более гладкой при большем увеличении по сравнению с поверхностью кристалла моногидрата.

Пример 26: Монокристаллическая рентгенография *Формы II* Соединения А (кристаллизованной из ацетонитрила)

Монокристалл Соединения А прикрепляли к стекловолокну при помощи эпоксидного клея и переносили в рентгеновский дифрактометр Bruker SMART APEX CCD, оснащенный графитовым монохроматором. Данные собирали при 173K (около -100 °C) с применением излучения MoKα (λ=0,71073 Å) и программного пакета. Сразу же после сбора необработанные пакеты данных были переданы на программный пакет SAINT для объединения и уменьшения их числа. Структуру определяли при помощи программного пакета SHELXTL. (Все программное обеспечение было от Bruker AXS GmbH, Карлсруэ, Германия). Данные монокристаллической рентгенографии безводного кристалла Соединения А приведены в таблицах 6-11.

Безводный кристалл Соединения А кристаллизовывался в пространственной группе P2(1) с четырьмя молекулами в элементарной ячейке. В ассиметричной ячейке хиральной пространственной группы $P2_1$ *ангидратного* кристалла присутствует две молекулы Соединения А (что также подтверждается исследованиями с применением метода CP/MAS ^{13}C ЯМР). Эти две молекулы являются конформационно разными. Молекула 1 имеет *витую* конформацию пятичленного кольца с псевдо-C_2 осью через связь C=O. Молекула 2 имеет конформацию *конверта* пятичленного кольца, у которого атом серы занимает откидное (*flap*) положение. На Фигуре 11 показаны молекулы и их положения в элементарной ячейке структуры.

Компьютерное моделирование для безводного монокристаллического Соединения А и дифрактограммы XRPD кристаллического материала *Формы II* показали, что оба из них представляют собой один и тот же полиморф (фиг. 12).

Таблица 6

Данные по кристаллу и уточнение структуры

Эмпирическая формула	C10 H18 N2 O S	
Мол.масса по формуле	214,32	
Температура	173(1) K	
Длина волны	0,71073 Å	
Кристаллическая система	Моноклиническая	
Пространственная группа	P2(1)	
Размеры элементарной ячейки	a = 8,1416(13) Å	α= 90°.
	b = 7,9811(12) Å	β= 90,761(2)°.
	c = 17,878(3) Å	γ = 90°.
Объем	1161,6(3) $Å^3$	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	1,226 $мг/м^3$	
Коэффициент поглощения	0,251 $мм^{-1}$	
F(000)	464	
Размер кристалла	0,30 x 0,14 x 0,12 $мм^3$	
Тета-диапазон для сбора данных	от 2,28 до 26,00°.	
Диапазон индексов	-10<=h<=10, -9<=k<=9, -22<=l<=22	
Число собранных отражений	10907	
Независимые отражения	4514 [R(int) = 0,0339]	

Полнота до тета = 26,00°	99,8 %
Коррекция поглощения	Нет
Максимальное и минимальное пропускание	0,9705 и 0,9284
Способ уточнения	Полноматричный МНК по F^2
Данные/ограничения/ параметры	4514/1/265
Критерий соответствия по F^2	1,306
Конечные R-индексы [I>2сигма(I)]	R1 = 0,0684, wR2 = 0,1467
R-индексы (все данные)	R1 = 0,0710, wR2 = 0,1478
Абсолютный структурный параметр	0,04(11)
Наибольший дифф.пик и дыра	0,560 и -0,453 e.$Å^{-3}$

Таблица 7

Атомные координаты (x 10^4) и эквивалентные параметры изотропного сдвига ($Å^2$ x 10^3). U(экв) определяется как одна треть следа ортогонализированного тензора U^{ij}.

	x	y	z	U(экв)
C(1)	5771(5)	7715(5)	6074(2)	23(1)
C(2)	6746(5)	8259(5)	5395(2)	21(1)
C(3)	8368(5)	5890(5)	5781(2)	20(1)
C(4)	7760(5)	4260(5)	5419(2)	23(1)
C(5)	8163(5)	2750(5)	5893(2)	23(1)
C(6)	10525(5)	4131(5)	6431(2)	24(1)
C(7)	10190(5)	5704(5)	5980(2)	21(1)
C(8)	5135(6)	9150(6)	6533(3)	34(1)
C(9)	4111(7)	8589(6)	7191(3)	42(1)
C(10)	10335(6)	1123(6)	6449(2)	36(1)
C(11)	3718(5)	8794(5)	1315(2)	20(1)
C(12)	3084(5)	9024(5)	517(2)	21(1)
C(13)	1508(4)	6554(6)	837(2)	21(1)
C(14)	-348(4)	6333(6)	905(2)	22(1)
C(15)	-800(5)	4843(5)	1373(2)	25(1)
C(16)	1715(5)	3439(6)	1057(3)	31(1)
C(17)	2231(5)	4902(5)	571(2)	23(1)
C(18)	5547(5)	8401(6)	1345(2)	28(1)
C(19)	6231(6)	8394(6)	2142(2)	34(1)
C(20)	-569(7)	1870(6)	1526(3)	41(1)
N(1)	8088(4)	7321(5)	5305(2)	24(1)
N(2)	9937(4)	2649(4)	6029(2)	22(1)
N(3)	1898(4)	7927(4)	338(2)	21(1)
N(4)	-90(4)	3308(4)	1074(2)	23(1)
O(1)	6317(3)	9427(4)	4993(2)	28(1)
O(2)	3610(3)	10103(4)	106(2)	28(1)

S(1)	7158(1)	6385(1)	6618(1)	26(1)
S(2)	2420(1)	7220(1)	1742(1)	28(1)

Таблица 8
Длина [Å] и угол [°] связей

C(1)-C(8)	1,505(6)
C(1)-C(2)	1,521(6)
C(1)-S(1)	1,822(4)
C(1)-H(1)	1,0000
C(2)-O(1)	1,225(5)
C(2)-N(1)	1,336(5)
C(3)-N(1)	1,440(5)
C(3)-C(7)	1,529(5)
C(3)-C(4)	1,532(6)
C(3)-S(1)	1,845(4)
C(4)-C(5)	1,507(6)
C(4)-H(4A)	0,9900
C(4)-H(4B)	0,9900
C(5)-N(2)	1,463(5)
C(5)-H(5A)	0,9900
C(5)-H(5B)	0,9900
C(6)-N(2)	1,462(5)
C(6)-C(7)	1,514(6)
C(6)-H(6A)	0,9900
C(6)-H(6B)	0,9900
C(7)-H(7A)	0,9900
C(7)-H(7B)	0,9900
C(8)-C(9)	1,519(6)
C(8)-H(8A)	0,9900
C(8)-H(8B)	0,9900
C(9)-H(9A)	0,9800
C(9)-H(9B)	0,9800
C(9)-H(9C)	0,9800
C(10)-N(2)	1,465(5)
C(10)-H(10A)	0,9800
C(10)-H(10B)	0,9800
C(10)-H(10C)	0,9800
C(11)-C(18)	1,521(5)

C(11)-C(12)	1,522(6)
C(11)-S(2)	1,816(4)
C(11)-H(11)	1,0000
C(12)-O(2)	1,213(5)
C(12)-N(3)	1,339(5)
C(13)-N(3)	1,451(5)
C(13)-C(17)	1,523(6)
C(13)-C(14)	1,528(5)
C(13)-S(2)	1,848(4)
C(14)-C(15)	1,502(6)
C(14)-H(14A)	0,9900
C(14)-H(14B)	0,9900
C(15)-N(4)	1,460(5)
C(15)-H(15A)	0,9900
C(15)-H(15B)	0,9900
C(16)-N(4)	1,474(5)
C(16)-C(17)	1,518(6)
C(16)-H(16A)	0,9900
C(16)-H(16B)	0,9900
C(17)-H(17A)	0,9900
C(17)-H(17B)	0,9900
C(18)-C(19)	1,523(6)
C(18)-H(18A)	0,9900
C(18)-H(18B)	0,9900
C(19)-H(19A)	0,9800
C(19)-H(19B)	0,9800
C(19)-H(19C)	0,9800
C(20)-N(4)	1,460(5)
C(20)-H(20A)	0,9800
C(20)-H(20B)	0,9800
C(20)-H(20C)	0,9800
N(1)-H(1N1)	0,84(5)
N(3)-H(1N3)	0,87(4)
C(8)-C(1)-C(2)	113,9(3)
C(8)-C(1)-S(1)	111,5(3)
C(2)-C(1)-S(1)	105,4(3)
C(8)-C(1)-H(1)	108,6
C(2)-C(1)-H(1)	108,6
S(1)-C(1)-H(1)	108,6

O(1)-C(2)-N(1)	125,7(4)
O(1)-C(2)-C(1)	122,5(4)
N(1)-C(2)-C(1)	111,9(3)
N(1)-C(3)-C(7)	111,1(3)
N(1)-C(3)-C(4)	112,1(3)
C(7)-C(3)-C(4)	108,9(3)
N(1)-C(3)-S(1)	103,1(3)
C(7)-C(3)-S(1)	111,0(3)
C(4)-C(3)-S(1)	110,6(3)
C(5)-C(4)-C(3)	112,0(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	109,2
C(3)-C(4)-H(4A)	109,2
C(5)-C(4)-H(4B)	109,2
C(3)-C(4)-H(4B)	109,2
H(4A)-C(4)-H(4B)	107,9
N(2)-C(5)-C(4)	110,2(3)
N(2)-C(5)-H(5A)	109,6
C(4)-C(5)-H(5A)	109,6
N(2)-C(5)-H(5B)	109,6
C(4)-C(5)-H(5B)	109,6
H(5A)-C(5)-H(5B)	108,1
N(2)-C(6)-C(7)	110,8(3)
N(2)-C(6)-H(6A)	109,5
C(7)-C(6)-H(6A)	109,5
N(2)-C(6)-H(6B)	109,5
C(7)-C(6)-H(6B)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6B)	108,1
C(6)-C(7)-C(3)	111,8(3)
C(6)-C(7)-H(7A)	109,2
C(3)-C(7)-H(7A)	109,2
C(6)-C(7)-H(7B)	109,2
C(3)-C(7)-H(7B)	109,2
H(7A)-C(7)-H(7B)	107,9
C(1)-C(8)-C(9)	113,3(4)
C(1)-C(8)-H(8A)	108,9
C(9)-C(8)-H(8A)	108,9
C(1)-C(8)-H(8B)	108,9
C(9)-C(8)-H(8B)	108,9
H(8A)-C(8)-H(8B)	107,7

C(8)-C(9)-H(9A)	109,5
C(8)-C(9)-H(9B)	109,5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109,5
C(8)-C(9)-H(9C)	109,5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109,5
H(9B)-C(9)-H(9C)	109,5
N(2)-C(10)-H(10A)	109,5
N(2)-C(10)-H(10B)	109,5
H(10A)-C(10)-H(10B)	109,5
N(2)-C(10)-H(10C)	109,5
H(10A)-C(10)-H(10C)	109,5
H(10B)-C(10)-H(10C)	109,5
C(18)-C(11)-C(12)	112,2(3)
C(18)-C(11)-S(2)	114,7(3)
C(12)-C(11)-S(2)	106,5(3)
C(18)-C(11)-H(11)	107,7
C(12)-C(11)-H(11)	107,7
S(2)-C(11)-H(11)	107,7
O(2)-C(12)-N(3)	125,3(4)
O(2)-C(12)-C(11)	122,4(4)
N(3)-C(12)-C(11)	112,3(3)
N(3)-C(13)-C(17)	111,9(3)
N(3)-C(13)-C(14)	111,2(3)
C(17)-C(13)-C(14)	108,1(3)
N(3)-C(13)-S(2)	103,4(3)
C(17)-C(13)-S(2)	111,7(3)
C(14)-C(13)-S(2)	110,5(2)
C(15)-C(14)-C(13)	112,7(3)
C(15)-C(14)-H(14A)	109,1
C(13)-C(14)-H(14A)	109,1
C(15)-C(14)-H(14B)	109,1
C(13)-C(14)-H(14B)	109,1
H(14A)-C(14)-H(14B)	107,8
N(4)-C(15)-C(14)	111,0(3)
N(4)-C(15)-H(15A)	109,4
C(14)-C(15)-H(15A)	109,4
N(4)-C(15)-H(15B)	109,4
C(14)-C(15)-H(15B)	109,4
H(15A)-C(15)-H(15B)	108,0

N(4)-C(16)-C(17)	110,5(3)
N(4)-C(16)-H(16A)	109,6
C(17)-C(16)-H(16A)	109,6
N(4)-C(16)-H(16B)	109,6
C(17)-C(16)-H(16B)	109,6
H(16A)-C(16)-H(16B)	108,1
C(16)-C(17)-C(13)	112,1(3)
C(16)-C(17)-H(17A)	109,2
C(13)-C(17)-H(17A)	109,2
C(16)-C(17)-H(17B)	109,2
C(13)-C(17)-H(17B)	109,2
H(17A)-C(17)-H(17B)	107,9
C(11)-C(18)-C(19)	112,3(4)
C(11)-C(18)-H(18A)	109,1
C(19)-C(18)-H(18A)	109,1
C(11)-C(18)-H(18B)	109,1
C(19)-C(18)-H(18B)	109,1
H(18A)-C(18)-H(18B)	107,9
C(18)-C(19)-H(19A)	109,5
C(18)-C(19)-H(19B)	109,5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109,5
C(18)-C(19)-H(19C)	109,5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109,5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109,5
N(4)-C(20)-H(20A)	109,5
N(4)-C(20)-H(20B)	109,5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109,5
N(4)-C(20)-H(20C)	109,5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109,5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109,5
C(2)-N(1)-C(3)	119,7(3)
C(2)-N(1)-H(1N1)	117(4)
C(3)-N(1)-H(1N1)	122(4)
C(6)-N(2)-C(5)	110,6(3)
C(6)-N(2)-C(10)	110,6(3)
C(5)-N(2)-C(10)	110,0(3)
C(12)-N(3)-C(13)	120,7(3)
C(12)-N(3)-H(1N3)	121(3)
C(13)-N(3)-H(1N3)	118(3)

C(15)-N(4)-C(20)	110,3(3)
C(15)-N(4)-C(16)	110,4(3)
C(20)-N(4)-C(16)	109,9(4)
C(1)-S(1)-C(3)	91,46(17)
C(11)-S(2)-C(13)	93,49(19)

Преобразования симметрии, применяемые для образования эквивалентных атомов

Таблица 9

Параметры анизотропного сдвига ($Å^2$ x 10^3). Показательная функция коэффициента анизотропного сдвига принимает вид $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	13(2)	20(2)	34(2)	0(2)	2(2)	3(2)
C(2)	16(2)	19(2)	28(2)	1(2)	-1(2)	0(2)
C(3)	13(2)	28(2)	20(2)	4(2)	5(2)	4(2)
C(4)	14(2)	30(2)	24(2)	-2(2)	1(2)	-1(2)
C(5)	24(2)	19(2)	26(2)	-1(2)	8(2)	-4(2)
C(6)	19(2)	28(2)	24(2)	-2(2)	-5(2)	8(2)
C(7)	17(2)	23(2)	23(2)	-3(2)	1(2)	2(2)
C(8)	27(2)	23(2)	51(3)	3(2)	15(2)	3(2)
C(9)	43(3)	29(3)	54(3)	7(2)	24(2)	12(2)
C(10)	50(3)	33(3)	26(2)	11(2)	12(2)	20(2)
C(11)	17(2)	18(2)	26(2)	0(2)	3(2)	-2(2)
C(12)	12(2)	20(2)	31(2)	2(2)	2(2)	8(2)
C(13)	11(2)	34(2)	19(2)	-7(2)	-1(1)	-1(2)
C(14)	13(2)	25(2)	28(2)	-9(2)	-1(2)	-3(2)
C(15)	20(2)	32(2)	23(2)	-2(2)	6(2)	-6(2)
C(16)	24(2)	31(2)	36(2)	3(2)	-2(2)	8(2)
C(17)	15(2)	28(2)	25(2)	-5(2)	3(2)	-3(2)
C(18)	13(2)	38(2)	34(2)	-4(2)	-2(2)	-1(2)
C(19)	32(2)	38(3)	32(2)	-4(2)	-5(2)	2(2)
C(20)	50(3)	38(3)	35(2)	12(2)	-3(2)	-16(2)
N(1)	16(2)	27(2)	28(2)	5(2)	13(1)	5(2)
N(2)	23(2)	23(2)	19(2)	2(1)	5(1)	5(1)
N(3)	18(2)	25(2)	20(2)	5(1)	-5(1)	-3(1)
N(4)	21(2)	21(2)	26(2)	0(1)	-2(1)	-5(1)
O(1)	21(2)	26(2)	39(2)	10(1)	2(1)	5(1)

O(2)	22(2)	23(2)	40(2)	12(1)	-2(1)	-2(1)
S(1)	26(1)	31(1)	20(1)	1(1)	6(1)	10(1)
S(2)	29(1)	37(1)	18(1)	2(1)	-5(1)	-18(1)

Таблица 10

Координаты водорода (x 10^4) и параметры изотропного сдвига ($Å^2$x 10^3)

	x	y	z	U(экв)
H(1)	4816	7024	5898	27
H(4A)	6555	4325	5341	27
H(4B)	8271	4131	4923	27
H(5A)	7589	2832	6376	28
H(5B)	7780	1722	5635	28
H(6A)	11720	4027	6529	28
H(6B)	9968	4211	6918	28
H(7A)	10834	5669	5515	25
H(7B)	10556	6693	6273	25
H(8A)	4459	9888	6207	40
H(8B)	6079	9816	6722	40
H(9A)	3197	7894	7010	63
H(9B)	3678	9575	7450	63
H(9C)	4798	7938	7539	63
H(10A)	11527	1049	6526	54
H(10B)	9950	142	6167	54
H(10C)	9794	1157	6935	54
H(11)	3545	9872	1588	24
H(14A)	-820	7355	1130	27
H(14B)	-838	6201	398	27
H(15A)	-400	5015	1892	30
H(15B)	-2011	4734	1384	30
H(16A)	2181	2387	857	37
H(16B)	2150	3598	1572	37
H(17A)	1867	4693	49	27
H(17B)	3444	4985	577	27
H(18A)	6144	9246	1048	34
H(18B)	5736	7290	1115	34
H(19A)	6019	9481	2377	51
H(19B)	7417	8190	2133	51
H(19C)	5696	7507	2429	51
H(20A)	-182	2033	2042	61
H(20B)	-78	850	1321	61
H(20C)	-1768	1764	1518	61
H(1N1)	8640(60)	7490(70)	4920(30)	37(14)

H(1N3)	1400(50)	7970(50)	-90(20)	10(10)

Таблица 11. Торсионные углы [°]

C(8)-C(1)-C(2)-O(1)	-42,0(6)
S(1)-C(1)-C(2)-O(1)	-164,6(3)
C(8)-C(1)-C(2)-N(1)	137,8(4)
S(1)-C(1)-C(2)-N(1)	15,3(4)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	175,9(3)
C(7)-C(3)-C(4)-C(5)	52,5(4)
S(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-69,7(4)
C(3)-C(4)-C(5)-N(2)	-57,7(4)
N(2)-C(6)-C(7)-C(3)	56,5(4)
N(1)-C(3)-C(7)-C(6)	-175,6(3)
C(4)-C(3)-C(7)-C(6)	-51,6(4)
S(1)-C(3)-C(7)-C(6)	70,3(4)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	177,9(4)
S(1)-C(1)-C(8)-C(9)	-63,0(5)
C(18)-C(11)-C(12)-O(2)	-60,3(5)
S(2)-C(11)-C(12)-O(2)	173,4(3)
C(18)-C(11)-C(12)-N(3)	120,3(4)
S(2)-C(11)-C(12)-N(3)	-6,0(4)
N(3)-C(13)-C(14)-C(15)	175,8(3)
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	52,6(4)
S(2)-C(13)-C(14)-C(15)	-70,0(4)
C(13)-C(14)-C(15)-N(4)	-57,1(4)
N(4)-C(16)-C(17)-C(13)	57,5(5)
N(3)-C(13)-C(17)-C(16)	-175,5(3)
C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	-52,7(4)
S(2)-C(13)-C(17)-C(16)	69,1(4)
C(12)-C(11)-C(18)-C(19)	172,5(4)
S(2)-C(11)-C(18)-C(19)	-65,7(5)
O(1)-C(2)-N(1)-C(3)	-174,4(4)
C(1)-C(2)-N(1)-C(3)	5,7(5)
C(7)-C(3)-N(1)-C(2)	-142,2(4)
C(4)-C(3)-N(1)-C(2)	95,7(4)
S(1)-C(3)-N(1)-C(2)	-23,2(4)
C(7)-C(6)-N(2)-C(5)	-60,6(4)
C(7)-C(6)-N(2)-C(10)	177,2(3)

