

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035894**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.08.27**

**(21)** Номер заявки  
**201692485**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2015.07.03**

**(51)** Int. Cl. **C07D 209/14** (2006.01)  
**C07D 209/16** (2006.01)  
**A61K 31/4045** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

---

**(54) НОВАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ФОРМА N-[2-(6-ФТОР-1Н-ИНДОЛ-3-ИЛ)ЭТИЛ]-3-(2,2,3,3-ТЕТРАФТОРПРОПОКСИ)БЕНЗИЛАМИНА ГИДРОХЛОРИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

---

**(31)** **РА 2014 00369**

**(32)** **2014.07.04**

**(33)** **DK**

**(43)** **2017.05.31**

**(86)** **PCT/EP2015/065176**

**(87)** **WO 2016/001398 2016.01.07**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)**

**(56)** **US-B2-7157488**

**WO-A2-2011076212**

CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 page 165, last paragraph - page 166, paragraph 1 Chapter 3

**(72)** Изобретатель:

**Андерсен Кристин Бирклунд, Рок  
Майкл Гарольд, Де Диего Хайди  
Лопез, Теркелсен Франц Деннис (DK)**

**(74)** Представитель:

**Карпенко О.Ю., Лыу Т.Н., Угрюмов  
В.М., Дементьев В.Н., Глухарёва  
А.О., Клюкин В.А., Строкова О.В.,  
Христофоров А.А. (RU)**

---

**(57)** Изобретение относится к новой полиморфной форме N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

---

**035894 B1**

**035894 B1**

### Область изобретения

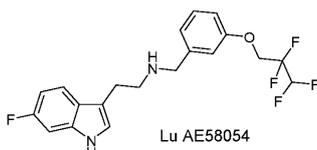
Настоящее изобретение относится к новой полиморфной форме N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

### Предпосылки изобретения

Ожидается увеличение заболеваемости болезнью Альцгеймера к 2050 году с предполагаемой частотой от 11 до 16 миллионов случаев. В настоящее время два класса лекарственных препаратов одобрены Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) для лечения симптомов болезни Альцгеймера - ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChEI) и антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA). AChEI широко используются в качестве стартовой терапии при постановке диагноза. AChEI - донепезил, ривастигмин, галантамин и такрин - показаны для слабо или умеренно выраженной болезни Альцгеймера; лишь донепезил одобрен для тяжелой стадии.

AChEI помогают не всем, кто страдает болезнью Альцгеймера, и в действительности неэффективны для многих пациентов. С учетом того, что AChEI и мемантин оказывают лишь незначительный симптоматический эффект и не могут предотвратить ухудшение течения болезни Альцгеймера и замедлить прогрессирование заболевания, существует неудовлетворенная потребность в более эффективных симптоматических лечебных средствах и видах лечения, модифицирующих/замедляющих заболевание.

На основании ряда аргументов было предложено применение селективных антагонистов рецептора 5-HT<sub>6</sub> для лечения когнитивной дисфункции. Например, было показано, что селективные антагонисты рецептора 5-HT<sub>6</sub> модулируют холинергическую и глутаматергическую нейрональную функцию. Активность селективных антагонистов рецептора 5-HT<sub>6</sub> была показана на моделях когнитивной функции у животных. С момента открытия первых селективных антагонистов рецептора 5-HT<sub>6</sub> неоднократно сообщалось об активности этих селективных соединений в моделях когнитивной функции *in-vivo*. N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин, CAS № 467458-02-2, (здесь и далее упоминаемый как "Lu AE58054") представляет собой антагонист рецептора 5-HT<sub>6</sub>, а его химическая структура описана ниже



Синтез N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина, его применение для лечения болезни Альцгеймера и фармацевтические композиции, содержащие это соединение, раскрыты в патенте США № 7157488 ("патент '488"). В патенте '488 дополнительно описано получение гидрохлоридной соли N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина.

N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин можно получать согласно способу, описанному в WO 11/76212.

При использовании способов патента '488 и WO 11/76212 N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорид получают в виде твердого вещества.

Фармацевтические твердые вещества могут находиться в аморфном, стеклообразном или кристаллическом состоянии. Кроме того, кристаллические материалы могут быть в виде гидратов или других сольватов. Если такое соединение может существовать в более чем одной кристаллической форме (полиморфной форме), то о таком соединении говорят, что оно проявляет полиморфизм.

Для того, чтобы предоставить активное фармацевтическое начало с высоким и воспроизводимым качеством, а также хорошо выраженной биологической активностью, необходимо, чтобы активное фармацевтическое начало находилось в наиболее термодинамически стабильной форме.

Авторами настоящего изобретения была найдена новая и термодинамически стабильная форма гидрохлоридной соли N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к полиморфной форме III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Данное изобретение дополнительно относится к способу получения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, включающему в себя:

а) улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида из суспензии N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органическом растворителе, выбранном из следующего перечня: ацетонитрил, пропионитрил, ацетон, метанол, этанол, толуол и ксилолы (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C.