C(4)-C(5)-N(2)-C(6)	61,1(4)
C(4)-C(5)-N(2)-C(10)	-176,4(3)
O(2)-C(12)-N(3)-C(13)	172,1(4)
C(11)-C(12)-N(3)-C(13)	-8,5(5)
C(17)-C(13)-N(3)-C(12)	-102,3(4)
C(14)-C(13)-N(3)-C(12)	136,6(4)
S(2)-C(13)-N(3)-C(12)	18,1(4)
C(14)-C(15)-N(4)-C(20)	-178,9(3)
C(14)-C(15)-N(4)-C(16)	59,5(4)
C(17)-C(16)-N(4)-C(15)	-59,6(4)
C(17)-C(16)-N(4)-C(20)	178,5(4)
C(8)-C(1)-S(1)-C(3)	-147,8(3)
C(2)-C(1)-S(1)-C(3)	-23,8(3)
N(1)-C(3)-S(1)-C(1)	26,0(3)
C(7)-C(3)-S(1)-C(1)	145,1(3)
C(4)-C(3)-S(1)-C(1)	-94,0(3)
C(18)-C(11)-S(2)-C(13)	-111,2(3)
C(12)-C(11)-S(2)-C(13)	13,6(3)
N(3)-C(13)-S(2)-C(11)	-17,1(3)
C(17)-C(13)-S(2)-C(11)	103,4(3)
C(14)-C(13)-S(2)-C(11)	-136,1(3)

Преобразования симметрии, применяемые для образования эквивалентных атомов

Таблица 12. Водородные связи

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(3)-H(1N3)...N(4)#1	0,87(4)	2,06(4)	2,921(5)	174(4)
N(1)-H(1N1)...N(2)#2	0,84(5)	2,07(5)	2,905(5)	174(5)

Преобразования симметрии, применяемые для образования эквивалентных атомов:

#1 -x,y+1/2,-z #2 -x+2,y+1/2,-z+1

Пример 27: Монокристаллическая рентгенография кристаллической *Формы I* Соединения А (кристаллизованной из этилацетата)

Монокристаллическая *Форма I* Соединения А кристаллизовывалась в пространственной группе P2(1)2(1)2(1) с четырьмя молекулами в элементарной ячейке. В ассиметричной

ячейке кристалла моногидрата содержится одна молекула Соединения А согласно результатам определения при низкой температуре [173(1) K]. На фиг. 14 показана молекула и ее расположение в указанной элементарной ячейке структуры. Указанная молекула имеет *витую* конформацию пятичленного кольца с псведо-C_2 осью через связь C=O. В кристаллической *Форме I* Соединения А (кристаллизованной из этилацетата) имеется две сильные водородные связи: *амид*N(1)··· O(1w) 2,757Å, *амид*H(1)··· O(1w) 1,947Å и N(1)—H(1)··· O(1w) 172,88°; и O(1w)··· O(1)*карбонил* 2,735Å, *вода*H(1w)··· O(1w) 1,945Å, O(1w)—H(1w)··· O(1) 165,38°. Существует также одна слабая водородная связь: *пиперидин*N(2)··· O(1w) 2,852Å, *вода*H(2w)··· N(2) 2,302Å, O(1w)—H(2w)··· N(2) 118,36°. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что эта связанная водородом молекула воды представляет собой молекулу, ответственную за образование ДСК/ТГА-пика при 104 °C.

На фиг. 13 показаны три дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции для *Форм I*, *II* и *III* Соединения А соответственно, и для смоделированной при помощи XPREP монокристаллической формы, показанной в патенте США № 7439251B2. Следует отметить, что в то время, как экспериментальные дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции кристаллической *Формы I* и кристаллической *Формы III* Соединения А являются одинаковыми, у них по-прежнему имеется *несколько отличий* в значениях углов при сравнении с моделированной на компьютере дифрактограммой (ПО DBWS-9807 Rietveld), построенной на основе данных для монокристаллов, как это показано в патенте США № 7439251B2 (см. таблицу 13: *тики* углов дифракции > +/- 2 градуса тета*). Таким образом, дифрактограммы XRPD *Формы I* и *Формы III* не являются идентичными смоделированной на XPREP дифрактограмме монокристалла гидрата Соединения А, как это опубликовано в патенте США № 7439251B2, что является дополнительным подтверждением того, что *Форма I* и *Форма III* представляют собой разные, неопубликованные ранее новые полиморфные формы (таблица 13). Кроме того, XRPD полиморфной *Формы II* идентична смоделированной XRPD монокристалла этой Формы (фиг. 12), однако она отличается от смоделированной XRPD монокристалла гидрата Соединения А, как это опубликовано в патенте США № 7439251B2, а также от XRPD обеих *Формы I* или *Формы III* (фиг. 13).

Таблица 13

ФОРМА I	*ФОРМА III* (АФИ)	Компьютерное моделирование рентгенографии монокристалла,

(кристаллизованная из этилацетата)				опубликованное в патенте США № 7439251B2	
2-тета	I/I0	2-тета	I/I0	2-тета	I/I0
8,8	5,3	8,8	3	8,8	5,7
9,6	1,8	9,7	1	9,6	3,2
12,3	51,9	12,3	33	12,3	66,9
15,6	2,2	15,6	1	15,8	8,7
17,5	100	17,3 17,5	28 100	17,6	100
				17,9*	*20,4*
19,3	0,6	19,3	1	19,3	2,6
19,9	9,3	19,9	10	19,5*	4,1
21,6	16,0	21,6	19	20,1	28,4
22,7	1,8	22,7	1	***21,9****	*38,2*
23,0	2,4	23,1	2	22,9	4,9
23,5	5,1	23,5	5	23,3	7,3
		24,4	5	23,7	5,8
24,5	5,8	24,6	6	24,6	10,3
				24,9*	*6,8*
26,3	9,1	26,3	12	26,5	22,6
28,8	3,0	28,8	4		
				29,3*	*8,1*
30,3	1,1	30,4	2	30,3	4,3
				30,8*	*4,3*
31,3	5,4	31,3	5	31,3	8,1
31,6	5,9	31,6 31,8	7 6	32,0	18,4
32,5	3,0	32,5	1	32,3	3,1
		32,9	1	33,0	3,7
34,0	0,8	34	1	***33,4****	*1,7*
34,5	3,0	34,6	3	34,5	10,3

Таблица 14. Данные по кристаллу и уточнение структуры

Эмпирическая формула	C10 H20 N2 O2 S	
Мол.масса по формуле	232,34	
Температура	173(1) K	
Длина волны	0,71073 Å	
Кристаллическая система	Ромбическая	
Пространственная группа	P2(1)2(1)2(1)	
Размеры элементарной ячейки	a = 5,8864(9) Å	α= 90°.
	b = 10,3774(15) Å	β= 90°.
	c = 20,165(3) Å	γ = 90°.
Объем	1231,8(3) $Å^3$	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	1,253 $мг/м^3$	
Коэффициент поглощения	0,248 $мм^{-1}$	
F(000)	504	
Размер кристалла	0,30 x 0,15 x 0,09 $мм^3$	
Тета-диапазон для сбора данных	от 2,02 до 25,99°.	
Диапазон индексов	-7<=h<=7, -12<=k<=12, -24<=l<=24	
Число собранных отражений	12354	
Независимые отражения	2425 [R(int) = 0,0421]	
Полнота до тета = 25,99°	100,0 %	
Коррекция поглощения	Нет	
Максимальное и минимальное пропускание	0,9780 и 0,9293	

Способ уточнения	Полноматричный МНК по F^2
Данные/ограничения/ параметры	2425/0/150
Критерий соответствия по F^2	1,247
Конечные R-индексы [I>2сигма(I)]	R1 = 0,0583, wR2 = 0,1259
R-индексы (все данные)	R1 = 0,0599, wR2 = 0,1267
Абсолютный структурный параметр	0,05(14)
Наибольший дифф.пик и дыра	0,563 и -0,317 e.Å^{-3}

Таблица 15. Атомные координаты (x10^4) и эквивалентные параметры изотропного сдвига (Å^2 x 10^3). U(экв) определяется как одна треть следа ортогонализированного тензора U^{ij}.

	x	y	z	U(экв)
C(1)	9248(6)	6570(3)	8882(2)	18(1)
C(2)	7705(5)	6459(3)	8281(2)	21(1)
C(3)	7798(5)	4191(3)	8565(1)	16(1)
C(4)	5801(6)	3385(3)	8805(2)	22(1)
C(5)	6586(5)	2238(3)	9209(2)	22(1)
C(6)	10115(5)	2165(3)	8611(2)	25(1)
C(7)	9444(6)	3315(3)	8191(2)	23(1)
C(8)	11606(5)	7045(3)	8694(2)	22(1)
C(9)	13089(6)	7329(4)	9297(2)	30(1)
C(10)	8863(7)	322(3)	9230(2)	33(1)
N(1)	7063(5)	5265(2)	8156(1)	20(1)
N(2)	8143(5)	1425(2)	8828(1)	22(1)
O(1)	7172(4)	7399(2)	7948(1)	26(1)
O(1W)	4547(8)	4847(3)	7023(2)	70(1)
S(1)	9210(2)	4989(1)	9277(1)	26(1)

Таблица 16. Длина [Å] и угол [°] связей

C(1)-C(2)	1,518(4)
C(1)-C(8)	1,521(4)
C(1)-S(1)	1,825(3)
C(1)-H(1)	1,0000
C(2)-O(1)	1,226(4)
C(2)-N(1)	1,320(4)
C(3)-N(1)	1,452(4)
C(3)-C(4)	1,522(4)

C(3)-C(7)	1,528(4)
C(3)-S(1)	1,854(3)
C(4)-C(5)	1,515(4)
C(4)-H(4A)	0,9900
C(4)-H(4B)	0,9900
C(5)-N(2)	1,463(4)
C(5)-H(5A)	0,9900
C(5)-H(5B)	0,9900
C(6)-N(2)	1,459(4)
C(6)-C(7)	1,517(4)
C(6)-H(6A)	0,9900
C(6)-H(6B)	0,9900
C(7)-H(7A)	0,9900
C(7)-H(7B)	0,9900
C(8)-C(9)	1,526(5)
C(8)-H(8A)	0,9900
C(8)-H(8B)	0,9900
C(9)-H(9A)	0,9800
C(9)-H(9B)	0,9800
C(9)-H(9C)	0,9800
C(10)-N(2)	1,464(4)
C(10)-H(10A)	0,9800
C(10)-H(10B)	0,9800
C(10)-H(10C)	0,9800
N(1)-H(1N1)	0,82(4)
O(1W)-H(1N1)	1,95(4)
O(1W)-H(1W)	0,80(5)
O(1W)-H(2W)	0,91(7)
C(2)-C(1)-C(8)	111,8(2)
C(2)-C(1)-S(1)	105,8(2)
C(8)-C(1)-S(1)	114,3(2)
C(2)-C(1)-H(1)	108,2
C(8)-C(1)-H(1)	108,2
S(1)-C(1)-H(1)	108,2
O(1)-C(2)-N(1)	124,7(3)
O(1)-C(2)-C(1)	122,0(3)
N(1)-C(2)-C(1)	113,3(3)
N(1)-C(3)-C(4)	111,8(2)
N(1)-C(3)-C(7)	111,4(2)

C(4)-C(3)-C(7)	108,6(3)
N(1)-C(3)-S(1)	103,4(2)
C(4)-C(3)-S(1)	110,2(2)
C(7)-C(3)-S(1)	111,3(2)
C(5)-C(4)-C(3)	111,5(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	109,3
C(3)-C(4)-H(4A)	109,3
C(5)-C(4)-H(4B)	109,3
C(3)-C(4)-H(4B)	109,3
H(4A)-C(4)-H(4B)	108,0
N(2)-C(5)-C(4)	111,2(3)
N(2)-C(5)-H(5A)	109,4
C(4)-C(5)-H(5A)	109,4
N(2)-C(5)-H(5B)	109,4
C(4)-C(5)-H(5B)	109,4
H(5A)-C(5)-H(5B)	108,0
N(2)-C(6)-C(7)	112,0(3)
N(2)-C(6)-H(6A)	109,2
C(7)-C(6)-H(6A)	109,2
N(2)-C(6)-H(6B)	109,2
C(7)-C(6)-H(6B)	109,2
H(6A)-C(6)-H(6B)	107,9
C(6)-C(7)-C(3)	111,0(3)
C(6)-C(7)-H(7A)	109,5
C(3)-C(7)-H(7A)	109,4
C(6)-C(7)-H(7B)	109,4
C(3)-C(7)-H(7B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	108,0
C(1)-C(8)-C(9)	112,7(3)
C(1)-C(8)-H(8A)	109,1
C(9)-C(8)-H(8A)	109,1
C(1)-C(8)-H(8B)	109,1
C(9)-C(8)-H(8B)	109,1
H(8A)-C(8)-H(8B)	107,8
C(8)-C(9)-H(9A)	109,5
C(8)-C(9)-H(9B)	109,5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109,5
C(8)-C(9)-H(9C)	109,5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109,5

H(9B)-C(9)-H(9C)	109,5
N(2)-C(10)-H(10A)	109,5
N(2)-C(10)-H(10B)	109,5
H(10A)-C(10)-H(10B)	109,5
N(2)-C(10)-H(10C)	109,5
H(10A)-C(10)-H(10C)	109,5
H(10B)-C(10)-H(10C)	109,5
C(2)-N(1)-C(3)	121,7(3)
C(2)-N(1)-H(1N1)	122(3)
C(3)-N(1)-H(1N1)	116(3)
C(6)-N(2)-C(5)	110,6(2)
C(6)-N(2)-C(10)	110,3(3)
C(5)-N(2)-C(10)	110,0(3)
H(1N1)-O(1W)-H(1W)	117(4)
H(1N1)-O(1W)-H(2W)	104(4)
H(1W)-O(1W)-H(2W)	103(5)
C(1)-S(1)-C(3)	93,89(14)

Преобразования симметрии, применяемые для образования эквивалентных атомов

Таблица 17. Параметры анизотропного сдвига ($Å^2$ x 10^3). Показательная функция коэффициента анизотропного сдвига принимает вид : $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	24(2)	13(1)	17(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(2)	19(2)	25(2)	18(2)	3(1)	6(1)	3(1)
C(3)	18(2)	19(2)	12(1)	2(1)	-4(1)	-1(1)
C(4)	19(1)	25(2)	22(2)	0(1)	2(1)	-1(1)
C(5)	22(2)	27(2)	18(2)	2(1)	2(1)	-4(1)
C(6)	20(2)	28(2)	26(2)	1(1)	2(1)	5(1)
C(7)	27(2)	24(2)	18(2)	1(1)	4(1)	0(1)
C(8)	22(2)	23(2)	22(2)	0(1)	2(1)	-4(1)
C(9)	25(2)	37(2)	30(2)	-1(2)	-4(2)	0(2)
C(10)	46(2)	21(2)	32(2)	5(1)	-13(2)	0(1)
N(1)	23(1)	19(2)	19(1)	2(1)	-9(1)	1(1)
N(2)	29(1)	17(1)	19(1)	0(1)	-4(1)	3(1)
O(1)	33(1)	20(1)	26(1)	7(1)	-3(1)	2(1)

O(1W)	110(3)	26(2)	75(2)	6(2)	-73(2)	-17(2)
S(1)	39(1)	22(1)	17(1)	3(1)	-10(1)	-7(1)

Таблица 18. Координаты водорода (x 10^4) и параметры изотропного сдвига ($Å^2$x 10^3)

	x	y	z	U(экв)
H(1)	8561	7207	9195	22
H(4A)	4785	3928	9079	26
H(4B)	4921	3077	8417	26
H(5A)	7360	2546	9615	27
H(5B)	5251	1723	9346	27
H(6A)	11135	1599	8351	29
H(6B)	10964	2469	9005	29
H(7A)	8718	3011	7777	27
H(7B)	10821	3809	8069	27
H(8A)	11459	7838	8424	27
H(8B)	12361	6384	8417	27
H(9A)	12326	7962	9581	46
H(9B)	14553	7676	9150	46
H(9C)	13338	6532	9547	46
H(10A)	9843	-240	8964	49
H(10B)	7523	-161	9376	49
H(10C)	9704	630	9618	49
H(1N1)	6290(60)	5080(30)	7834(18)	21(9)
H(1W)	4010(90)	4140(50)	6960(20)	51(15)
H(2W)	3300(110)	5360(60)	7080(30)	80(20)

Таблица 19. Торсионные углы [°]

C(8)-C(1)-C(2)-O(1)	-63,0(4)
S(1)-C(1)-C(2)-O(1)	172,0(2)
C(8)-C(1)-C(2)-N(1)	115,7(3)
S(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-9,3(3)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	177,8(2)
C(7)-C(3)-C(4)-C(5)	54,4(3)
S(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-67,8(3)
C(3)-C(4)-C(5)-N(2)	-57,5(3)

N(2)-C(6)-C(7)-C(3)	56,9(4)
N(1)-C(3)-C(7)-C(6)	-177,4(3)
C(4)-C(3)-C(7)-C(6)	-53,7(3)
S(1)-C(3)-C(7)-C(6)	67,8(3)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	172,6(3)
S(1)-C(1)-C(8)-C(9)	-67,2(3)
O(1)-C(2)-N(1)-C(3)	178,7(3)
C(1)-C(2)-N(1)-C(3)	0,1(4)
C(4)-C(3)-N(1)-C(2)	127,5(3)
C(7)-C(3)-N(1)-C(2)	-110,7(3)
S(1)-C(3)-N(1)-C(2)	8,9(3)
C(7)-C(6)-N(2)-C(5)	-58,3(3)
C(7)-C(6)-N(2)-C(10)	179,8(3)
C(4)-C(5)-N(2)-C(6)	58,2(3)
C(4)-C(5)-N(2)-C(10)	-179,7(3)
C(2)-C(1)-S(1)-C(3)	12,1(2)
C(8)-C(1)-S(1)-C(3)	-111,4(2)
N(1)-C(3)-S(1)-C(1)	-11,7(2)
C(4)-C(3)-S(1)-C(1)	-131,4(2)
C(7)-C(3)-S(1)-C(1)	108,0(2)

Преобразования симметрии, применяемые для образования эквивалентных атомов

Таблица 20. Водородные связи [Å и °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1W)-H(2W)...N(2)#1	0,91(7)	2,30(7)	2,852(4)	119(5)
O(1W)-H(1W)...O(1)#2	0,80(5)	1,95(5)	2,735(4)	166(5)
N(1)-H(1N1)...O(1W)	0,82(4)	1,95(4)	2,757(4)	173(4)

Преобразования симметрии, применяемые для образования эквивалентных атомов:

#1 -x+1,y+1/2,-z+3/2 #2 -x+1,y-1/2,-z+3/2

Пример 28: Приготовление *Формы II* и *Формы III* соответственно во флаконах для разведения в виде раствора для перорального введения

Порошком *Формы II* и *Формы III* Соединения A соответственно заполняли 8 мл флаконы из темного стекла (тип I) (120 мг/флакон) и указанные флаконы закрывали

тефлоновой/резиновой закручивающейся крышкой. При добавлении приблизительно 5 мл дистиллированной воды и полном растворения кристаллического порошка получали раствор для перорального введения, который можно применять, среди прочего, для лечения описанных выше заболеваний.

Пример 29: Приготовление *Формы III* в виде капсул для перорального введения

Порошок *Формы III* Соединения А смешивают с одним или более вспомогательных веществ (прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния и стеариновая кислота), и указанной смесью заполняют белые непрозрачные, состоящие из двух частей твердые желатиновые капсулы 4 размера, обеспечивая каждую из них 5 мг или 10 мг *Формы III* Соединения. Капсулы можно применять в качестве состава для перорального введения для немедленного высвобождения в желудочно-кишечном тракте.

Пример 30: Приготовление *Формы II* в виде таблеток для перорального введения

Порошок *Формы II* Соединения А смешивают с одним или более безводными вспомогательными веществами (например, безводным двухосновным фосфатом кальция) и непосредственно спрессовывают в таблетки, которые содержат 5 мг, 10 мг или 20 мг активного агента на таблетку.

Пример 31: Условия долгосрочных и краткосрочных испытаний стабильности АФИ в нерасфасованном виде для моногидрат Соединения А (*Форма III*)

Высокостабильный АФИ: клиническая партия Соединения А (NGX267) (cGMP) соответствовала требованиям спецификации в условиях долгосрочных испытаний в момент времени 0, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца при хранении при 25 °C/относительной влажности 60% без изменений внешнего вида (белый порошок); при ДСК (T=0, 64,2 °C и 133,8 °C; и при T=12 месяцев, 64,5 °C и 133,8 °C); без изменений в чистоте, определенной методом ВЭЖХ (ахиральная) =100% и ВЭЖХ (хиральная) (99,9-100%); в содержании воды (7,6-8%).

Высокостабильный АФИ в составе: Соединение А (NGX267) в виде лекарственного продукта в капсуле с дозировкой 5 мг и Соединение А (NGX267) в виде лекарственного продукта в капсуле с дозировкой 10 мг соответствовали требованиям спецификации

вплоть до 18 месяцев при хранении при 25 °С/относительной влажности 60% и вплоть до 6 месяцев при хранении при 40 °С/относительной влажности 75%.

Пример 32: Фармакокинетика *Формы II* у человека

В первом клиническом исследовании Фазы I, АФИ, вводимый перорально, получали в соответствии с Примером 29, но с дополнительно более высокими и более низкими дозировками. Всего было рандомизировано 34 субъекта для получения однократной дозы либо исследуемого лекарственного средства (1, 2,5, 5, 10, 15, 25, 35, или 45 мг *Формы II* Соединения А, которое было обозначено как NGX267; n=3 для каждой дозы) либо соответствующего плацебо (n=10). Максимально переносимая доза (35 мг) была достигнута у 10 индивидуумов, причем 8 субъектов (80%) заявили в целом о 31 побочном явлении и 2 субъекта (20%) заявили об отсутствии побочных явлений. Побочными явлениями, возникающими при лечении, о которых сообщали более одного субъекта, подвергавшихся лечению этой дозой, были гиперсекреция слюны (четыре субъекта, 40%), гипергидроз (четыре субъекта, 40%), холодный пот (четыре субъекта, 40%), дискомфорт в области живота (два субъекта, 20%) и дисгевзия (два субъекта, 20%). В отдельном исследовании Фазы I, в котором были рандомизированы здоровые пожилые субъекты (возраст 65-80 лет) обоего пола (20 получали NGX267 и 6 получали плацебо), максимально переносимая пероральная доза была определена как 20 мг.

В двойном слепом плацебо-контролируемом последовательном когортном исследовании с множественными дозами, в котором были рандомизированы 60 здоровых мужчин-добровольцев (возраст 18-54 года), 48 получали *Форму* II Соединения II (NGX267; 10, 20, 30, 35 мг один раз в день на протяжении 4 дней) и 12 получили плацебо. Концентрации NGX267 в плазме и его активного десметилового метаболита (NGX292) увеличивались пропорционально дозе. Стационарные состояния были достигнуты на третий день дозирования. Очевидный период полувыведения NGX267 был одинаковым для разных уровней дозы, при этом средние значения $t_{1/2}$ варьировались от 7,06 до 7,57 ч в День 0 и от 6,58 до 7,14 ч в День 3. Средние значения CL/F варьировались от 299,9 до 342,9 мл/мин в День 0 и от 335,4 до 373,5 мл/мин в День 3. Средняя доля введенной дозы NGX267, обнаруженной в моче (как NGX267 или NGX292) в течение 24 ч после введения дозы, варьировалась от 0,4001 до 0,4605 для всех уровней дозы.

Пример 33: Безопасность и предварительная эффективность *Формы III* при синдроме Шегрена

Клиническое исследование Фазы II проводили для оценки переносимости, безопасности и эффективности *Формы III* Соединения А (NGX267) при однократных дозах 10 мг, 15 мг и 20 мг (в виде капсул в соответствии с Примером 30) в сравнении с плацебо, при введении пациентам с ксеростомией, связанной с первичным или вторичным синдромом Шегрена. Всего было отобрано 26 пациентов, которых рандомизировали по четырем группам лечения за четыре периода лечения в трех исследовательских центрах. Все пациенты завершили исследование и участвовали в анализах. В каждый день исследования в качестве основного параметра измеряли скорость потока слюны во всем рту. В качестве вторичного параметра исследования проводили субъективные измерения дисфункции слюнных желез через 2, 4, 6, 12, 14 и 24 часа после введения дозы, применяя 8-элементую визуальную аналоговую шкалу. В качестве дополнительного исследуемого параметра был проведен стандартный тест Ширмера на двусторонней основе в начале исследования и через 2, 12, 14 и 24 часа после введения дозы для оценки образования слез.

Все три дозы NGX267 были безопасными, хорошо переносимыми и эффективными в отношении ксеростомии. Между 6 и 24 часами после введения дозы выработка слюны и максимальный поток слюны были значимо больше, чем наблюдаемые при лечении плацебо после введения всех трех доз NGX267, с линейной зависимостью между дозой и выработкой слюны в первые 6 часов и в первые 24 часа. В субъективных измерениях значимое улучшение по сравнению с плацебо наблюдали по всем 8 элементам, оцениваемых по визуальной аналоговой шкале для доз 15 мг и 20 мг. Хотя доза 15 мг значимым образом увеличивала выработку слезы по сравнению с плацебо, при этом исследуемом параметре общий эффект от лечения не наблюдали.

В настоящем описании и формуле изобретения термины, которые определены по мере их введения, сохраняют эти определения в описании и формуле изобретения.

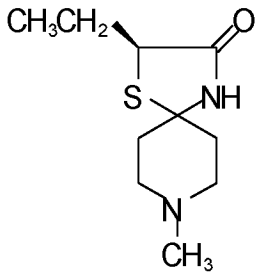
Изобретение, иллюстративно описанное в настоящем документе, может быть соответствующим образом осуществлено на практике в отсутствие какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не раскрытых в настоящем описании. Таким образом, например, термины «содержащий», «включающий», «имеющий в своем составе» и т. д. следует понимать в широком смысле и без ограничений. Кроме того, применяемые в настоящем описании термины и выражения

использованы с целью описания, а не ограничений, и в настоящем документе при использовании таких терминов и выражений не было намерения исключить какие-либо эквиваленты показанных и описанных признаков или их частей, однако следует признать то, что в пределах объема заявленного изобретения возможны различные модификации. Таким образом, следует понимать, что, хотя настоящее изобретение конкретным образом раскрыто с помощью предпочтительных вариантов реализации, необязательные признаки, модификации и вариации воплощенных в нем изобретений, раскрытых в настоящем документе, могут быть использованы специалистами в данной области техники, и что такие модификации и вариации считаются находящимися в рамках этого объема изобретения.

Другие варианты реализации изложены в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллический полиморф Соединения А формулы



где указанный полиморф выбран из группы, состоящей из

моногидратной *Формы III,*

(i) имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета (± 0,2), определенных с применением излучения CuK_{α}: 12,3, 17,3, 17,5, 19,9, 21,6, 24,6, 26,3 и 35,4, и по существу не содержащую пиков при значениях углов 2-тета в диапазоне 10,8-11,9;

(ii) при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы содержит по меньшей мере один резонансный пик, имеющий одно из следующих значений химического сдвига, выраженного в ppm относительно тетраметилсилана (TMS): 67,56, 54,60, 47,07, 41,49, 30,70 и 13,77;

(iii) при этом в спектре твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы имеется различие в значениях химического сдвига между резонансным пиком, имеющим наибольшее значение химического сдвига, и другим резонансным пиком, соответствующим 107,3, 120,3, 127,9, 133,4, 144,2 или 161,1;

(iv) при этом указанный спектр поглощения в анализе методом инфракрасной спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения с Фурье-преобразованием (ATR-FT-IR) кристаллической формы в системе с ZnSe содержит по меньшей мере один пик поглощения со значением, выбранным из 1039, 1353, 1369, 1369, 1388, 2918, 2974 и 3088 $см^{-1}$; и/или

(v) при этом кристаллическая форма имеет очень широкий эндотермический пик при 58-94 °C и эндотермический пик с началом пика при 133,7 °C и пик при 134,9 °C, определенный методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК);

безводной *Формы II,*

(i) для которой данные монокристаллической рентгенографии характеризуются следующими параметрами: P2(1) a=8,1416(13), (α=90°), b=7,9811(12) (β=90,761(2)°, c=17,878(3), (γ=90°), Å, T=173(1)K;

(ii) имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета (± 0,2), определенных с применением излучения CuKα: 9,9, 10,8, 11,8, 11,9, 14,8, 16,2, 18,2, 18,5, 19,8, 21,3, 22,4, 23,9, 29,2, 29,7 и 33,1;

(iii) при этом спектр поглощения ATR-FT-IR кристаллической формы в системе с ZnSe содержит по меньшей мере один пик поглощения со значением, выбранным из 1906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951 и 3006-3012 $см^{-1}$;

(iv) при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы содержит по меньшей мере один резонансный пик, имеющий одно из следующих значений химического сдвига, выраженного в ppm относительно TMS: 175,0; 65,3, 64,0; 45,8, 45,0; 49,3, 43,6, 39,5; 38,8; 28,9, 26,0; 15,4, 14,8;

(v) при этом в спектре твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы имеется различие в значениях химического сдвига между резонансным пиком, имеющим наибольшее значение химического сдвига, и другим резонансным пиком, соответствующим 109,7 или 111; 129,2 или 130,0; 122,7; 125,7; 131,4; 135,5; 136,2; 146,1 или 149,0; и 159,6 или 160,2; и/или

(vi) при этом кристаллическая форма имеет эндотермический пик с началом пика при 134,2 °C и пик при 135,4° C ± 0,2 °C и по существу не имеет эндотермического пика между 106 °C и 110 °C, эндотермический пик отсутствует в диапазоне от примерно 50 °C до примерно 120 °C по данным ДСК;

моногидратной *Формы I,*

(i) имеющей дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета (± 0,2), определенных с применением излучения CuKα: 8,8, 12,3, 17,5, 19,9, 21,6 23,5, 24,5, 26,3, 28,8, 31,6, но в которой отсутствует по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета: 17,3, 17,9, 21,9, 24,9,

29,3, 30,8 и 33,4; и по существу не содержащую пиков при значениях углов 2-тета в диапазоне 10,8-11,9;

(ii) при этом спектр поглощения ATR-FT-IR кристаллической формы в системе с ZnSe содержит по меньшей мере один пик поглощения со значением, выбранным из 1352, 1369 и 1387 $см^{-1}$; и/или

(iii) при этом кристаллическая форма имеет эндотермический пик при 107,1 °C (начало при 104,85 °C) и 136,17 °C (начало при 133,41 °C), определенный методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК); и необязательно

(iv) при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы содержит по меньшей мере один резонансный пик, имеющий одно из следующих значений химического сдвига, выраженного в ppm относительно TMS: 67,09, 54,08, 46,59, 40,97, 30,15 и 13,27; и/или

(v) при этом в спектре твердотельного ^{13}C ЯМР кристаллической формы имеется различие в значениях химического сдвига между резонансным пиком, имеющим наибольшее значение химического сдвига, и другим резонансным пиком, соответствующим 107,3, 120,3, 127,8, 133,4, 144,2 или 161,1.

2. Кристаллический полиморф по п. 1, который представляет собой полиморфную *Форму II*.

3. Кристаллическая полиморфная *Форма II* по п. 2, для которой:

(a) указанная кристаллическая форма дополнительно характеризуется следующими данными: объем=1161,6 (3) Å 3, Z=4, F(000)=464, расчетная плотность Dc=1,226 $мг/м^3$, коэффициент поглощения μ=0,251 $мм^{-1}$;

(b) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или все дифракционные пики при следующих значениях углов 2-тета, определенных с применением излучения CuK_α: 9,9, 10,8, 11,8, 11,9, 14,8, 16,2, 18,2, 18,5, 19,8, 21,3, 22,4, 23,9, 29,2 и 29,7, 33,0, 33,1;

(c) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит по меньшей мере один дополнительный пик при значениях углов 2θ, выбранных из группы, состоящей из 14,8° и 19,8°, и/или выбранных из группы, состоящей из 18,2° и 18,5°;

(d) спектр поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe указанной кристаллической формы содержит по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть или все пики поглощения со значениями, выбранными из 906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951 и 3006-3012 $см^{-1}$;

(e) спектр твердотельного ^{13}C ЯМР указанной кристаллической формы содержит резонансные пики, имеющие по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть, семь или все следующие значения химических сдвигов, выраженных в ppm относительно TMS: 175,0; 65,3, 64,0; 45,8, 45,0; 49,3, 43,6, 39,5; 38,8; 28,9, 26,0; 15,4, 14,8;

(f) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета: 9,9, 10,8, 18,5, 19,8 ± 0,2 градуса 2θ; и при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР указанной кристаллической формы содержит резонансный пик, имеющий следующие значения химического сдвига, выраженного в ppm относительно TMS: 14,8, 15,4, 26,0, 28,9, 64,0, 65,3; и при этом спектр поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe указанной кристаллической формы содержит спектр поглощения со значением, выбранным из диапазона 1340-1362 $см^{-1}$ ± 5 $см^{-1}$, и/или

(g) указанная полиморфная форма демонстрирует потерю в массе менее 1%, определенную методом термогравиметрического анализа (ТГА) до температуры примерно 110 °C при скорости нагревания примерно 3 °C в минуту.

4. Кристаллический полиморф по п. 1, представляющий собой полиморфную *Форму III*.

5. Кристаллическая полиморфная *Форма III* по п. 4, для которой:

(a) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит по меньшей мере два, три или все дифракционные пики при следующих значениях углов 2-тета, определенных с применением излучения CuK_{α}: 8,8, 12,30, 17,30, 17,50, 17,80 и 23,0;

(b) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции также содержит по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета,

определенных с применением излучения CuKα: 12,3 19,9. 21,6, 24,5, 26,3 и 31,6;

(c) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции по существу не содержит пиков при значениях углов 2-тета в диапазоне 10,8-11,8;

(d) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит по меньшей мере один пик при следующих значениях углов 2-тета, определенных с применением излучения CuKα: 12,2, 17,3, 19,9, 21,6, 24,5, 26,3 и 31,6, и при этом указанная дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции по существу не содержит пиков при значениях углов 2-тета в диапазоне 10,8-11,8;

(e) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции содержит по меньшей мере два, три, четыре, пять и все дифракционные пики при следующих значениях углов 2-тета, определенных с применением излучения CuKα:12,2, 17,3, 17,5. 19,9, 21,6, 24,5, 26,3 и 31,2;

(f) спектр твердотельного ^{13}C ЯМР указанной кристаллической формы содержит резонансные пики, имеющие по меньшей мере два, три, четыре или все следующие значения химических сдвигов, выраженных в ppm относительно TMS: 67,56, 54,60, 41,49, 30,70 и 13,77;

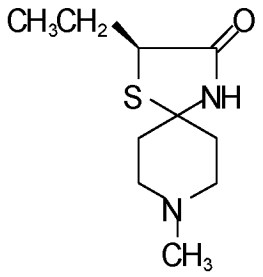
(g) в спектре твердотельного ^{13}C ЯМР указанной кристаллической формы имеется по меньшей мере два, три, четыре или все различия в значениях химического сдвига между резонансным пиком, имеющим наибольшее значение химического сдвига, и другими резонансными пиками, выбранные из 107, 3, 120,3, 133,4, 14462 и 161,1; и/или

(h) спектр поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe указанной кристаллической формы содержит по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть или все пики поглощения со значениями, выбранными из 1039, 1353, 1369 1369, 1388, 2918, 2974 и 3088 см$^{-1}$.

6. Кристаллическая моногидратная форма соединения (S)-2-этил-8-метил-1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она, имеющая дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую дифракционные пики при следующих значениях углов 2-тета: 12,3, 17,3, 17,5, 19,9, 21,6 ± 0,2 градус 2θ; и при этом спектр твердотельного ^{13}C ЯМР указанной кристаллической формы содержит резонансный пик, имеющий следующие значения химического сдвига,

выраженного в ppm относительно TMS: 13,6, 30,6, 67,56; и при этом спектр поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe указанной кристаллической формы содержит пик поглощения со значением, выбранным из 1353, 1369 и 1388 ± 5 $см^{-1}$; и при этом указанная кристаллическая форма демонстрирует очень широкую эндотерму при 58-94 °C и эндотерму, начинающуюся при 133,9 °C.

7. Способ получения кристаллической полиморфной Формы Соединения A по любому из пп. 1-6:



,

включающий этапы:

(a) растворения Соединения A в подходящем растворителе;

(b) при необходимости, охлаждения полученного раствора;

(c) выдерживания в течение достаточного времени для кристаллизации указанной кристаллической формы до тех пор, пока в осадок не выпадут кристаллы *Формы II*; и

(d) фильтрации указанной кристаллической формы, при этом

(i) указанная кристаллическая форма представляет собой полиморфную *Форму II* по п. 2 или 3, а указанный растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, циклогексана, гексана, диоксана и смеси растворителей этанола и ацетонитрила;

(ii) указанная кристаллическая форма представляет собой полиморфную *Форму III* по любому из пп. 4-6, полученную путем добавления 1,3 моль деионизированной воды к раствору Соединения A в ацетоне, предпочтительно полиморфную *Форму III*, полученную путем ресуспендирования Соединения A и/или полиморфной *Формы II* в деионизированной воде и фильтрации.

(iii) указанная кристаллическая форма представляет собой полиморфную *Форму I* по п. 1, полученную путем кристаллизации из смешивающихся с водой органических растворителей, которые содержат в следовых

количествах воду (этанол, этилацетат, изопропанол, *трет*-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран), из воды или путем медленного выпаривания раствора указанного соединения, растворенного либо в воде, либо в этилацетате; или

(iv) указанная кристаллическая форма представляет собой смесь кристаллических полиморфных *Форм I* и *II,* а указанный растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, дихлорметана, 1-бутанола или диэтилового эфира.

8. Способ превращения полиморфной *Формы II* в полиморфную *Форму III*, включающий выдерживание кристаллической полиморфной *Формы II* по п. 2 или 3 при комнатной температуре и относительной влажности по меньшей мере 95% в течение времени, достаточного для превращения в кристаллическую полиморфную *Форму III* по любому из пп. 4-6.

9. Способ превращения полиморфной *Формы I* в полиморфную *Форму II* по п. 2 или 3, включающий одно из следующего:

(a) выдерживание кристаллической *Формы I* при повышенной температуре ниже температуры плавления указанной кристаллической формы в течение времени, достаточного для превращения кристаллической *Формы I* в указанную кристаллическую полиморфную *Форму II*;

(b) суспендирование кристаллической полиморфной *Формы I* в растворителе, выбранном из группы, состоящей из ацетонитрила, циклогексана, гексана, диоксана и смеси растворителей этанола и ацетонитрила, выдерживание в течение времени, достаточного для кристаллизации кристаллической формы по п. 2 или 3, и фильтрацию указанной кристаллической формы; и

(c) нагревание кристаллической полиморфной *Формы I* выше ее температуры плавления с образованием расплавленной массы и охлаждение указанной расплавленной массы.

10. Способ по любому из пп. 7-9, в котором полученную кристаллическую полиморфную *Форму I*, *II* или *III* выбирают путем идентификации указанного полиморфа в соответствии с его дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей дифракционные пики при значениях углов 2-тета,

определенных с применением излучения CuK_α, спектром поглощения ATR-FT-IR в системе с ZnSe, эндотермическими пиками, определенными методом ДСК, ТГА и/или по величине резонансного пика, определенного методом твердотельного ^{13}C ЯМР.

11. Способ хранения кристаллической полиморфной *Формы II* по п. 2 или 3 в стабильном состоянии, включающий хранение указанной кристаллической формы при комнатной температуре в атмосфере сухого воздуха.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический полиморф по любому из пп. 1-6 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, причем предпочтительно указанная полиморфная *Форма II* или *Форма III* присутствует в количестве от 1 мг до 100 мг и предпочтительно от 10 мг до 50 мг в составе, при этом состав гранулирован.

13. Способ получения лекарственного средства на основе состава кристаллического полиморфа Соединения А, при этом
    (a) указанный кристаллический полиморф представляет собой полиморфную *Форму II* по п. 2 или 3, которая является подходящей для перорального введения, и при этом указанный состав напрямую прессуют в таблетки; или
    (b) указанный кристаллический полиморф представляет собой полиморфную *Форму III* по любому из пп. 4-6, которая является подходящей для перорального введения, при этом ее смешивают с одним или более вспомогательными веществами (прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния и стеариновая кислота), и указанной смесью наполняют белые непрозрачные, состоящие из двух частей, твердые желатиновые капсулы 4 размера, таким образом, чтобы каждая из них содержала 5 мг или 10 мг полиморфной *Формы III*, которые можно применять в качестве состава для перорального введения для немедленного высвобождения в желудочно-кишечном тракте.

14. Кристаллическая полиморфная Форма по любому из пп. 1-6 для применения для лечения медицинского состояния, которое поддается лечению, улучшению или предотвращению при помощи агониста мускаринового рецептора, причем

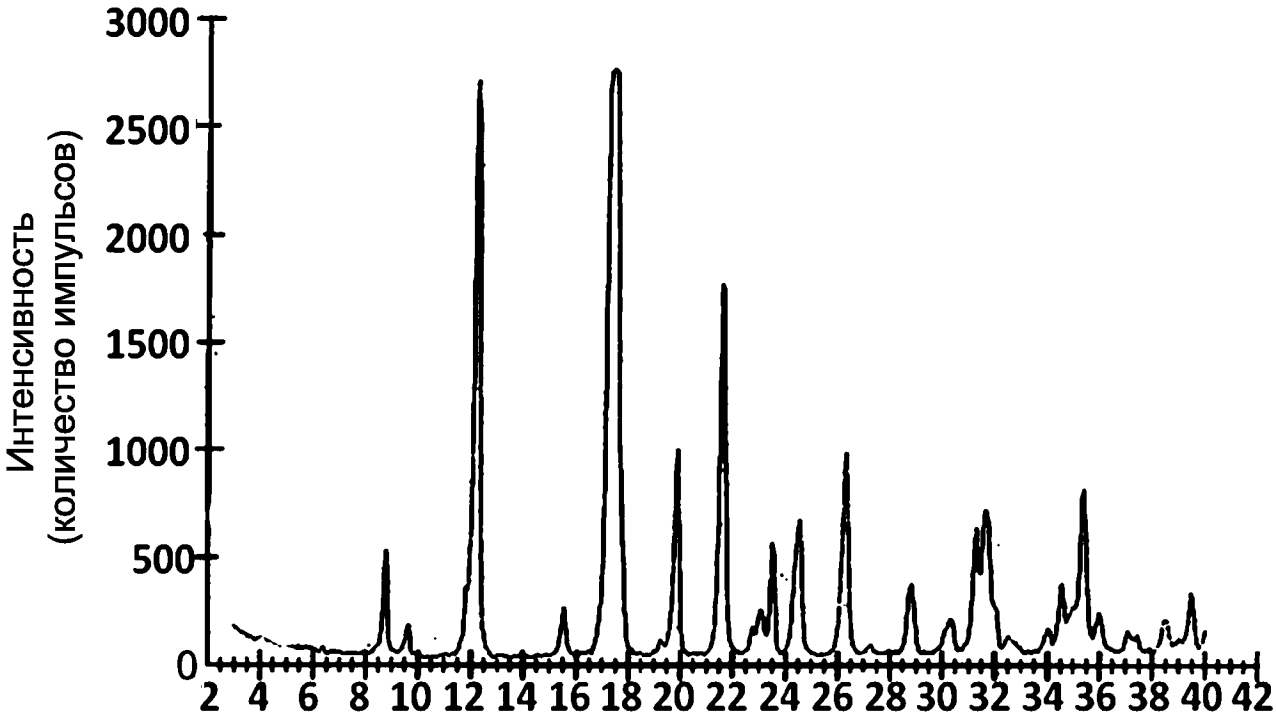
предпочтительно суточная доза составляет примерно 10 мг и 50 мг, и/или состояние включает заболевания или состояния, связанные с нарушением холинергической функции, заболевания или состояния, при которых возникает дисбаланс холинергической функции, заболевания или состояния, связанные с нарушением активности ацетилхолиновых рецепторов, и заболевания или состояния, связанные с нарушением активности рецепторов M1; такие заболевания и состояния включают, но не ограничиваются перечисленными: старческое слабоумие по типу болезни Альцгеймера; болезнь Альцгеймера (БА); деменцию с тельцами Леви, смешанную болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона; болезнь Паркинсона; множественную системную атрофию; мультиинфарктную деменцию (MID), лобно-височную деменцию; сосудистую деменцию; инсульт/ишемию, MID в сочетании с инсультом/ишемией/травмой головы; MID в сочетании с БА; травму головы у человека; травматическое повреждение головного мозга; возрастные нарушения памяти; переходящий синдром глобальной амнезии; легкое когнитивное нарушение (MCI); MCI, являющееся предпосылкой БА; когнитивные дисфункции (включая забывчивость, острые расстройства, связанные с состоянием спутанности, дефицитарные расстройства внимания, расстройства фокусировки и концентрации); галлюцинаторно-параноидальные состояния, эмоциональные расстройства и расстройства внимания; нарушения сна; послеоперационный делирий; побочные эффекты от применения трициклических антидепрессантов, побочные эффекты от некоторых лекарственных средств, применяемых при лечении шизофрении и болезни Паркинсона; ксеростомию, аномию, потерю памяти и/или спутанность сознания; психоз; шизофрению, шизофрению, сопутствующую БА, шизофрению с поздним началом, парафрению, шизофреноморфные расстройства; тревожность, биполярные расстройства, манию; стабилизацию настроения; когнитивные нарушения после удаления некоторых глиом; синуклеинопатии (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, множественная системная атрофия); тауопатии (первичная возрастная тауопатия; хроническая травматическая энцефалопатия; заболевание Пика; прогрессирующий надъядерный паралич; кортикобазальная дегенерация), позднюю дискинезию; оксидативный стресс во время кислородной терапии (например, ретинопатия недоношенных); афазию; постэнцефалитный амнезический синдром; связанную с сепсисом энцефалопатию; связанный с сепсисом делирий; связанную со СПИДом деменцию; нарушения памяти при аутоиммунных заболеваниях, включая

волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, синдром хронической усталости и фибромиальгию, спленомегалию, нарушения памяти при атипичной депрессии или шизофрении; индуцированный химиотерапией когнитивный дефицит; алкогольную деменцию, когнитивные дефициты после шунтирования и трансплантации, связанную с гипотиреозом деменцию, связанные с аутизмом когнитивные нарушения, синдром Дауна, когнитивные расстройства, вызванные злоупотреблением наркотиками или отменой наркотиков, включая никотин, марихуану, амфетамин, кокаин, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боль, ревматизм, артрит и болезнь в терминальной стадии; ксерофтальмию, сухость влагалища, сухость кожи; иммунные дисфункции; нейрокринные расстройства и нарушение регуляции приема пищи, в том числе булимию и анорексию; ожирение; врожденную недостаточность орнитинтранскарбамилазы; оливопонтоцеребеллярную атрофию; алкогольную абстиненцию; злоупотребление веществами, включая абстинентные симптомы и заместительную терапию, болезнь Хантингтона; прогрессирующий надъядерный паралич; болезнь Пика; атаксию Фридрейха; заболевание Жиля де ла Туретта; синдром Дауна; прионные заболевания; глаукому; старческую дальнозоркость; вегетативные расстройства, включая нарушение желудочно-кишечной моторики и функции, как, например, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, диарея, запоры, секреция желудочной кислоты и язвы; недержание мочи, астму, ХОБЛ; состояния при заболеваниях центральной или периферической нервной системы вследствие дисфункции в одном или более из следующего: головном мозге, нервной системе, сердечно-сосудистой системе, иммунной системе, нейрокринной системе, желудочно-кишечной системе или эндокринных и экзокринных железах, глазе, роговице, легких, предстательной железе или других органах, в которых холинергическая функция опосредована подтипами мускаринового рецептора, при этом указанная дисфункция включает: амилоид-опосредованные расстройства головного мозга; расстройства, опосредованные гликогенсинтазинкиназой (GSK3-бета); повреждения, дисфункции или заболевания, опосредованные гиперфосфорилированием тау-белка, повреждения, дисфункции или заболевания ЦНС и ПНС, опосредованные гиперхолестеринемией и/или гиперлипидемией; Wnt-опосредованные нарушения передачи сигнала; нарушения нейропластичности; гипергликемию; диабет; заболевания, опосредованные эндогенными факторами роста, или комбинацию

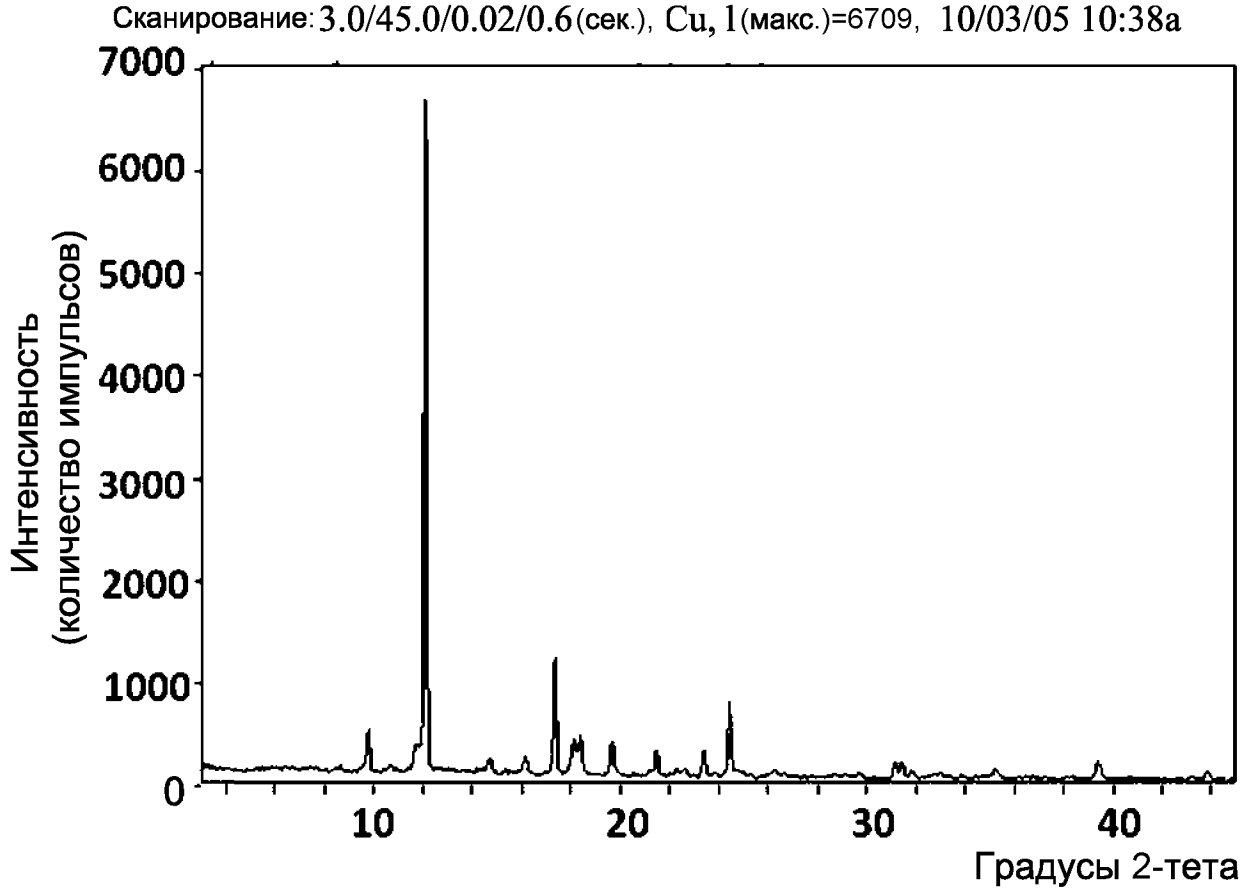
дополнительных факторов риска; или состояния при заболевания, в которых задействован аполипротеин E; или нарушения, при которых наблюдается холинергическая дисфункция, включая: старческое слабоумие по типу болезни Альцгеймера, болезнь Альцгеймера (БА), задержки появления симптомов БА у пациента с риском развития БА, деменции с тельцами Леви, болезни телец Леви, церебральной амилоидной ангиопатии (CAA), церебрального амилодиоза, лобно-височной деменции, сосудистой деменции, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, мультиинфарктной деменции (MID), инсульта, ишемии, MID в сочетании с инсультом/ишемией/травмой головы, MID в сочетании с болезнью Альцгеймера, травмы головы у человека, возрастных нарушений памяти, легкого когнитивного нарушения (MCI), MCI, являющееся предпосылкой БА, биполярного расстройства, мании, шизофрении, неаффективной шизофрении, парафрении, иммунных дисфункцитй, нейрокринных расстройств и нарушении регуляции приема пищи, включая булимию и анорексию, контроль за массой тела, ожирение и воспаление; особое внимание уделяется поддерживающей иммунотерапии воспалительных расстройств.

15. Фармацевтическая композиция по п. 12, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное соединение, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из: ингибиторов холинэстеразы, никотиновых агонистов, холинергических предшественников и холинергических энхансеров, ноотропов, периферических антимускариновых лекарственных средств, антагонистов мускариновых рецепторов M2, антагонистов M4, обратных агонистов бензодиазепина, агонистов сигма-1, антидепрессантов, трициклических антидепрессантов или антимускариновых лекарственных средств, применяемых при лечении болезни Паркинсона (PD) или депрессии, антипсихотических агентов и агентов против шизофрении, антагонистов и модуляторов глутамата, агонистов метаботропных глутаматных рецепторов, антагонистов NMDA, агонистов AMPA, ацетил-L-карнитина, ингибиторов MAO-B, пептидов и факторов роста, снижающих уровень холестерина агентов, антиоксидантов, ингибторов GSK-3-бета Wnt-лигандов, PKC-активаторов, ингибиторов бета- или гамма-секретазы, разлагающих бета-амилоиды агентов, активаторов ферментов, участвующих в разложении бета-амилоидов, таких как активаторы неприлизина, инсулин-разлагающего фермент или эндотелин-превращающий фермент, агентов против

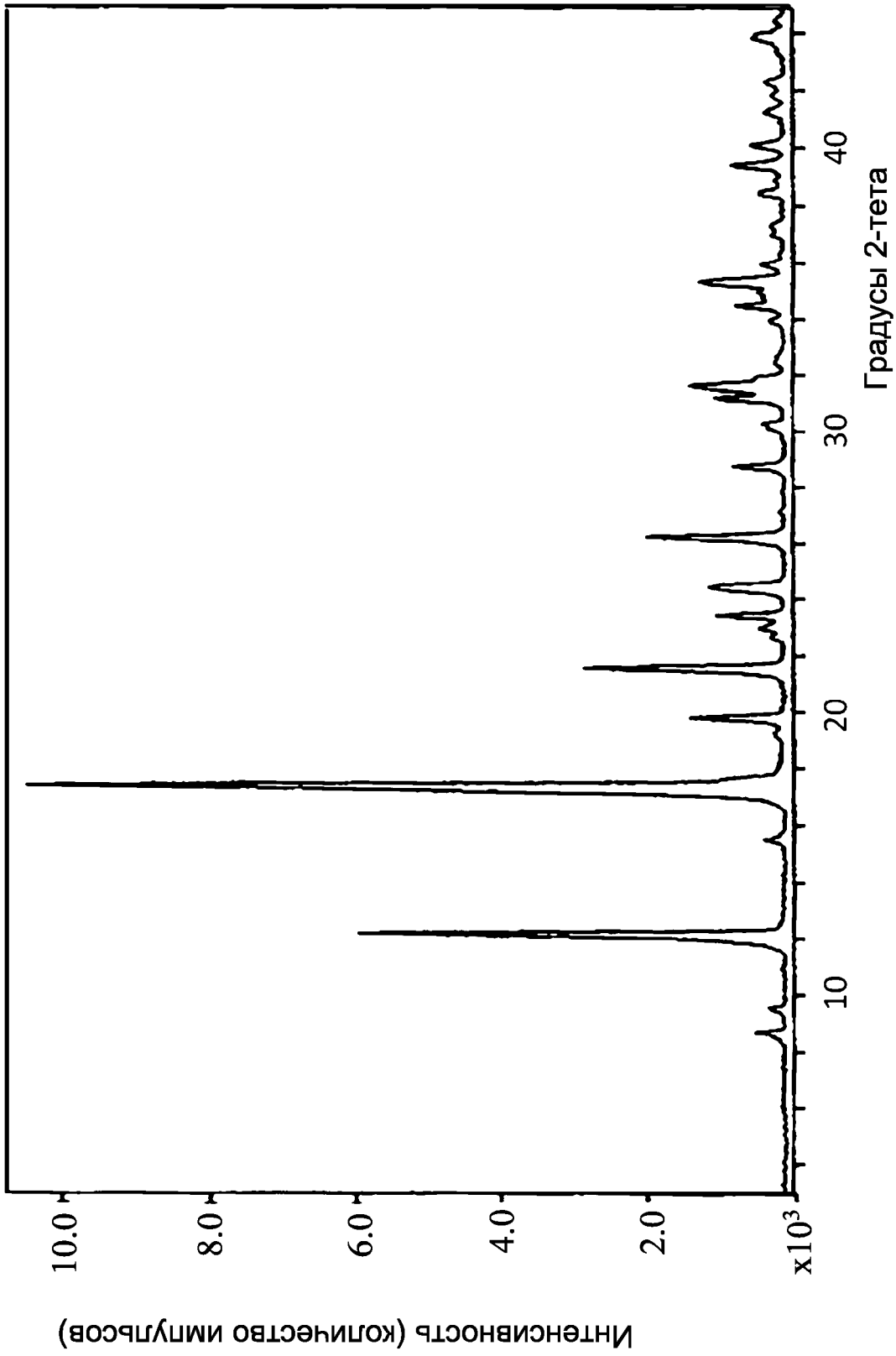
бета-амилоидов, обладающих антиагрегационной активностью, хелатирующих агентов, антител и иммунотерапевтических соединений против бета-амилоидов, патологии тау-белка и патологии альфа-синуклеина, соединений, которые связываются с амилоидами, ингибиторов циклоксигеназ (COX)-2, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, эстерогенных агентов, модуляторов эстерогенных рецепторов, стероидных нейропротекторов и фармацевтических агентов для спинового улавливания.


Интенсивность
(количество импульсов)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42
Градусы 2-тета

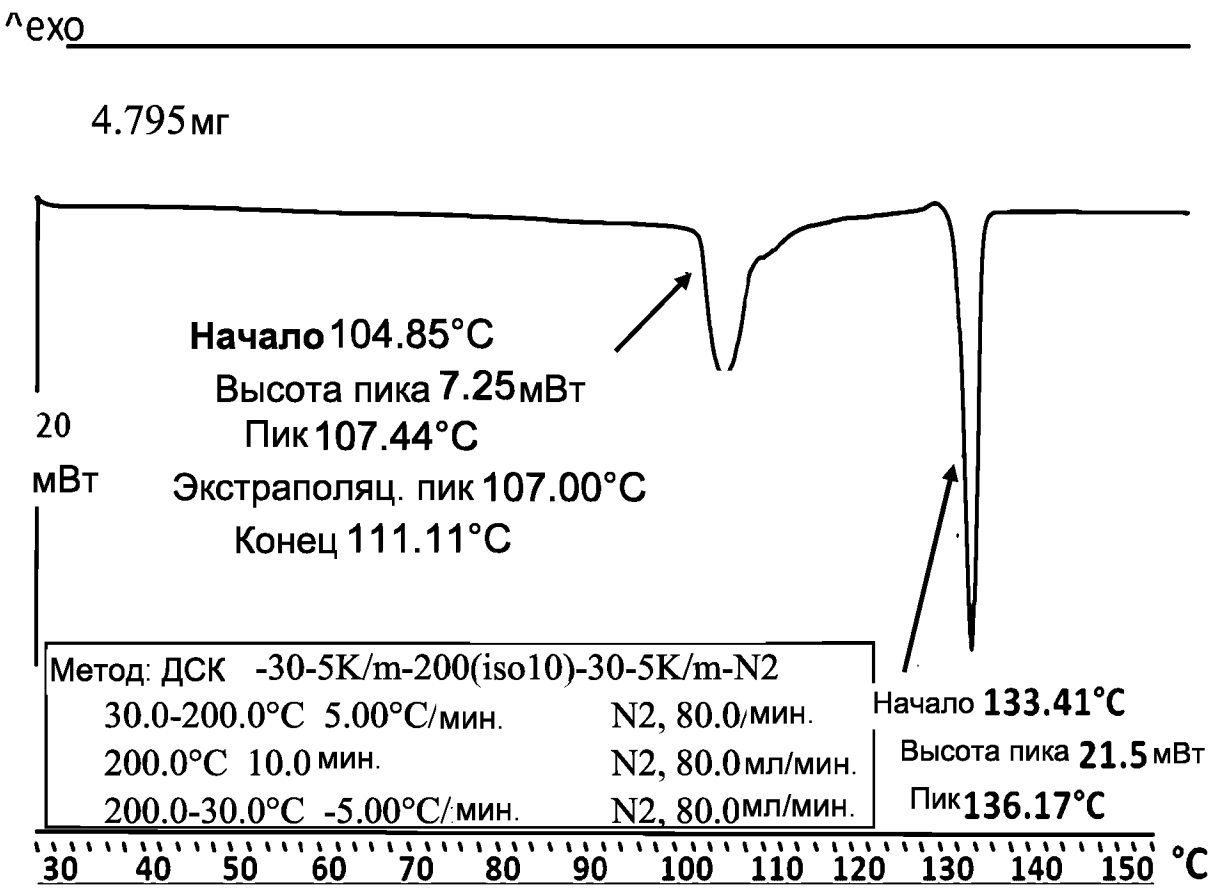
Фиг. 1А


Сканирование: 3.0/45.0/0.02/0.6 (сек.), Cu, 1 (макс.)=6709, 10/03/05 10:38a
Интенсивность
(количество импульсов)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
Градусы 2-тета

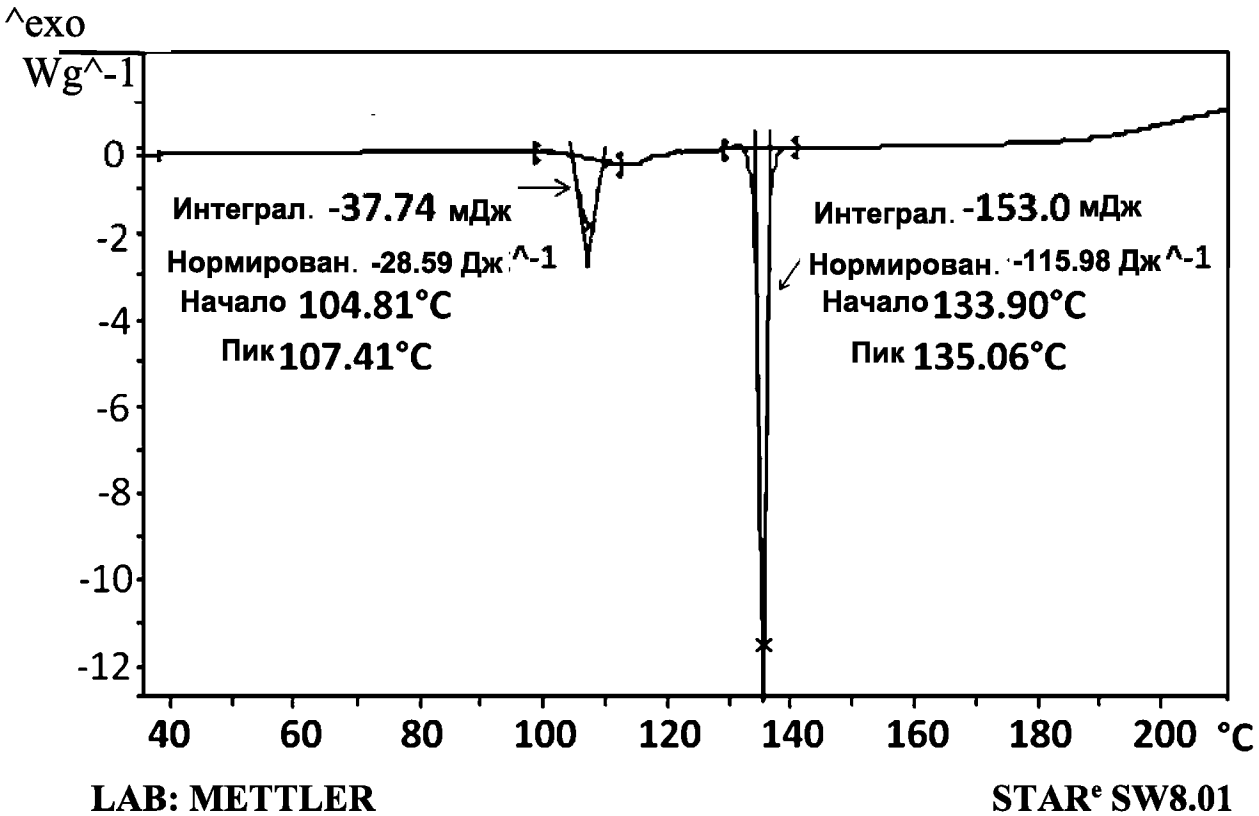
Фиг. 1В


Интенсивность (количество импульсов)
x10³
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
10
20
30
40
Градусы 2-тета

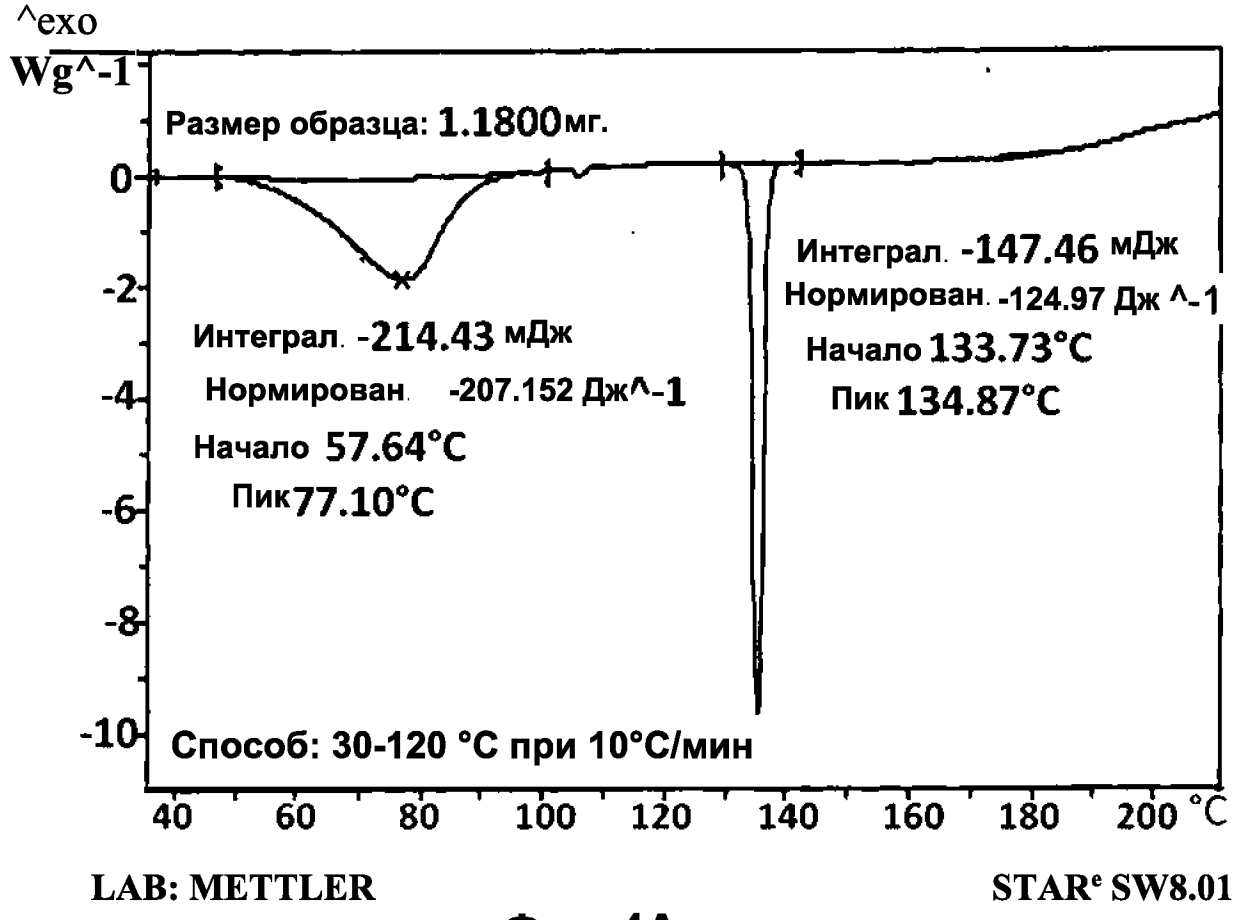
Фиг. 2


^exo
4.795 мг
Начало 104.85°C
Высота пика 7.25 мВт
Пик 107.44°C
Экстраполяц. пик 107.00°C
Конец 111.11°C
20
мВт
Метод: ДСК -30-5K/m-200(iso10)-30-5K/m-N2
30.0-200.0°C 5.00°C/мин. N2, 80.0/мин.
200.0°C 10.0 мин. N2, 80.0 мл/мин.
200.0-30.0°C -5.00°C/мин. N2, 80.0 мл/мин.
Начало 133.41°C
Высота пика 21.5 мВт
Пик 136.17°C
30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 °C

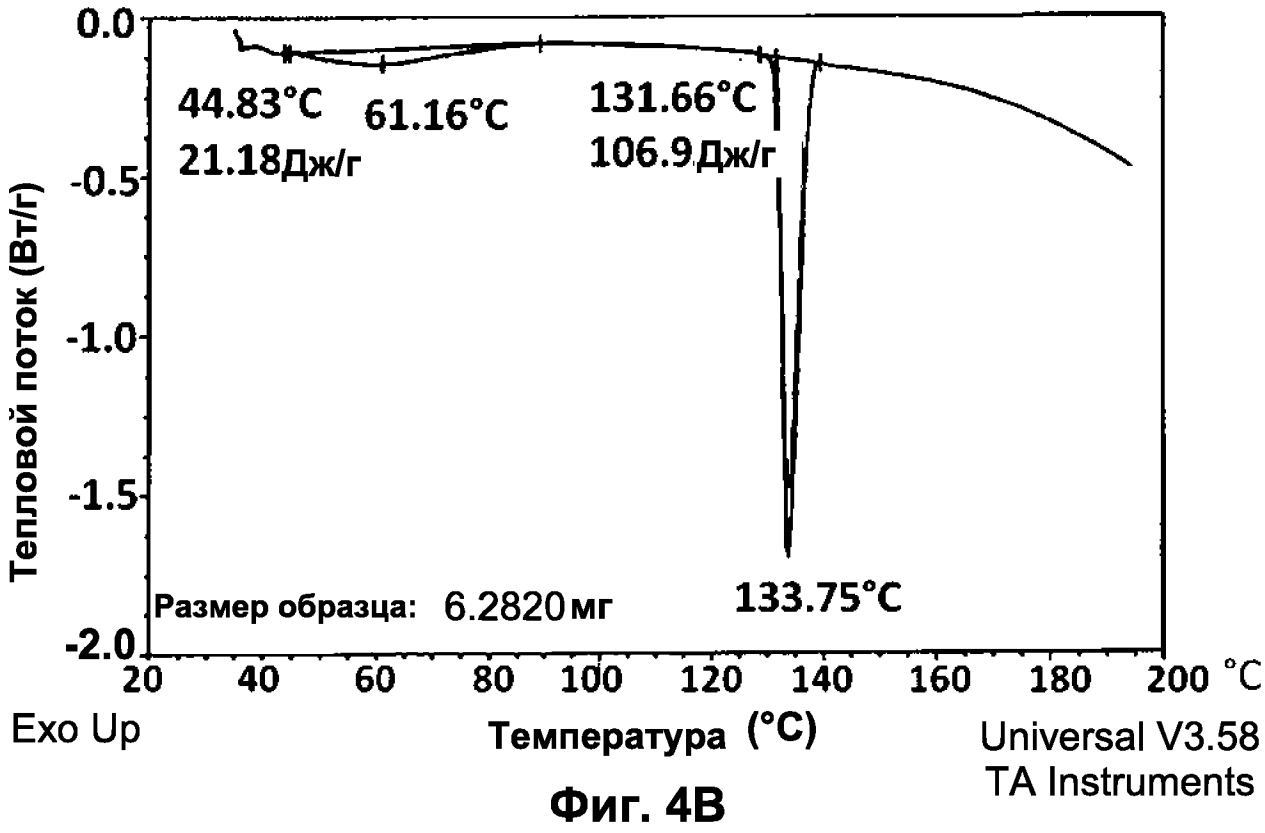
Фиг. 3A


^exo
Wg^-1
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
Интеграл. -37.74 мДж
Нормирован. -28.59 Дж/^-1
Начало 104.81°C
Пик 107.41°C
Интеграл. -153.0 мДж
Нормирован. -115.98 Дж/^-1
Начало 133.90°C
Пик 135.06°C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 °C
LAB: METTLER
STARe SW8.01

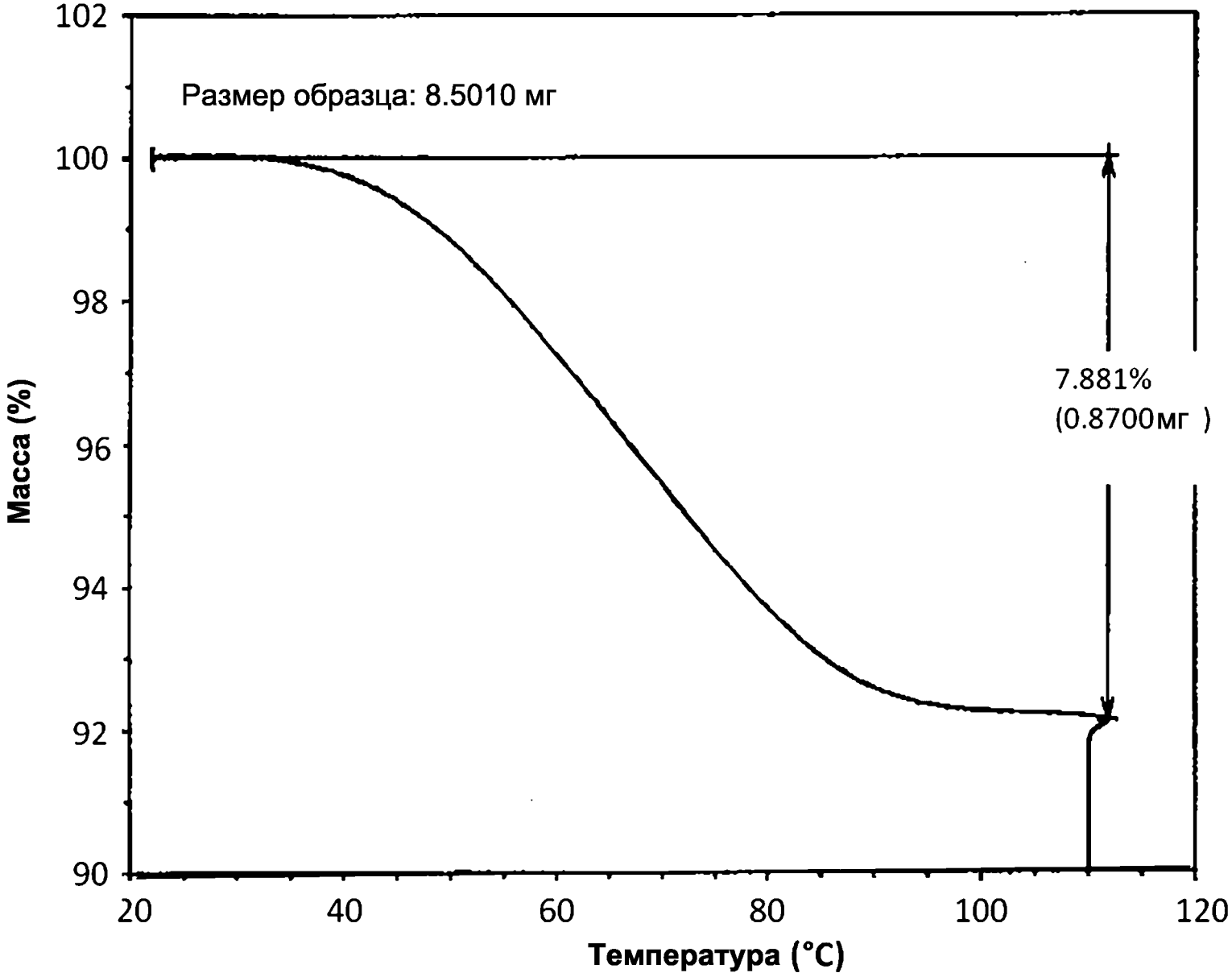
Фиг. 3B


^exo
Wg^-1
Размер образца: 1.1800мг.
0
-2
-4
-6
-8
-10
Интеграл. -214.43 мДж
Нормирован. -207.152 Дж^-1
Начало 57.64°C
Пик 77.10°C
Интеграл. -147.46 мДж
Нормирован. -124.97 Дж ^-1
Начало 133.73°C
Пик 134.87°C
Способ: 30-120 °C при 10°C/мин
40 60 80 100 120 140 160 180 200 °C
LAB: METTLER
STARe SW8.01

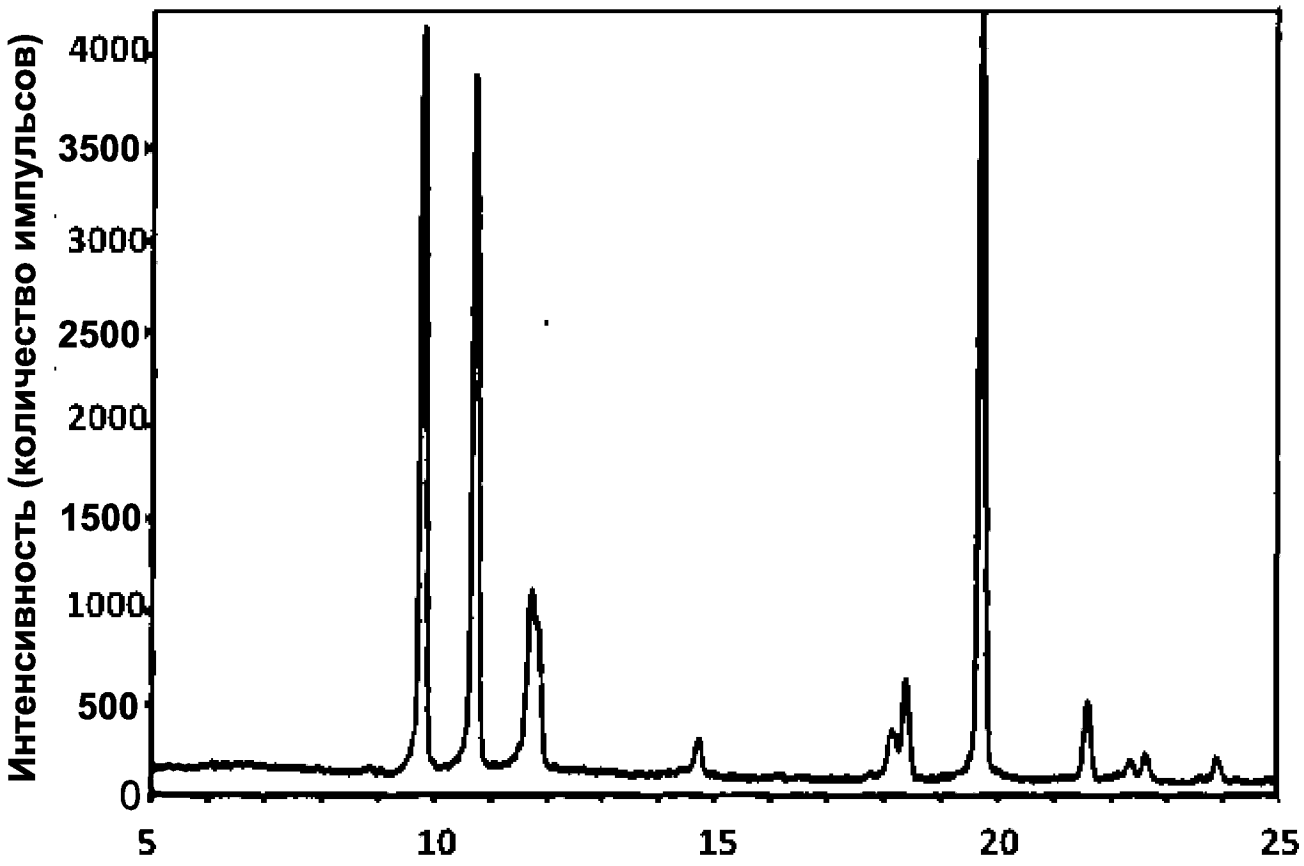
Фиг. 4A


0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
Тепловой поток (Вт/г)
44.83°C
61.16°C
21.18Дж/г
131.66°C
106.9Дж/г
Размер образца: 6.2820мг
133.75°C
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 °C
Exo Up
Температура (°C)
Universal V3.58
TA Instruments

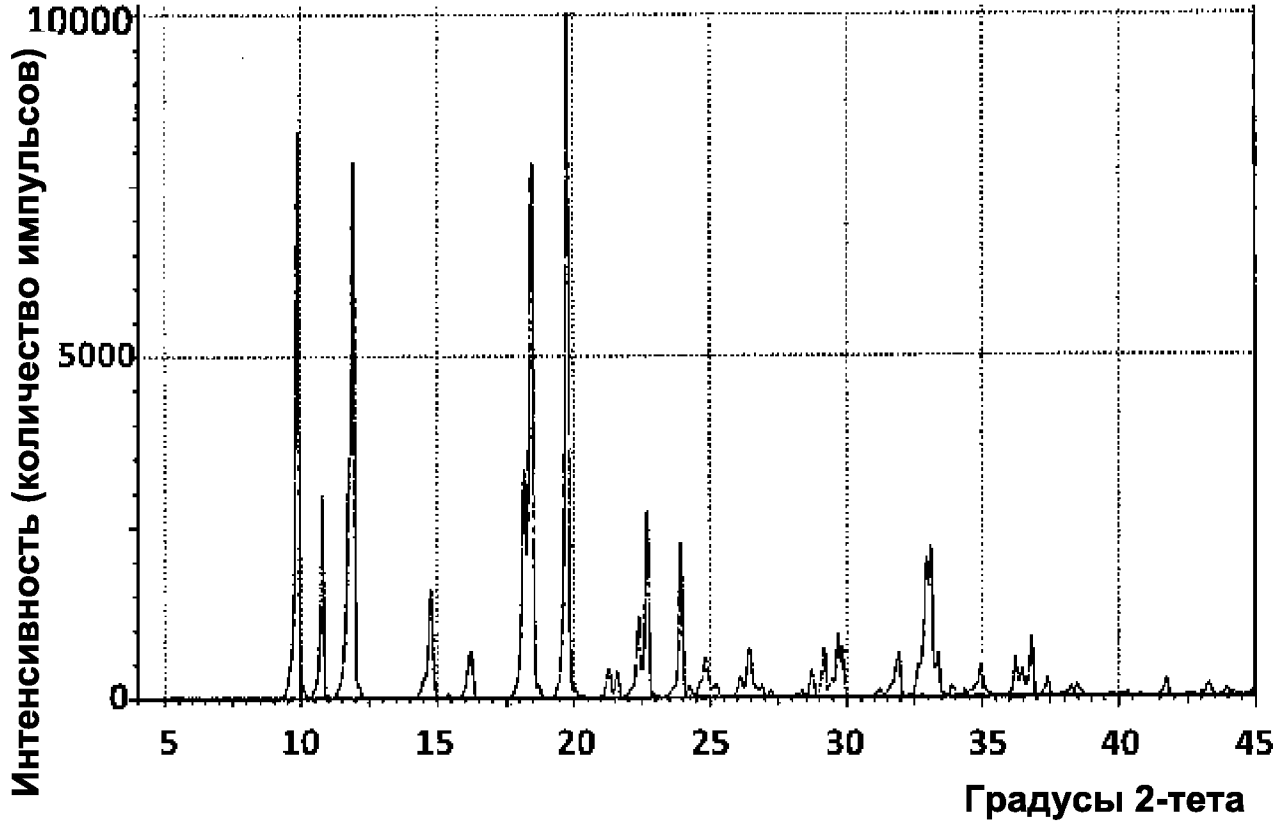
Фиг. 4B


Размер образца: 8.5010 мг
7.881%
(0.8700мг)
Масса (%)
Температура (°C)
102
100
98
96
94
92
90
20
40
60
80
100
120

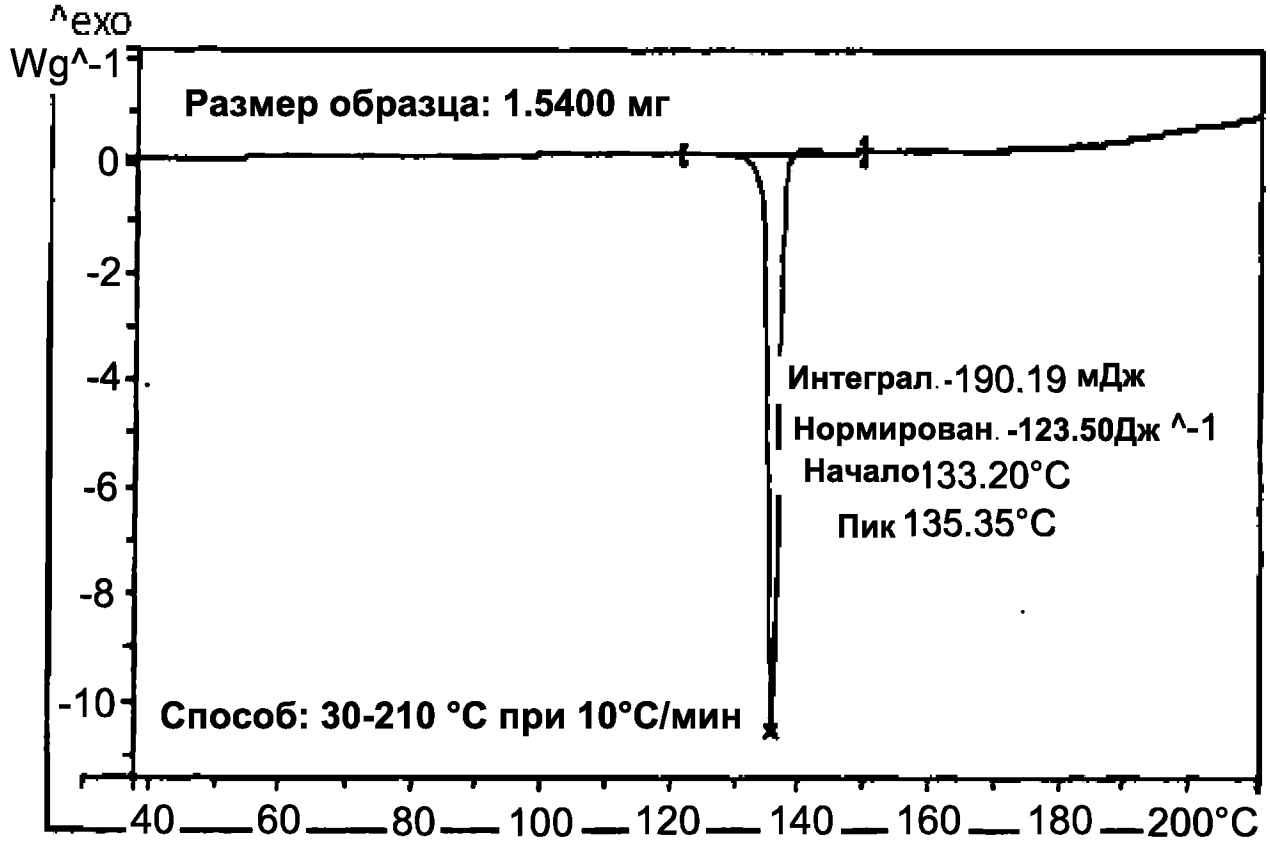
Фиг. 5


Интенсивность (количество импульсов)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25

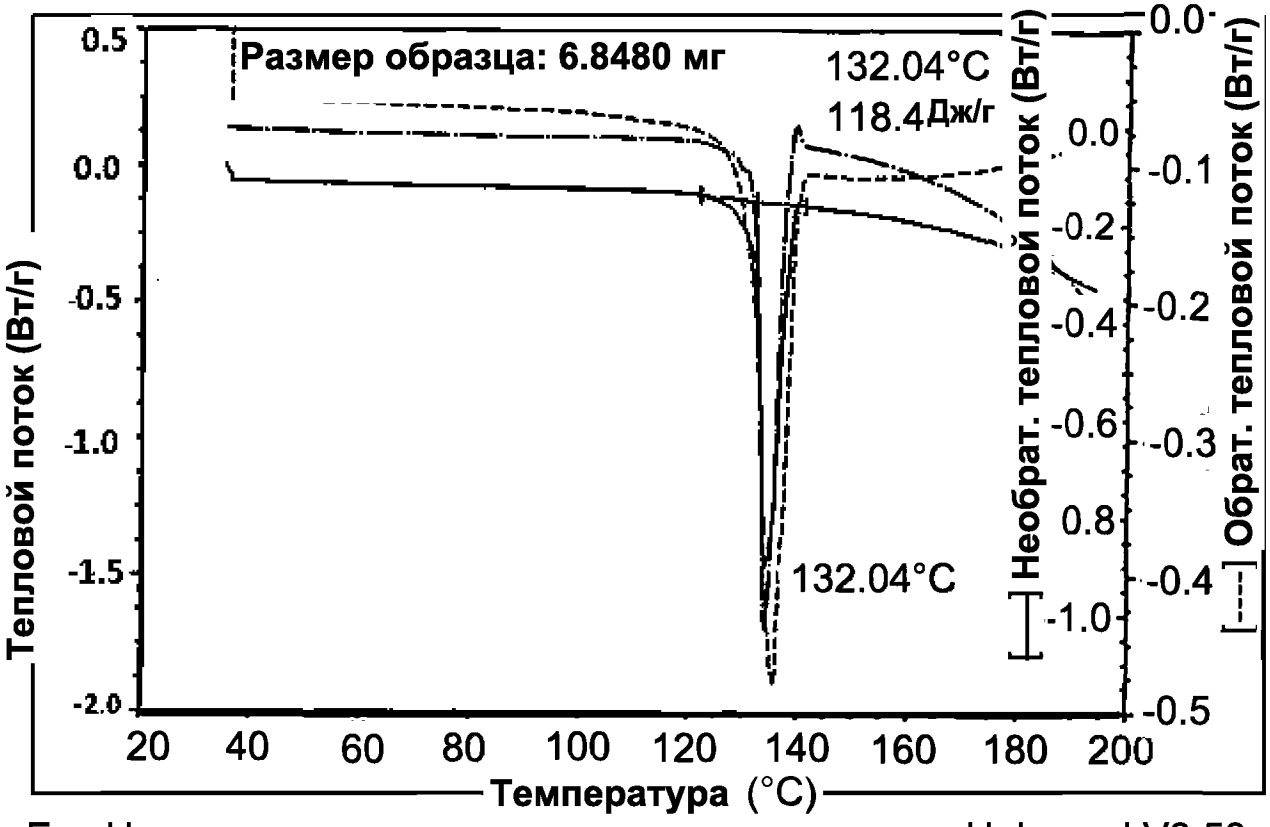
Фиг. 6A


Интенсивность (количество импульсов)
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Градусы 2-тета

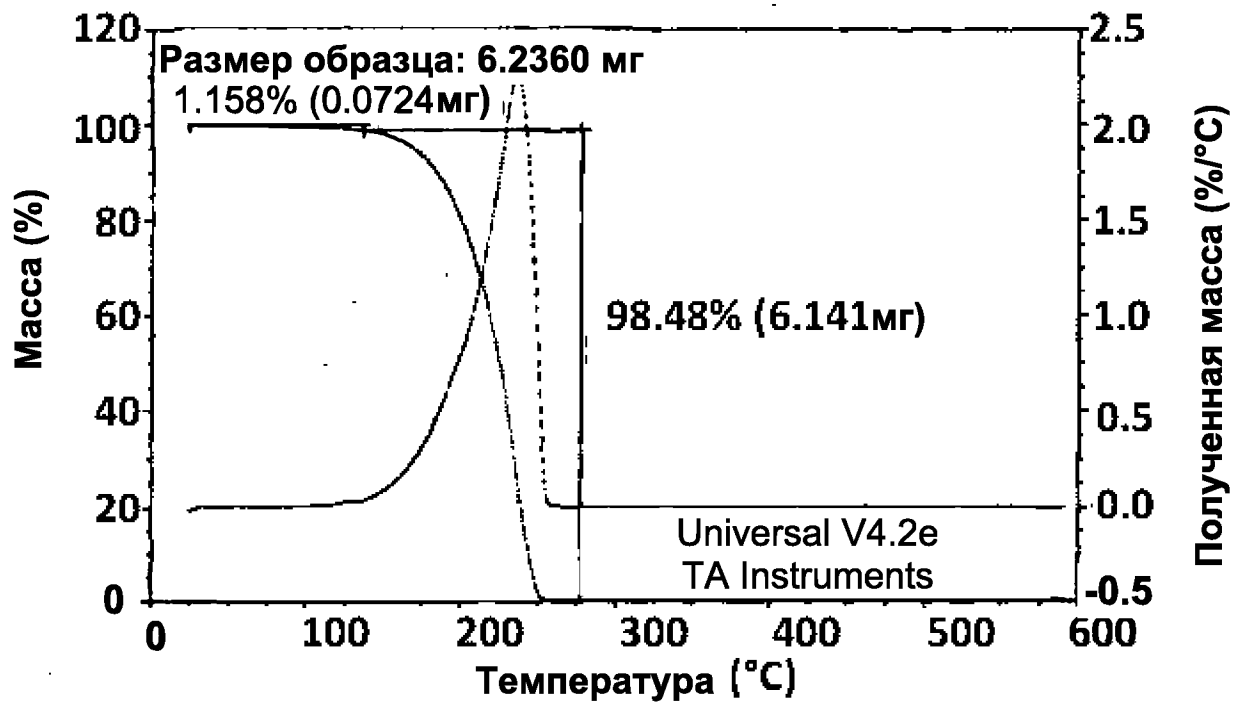
Фиг. 6B


^exo
Wg^-1
Размер образца: 1.5400 мг
0
-2
-4
-6
-8
-10
Интеграл -190.19 мДж
Нормирован. -123.50Дж ^-1
Начало 133.20°C
Пик 135.35°C
Способ: 30-210 °C при 10°C/мин
40
60
80
100
120
140
160
180
200°C

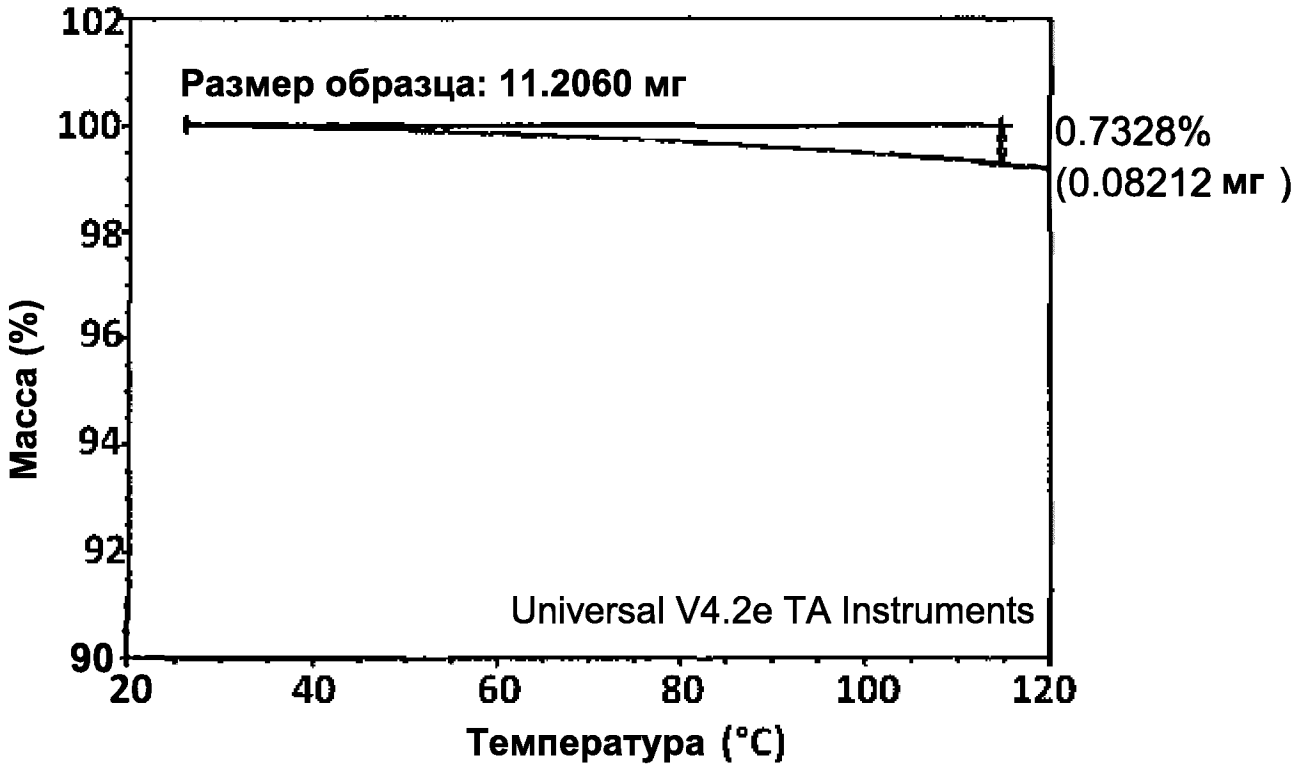
Фиг. 7A


Размер образца: 6.8480 мг
132.04°C
118.4Дж/г
132.04°C
Тепловой поток (Вт/г)
Необрат. тепловой поток (Вт/г)
Обрат. тепловой поток (Вт/г)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
0.0
-0.1
-0.2
-0.4
-0.6
0.8
-1.0
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Температура (°C)
Exo Up
Universal V3.58
TA Instruments

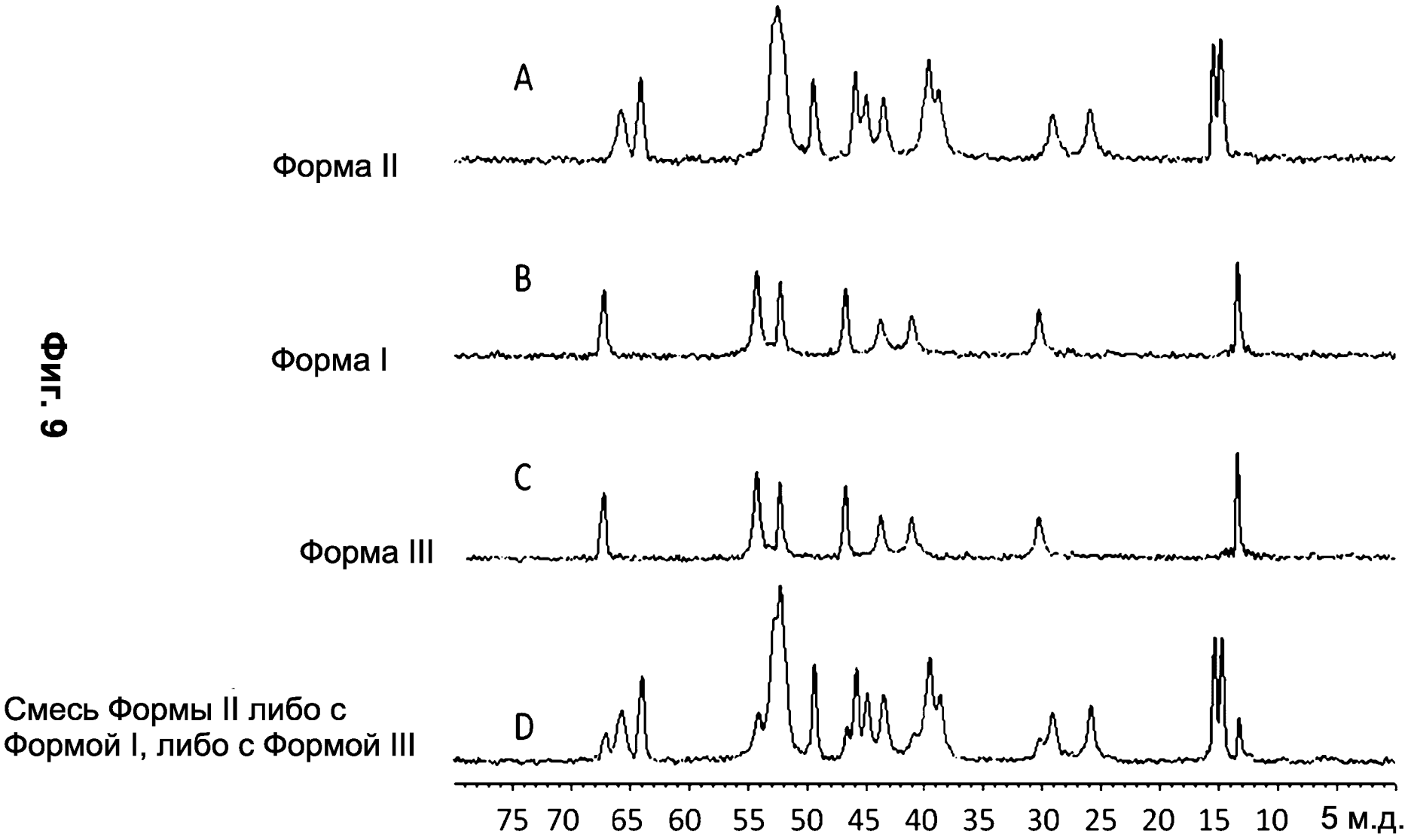
Фиг. 7B


Размер образца: 6.2360 мг
1.158% (0.0724мг)
98.48% (6.141мг)
Universal V4.2e
TA Instruments
Масса (%)
Полученная масса (%/°C)
Температура (°C)
120
100
80
60
40
20
0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
0
100
200
300
400
500
600

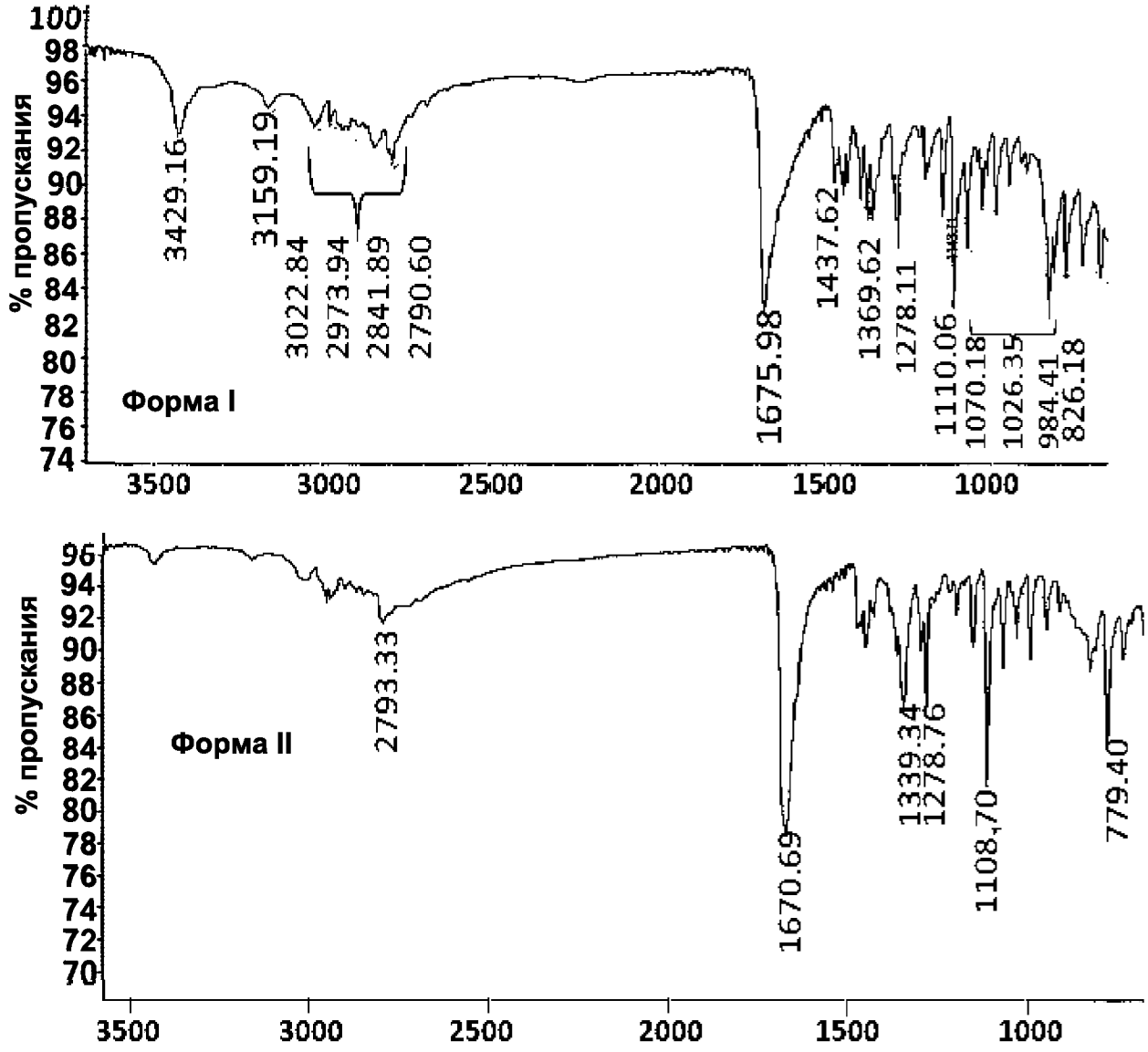
Фиг. 8A


Размер образца: 11.2060 мг
0.7328%
(0.08212 мг)
Universal V4.2e TA Instruments
Масса (%)
Температура (°C)
102
100
98
96
94
92
90
20
40
60
80
100
120

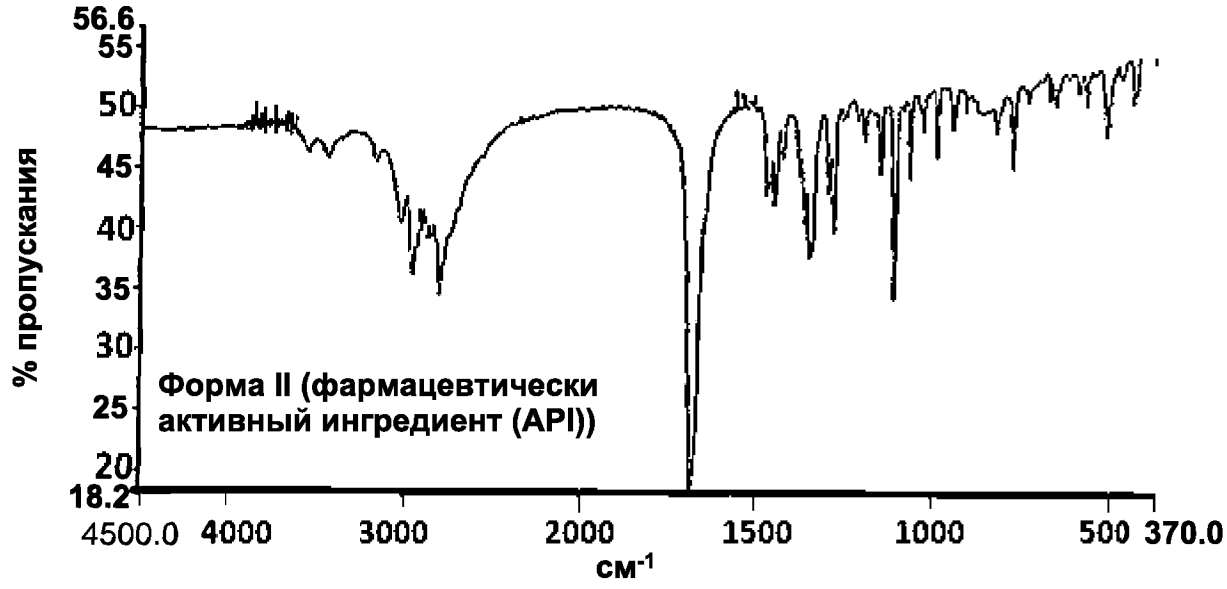
Фиг. 8B


A
Форма II
B
Форма I
C
Форма III
D
Смесь Формы II либо с Формой I, либо с Формой III
75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 м.д.

Фиг. 9

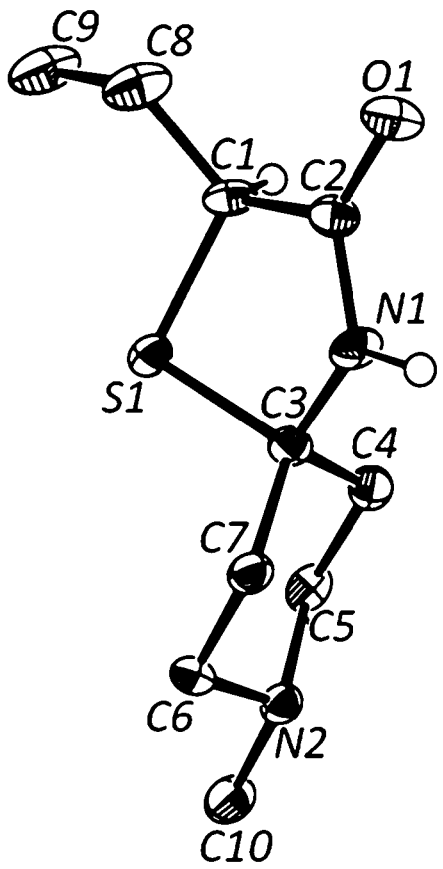


Фиг. 10A

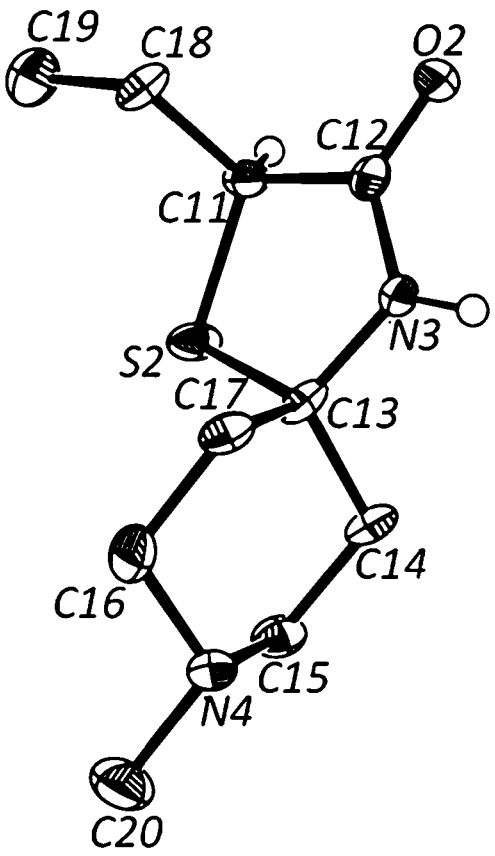


Фиг. 10B

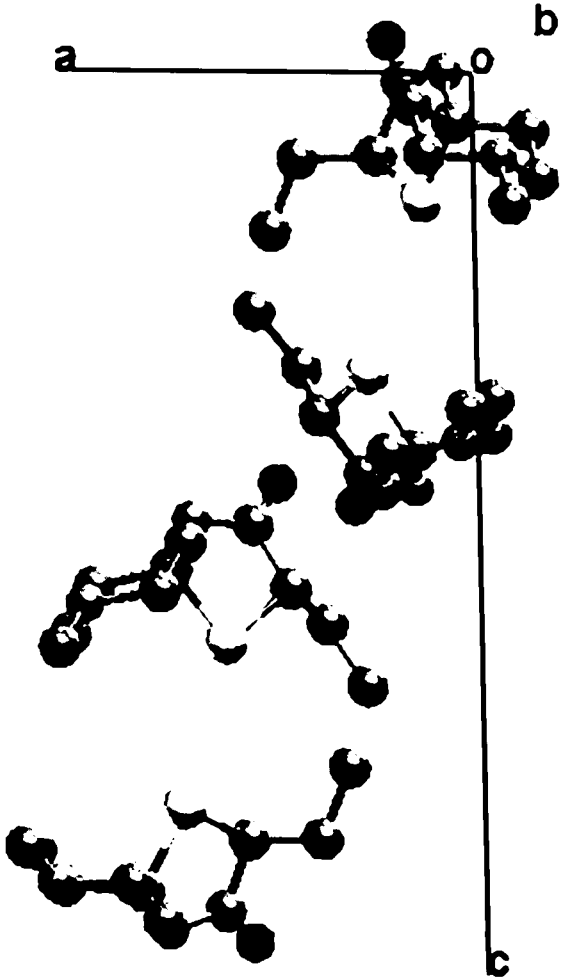
Молекула I



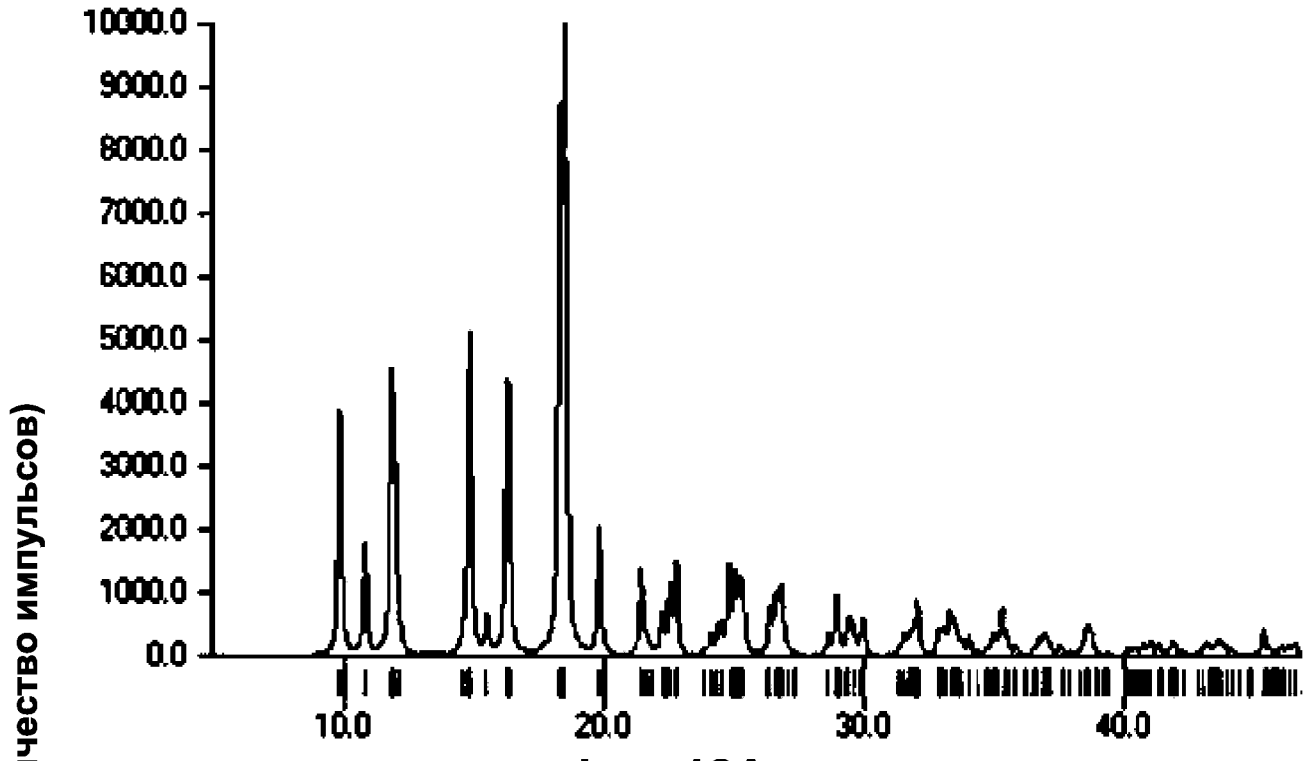
Молекула II



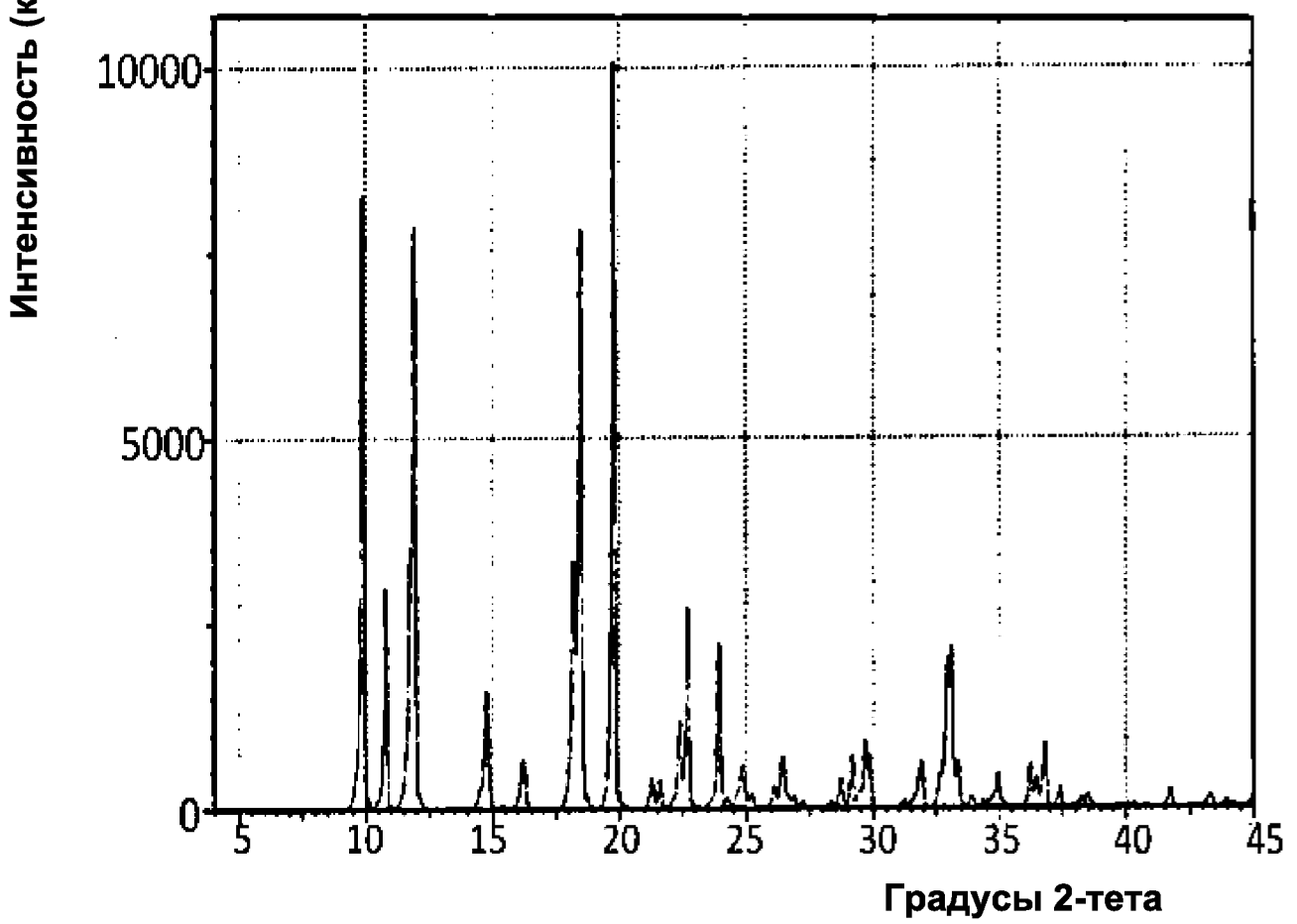
Элементарная ячейка



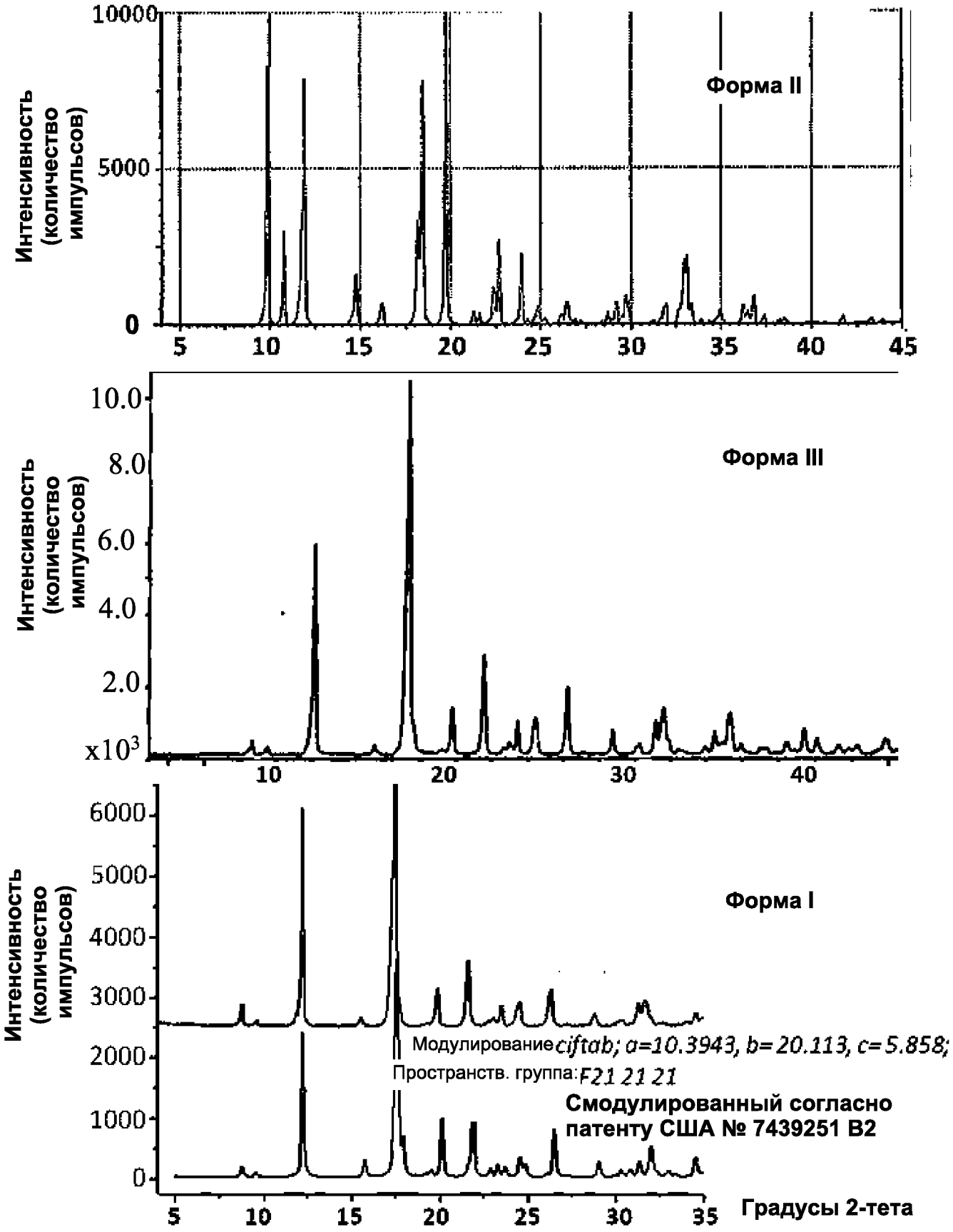
Фиг. 11



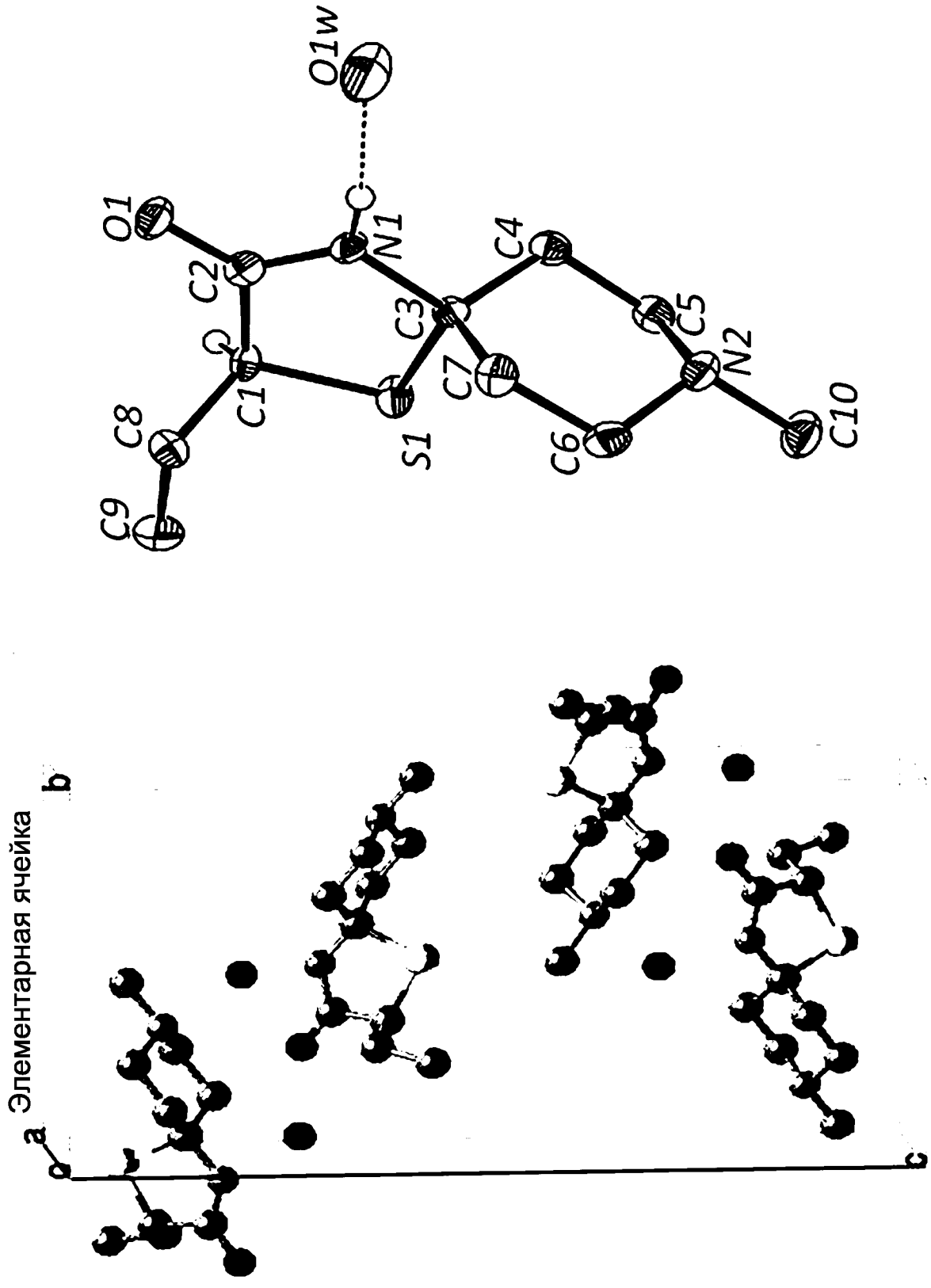
Фиг. 12A



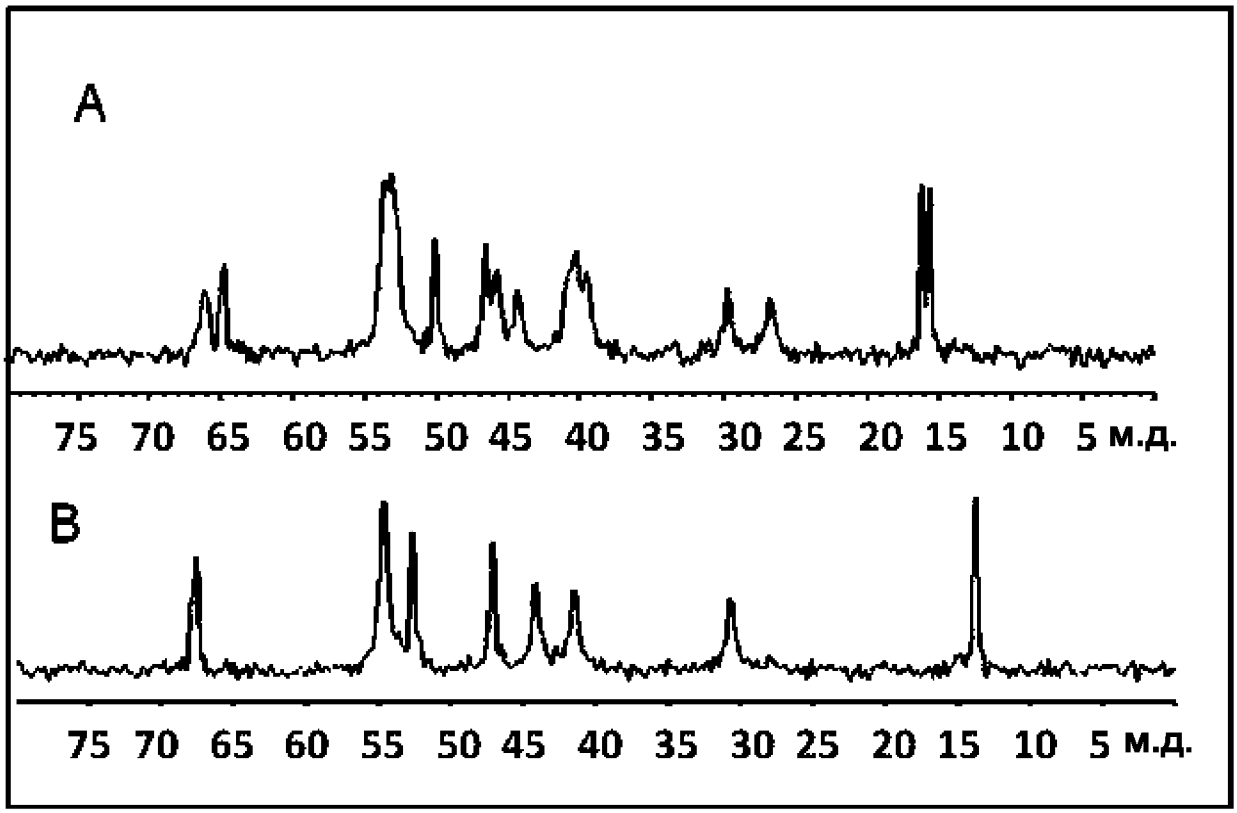
Фиг. 12B


Интенсивность (количество импульсов)
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Форма II
Интенсивность (количество импульсов)
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
x10³
10
20
30
40
Форма III
Интенсивность (количество импульсов)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
Форма I
Модулирование ciftab; a=10.3943, b=20.113, c=5.858;
Пространств. группа: F21 21 21
Смодулированный согласно патенту США № 7439251 B2
Градусы 2-тета

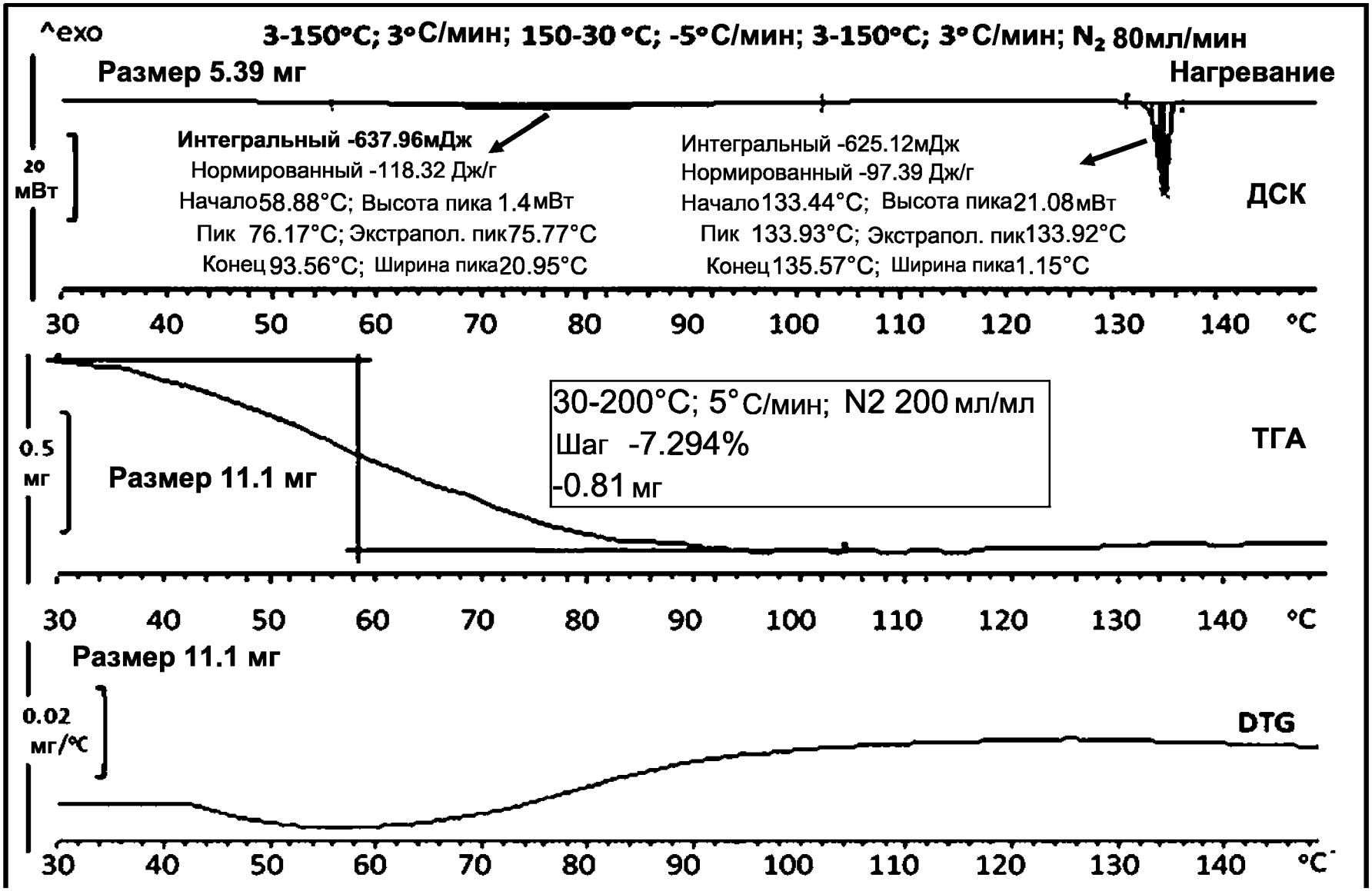
Фиг. 13


O1w
O1
N1
C2
C4
C3
C5
O2
C7
N2
C1
C8
S1
C6
C10
C9
Элементарная ячейка
b
a
c

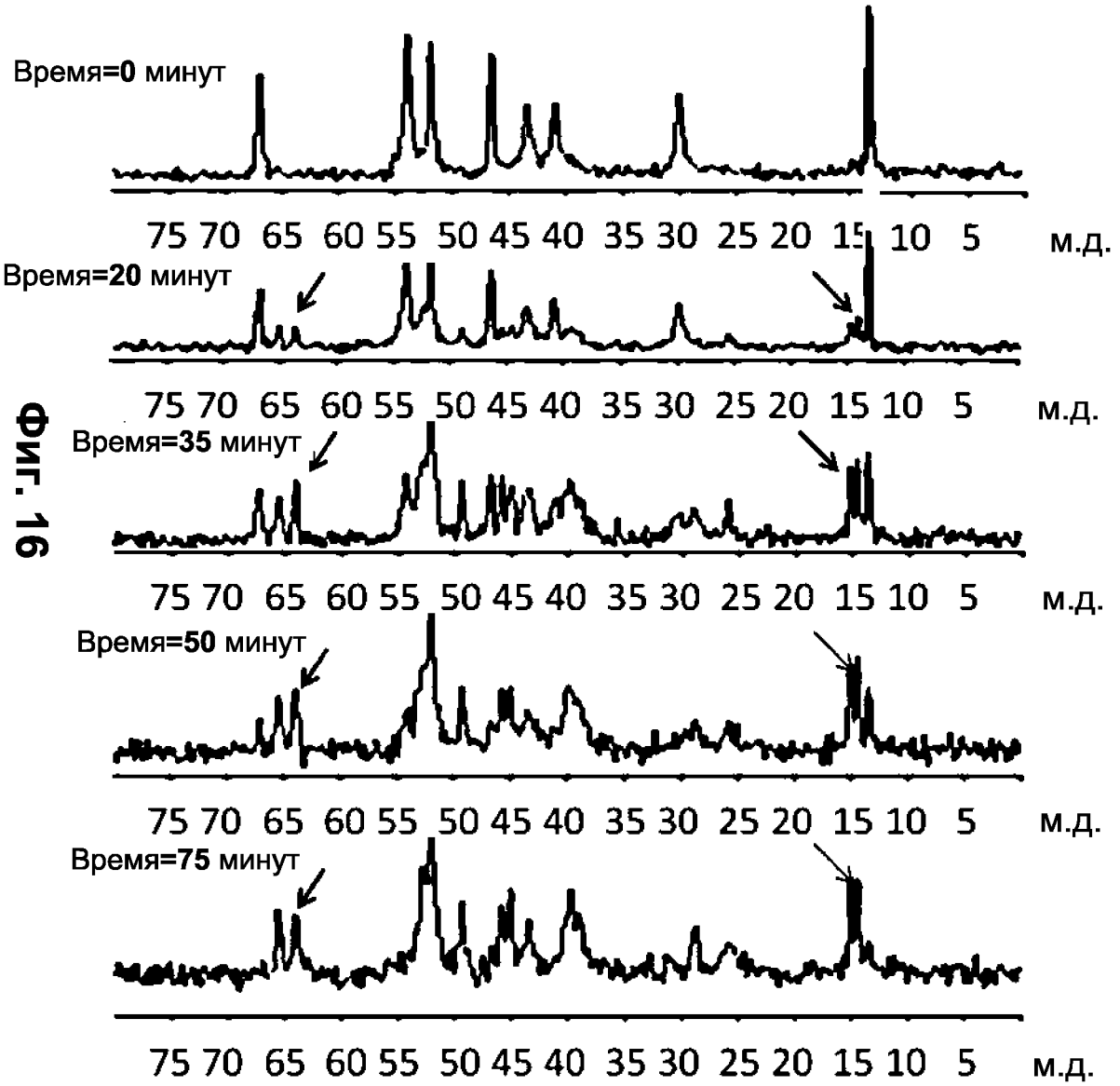
Фиг. 14


A
75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 м.д.
B
75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 м.д.

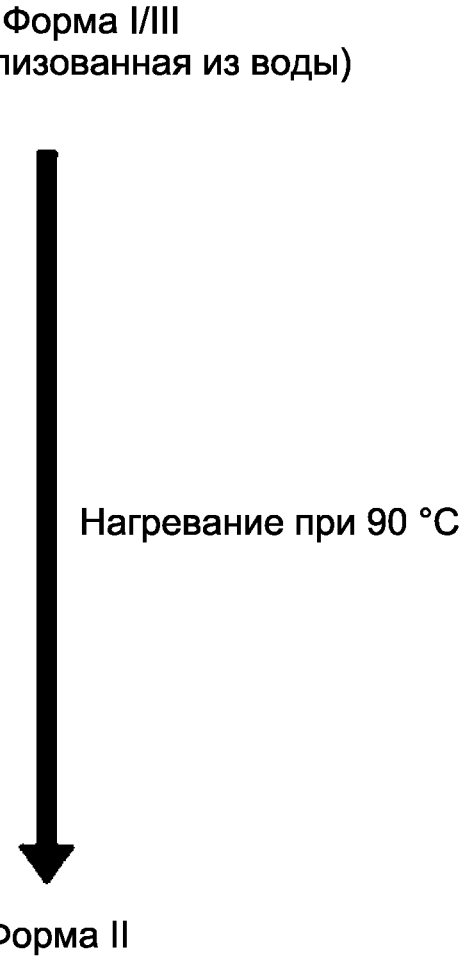
Фиг. 15A


^exo
3-150°C; 3°C/мин; 150-30 °C; -5°C/мин; 3-150°C; 3°C/мин; N2 80мл/мин
Размер 5.39 мг
Нагревание
20 мВт
Интегральный -637.96мДж
Нормированный -118.32 Дж/г
Начало 58.88°C; Высота пика 1.4 мВт
Пик 76.17°C; Экстрапол. пик 75.77°C
Конец 93.56°C; Ширина пика 20.95°C
Интегральный -625.12мДж
Нормированный -97.39 Дж/г
Начало 133.44°C; Высота пика 21.08 мВт
Пик 133.93°C; Экстрапол. пик 133.92°C
Конец 135.57°C; Ширина пика 1.15°C
ДСК
30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 °C
0.5 мг
Размер 11.1 мг
30-200°C; 5°C/мин; N2 200 мл/мл
Шаг -7.294%
-0.81 мг
ТГА
30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 °C
Размер 11.1 мг
0.02 мг/°C
DTG
30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 °C

Фиг. 15B


Время=0 минут
75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5
м.д.
Время=20 минут
75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5
м.д.
Время=35 минут
75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5
м.д.
Время=50 минут
75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5
м.д.
Время=75 минут
75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5
м.д.

Фиг. 16


Форма I/III
(кристаллизованная из воды)
Нагревание при 90 °C
Форма II