Данное изобретение дополнительно относится к способу получения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, включающему в себя:

а) введение полиморфной формы I, полиморфной формы II, аморфной формы или смеси этих форм

N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органический растворитель, выбранный из следующего перечня: ацетонитрил, пропионитрил, ацетон, метанол, этанол, толуол и ксилолы (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C для получения суспензии;

б) улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Данное изобретение дополнительно относится к способу получения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, включающему в себя:

а) внесение затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в суспензию N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органическом растворителе, выбранном из следующего перечня: ацетонитрил, пропионитрил, ацетон, метанол, этанол, толуол и ксилолы (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C;

б) улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Данное изобретение дополнительно относится к способу получения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, включающему в себя:

а) введение полиморфной формы I, полиморфной формы II, аморфной формы или смеси этих форм N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органический растворитель, выбранный из следующего перечня: ацетонитрил, пропионитрил, ацетон, метанол, этанол, гептан, толуол и ксилолы (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C для получения суспензии;

б) внесение затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида при температуре ниже 60°C;

с) улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Изобретение дополнительно относится к применению полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в качестве лекарственного средства, фармацевтической композиции, содержащей полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, и способу лечения болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы, включающему введение эффективной суточной дозы полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

#### Краткое описание фигур

Фиг. 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Фиг. 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма, рассчитанная на основе кристаллической структуры полиморфной формы I.

Фиг. 3. Рентгеновская порошковая дифрактограмма полиморфной формы II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Фиг. 4. Рентгеновская порошковая дифрактограмма, рассчитанная на основе кристаллической структуры полиморфной формы II.

Фиг. 5. Рентгеновская порошковая дифрактограмма полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Фиг. 6. Приведена картина кристаллической упаковки полиморфных форм I и II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Фиг. 7. Рентгеновские порошковые дифрактограммы полиморфной формы III (нижняя кривая) и смеси полиморфной формы III и полиморфной формы IV (верхняя кривая).

Фиг. 8. ИКПФ спектр полиморфной формы III.

Фиг. 9. ИКПФ спектр полиморфной формы I.

Фиг. 10. ИКПФ спектры двух партий полиморфной формы III показаны в спектральном диапазоне 1130-1050 см<sup>-1</sup>.

Фиг. 11. ИКПФ спектры двух партий полиморфной формы III (помеченные значком "III") и один спектр полиморфной формы I (помеченный значком "I") показаны в спектральном диапазоне 1130-1050 см<sup>-1</sup>.

#### Подробное описание изобретения

До настоящего изобретения были известны две полиморфные модификации N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, полиморфная форма I, которая оказалась термодинамически стабильной формой при низкой температуре (ниже примерно 60°C), и

полиморфная форма II, которая оказалась термодинамически стабильной формой при высокой температуре (выше примерно 60°C). Точка плавления полиморфной формы II соответствует 171°C согласно данным дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). полиморфная форма I переходит во полиморфную форму II при нагревании в температурном интервале 120-140°C, вследствие этого точку плавления полиморфной формы I определить невозможно. Кристаллические структуры обеих полиморфных форм определены с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Структурные характеристики приведены в табл. 1 ниже.

Таблица 1  
Структурные характеристики полиморфных форм I и II  
N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)  
бензиламина гидрохлорида

полиморфная форма I	полиморфная форма II
$C_{20}H_{20}F_5N_2O^+ \cdot Cl^-$	$C_{20}H_{20}F_5N_2O^+ \cdot Cl^-$
$M_r = 434,83$	$M_r = 434,83$
$T = 298 (2) K$	$T = 298 (2) K$
Моноклинная, $P2_1$	Ромбическая, $Pbca$
$a = 7,3776 (3) \text{ \AA}$	$a = 10,529 (3) \text{ \AA}$
$b = 7,0709 (3) \text{ \AA}$	$b = 9,569 (3) \text{ \AA}$
$c = 38,3480 (19) \text{ \AA}$	$c = 41,398 (10) \text{ \AA}$
бета = 94,103 (1)°	---
$V = 1995,34 (15) \text{ \AA}^3$	$V = 4171 (2) \text{ \AA}^3$
$Z = 4$	$Z = 8$
$D_x = 1,447 \text{ Мг м}^{-3}$	$D_x = 1,385 \text{ Мг м}^{-3}$

Эти две полиморфные формы значительно отличаются по своей кристаллической упаковке (фиг. 6).

Эксперименты по кристаллизации с целью поиска других полиморфических модификаций прошли безуспешно. Все эксперименты привели к полиморфным формам I и II в зависимости от температуры. Тем более неожиданным стало открытие новой и термодинамически более стабильной формы, которая по данным ДСК очень похожа на полиморфную форму I (она также переходит в полиморфную форму II при нагревании в температурном интервале 120-140°C) и у которой на рентгеновской порошковой дифрактограмме (XRPD) много таких же малоугловых отражений, как и у полиморфной формы I, но которая также значительно отличается своими другими отражениями.

Невзирая на предшествующие безуспешные попытки обнаружить новые полиморфные формы N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, авторами настоящего изобретения был найден подход к получению новой полиморфной формы N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, в последующем называемой полиморфной формой III.

Было обнаружено, что в температурном интервале, в котором полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида представляет собой термодинамически стабильную полиморфную форму, легче получать полиморфные формы I и II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. В общем, полиморфные формы I и II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида кинетически легче образуются по сравнению с полиморфной формой III, которая является термодинамически стабильной формой, что осложняет получение этой полиморфной формы.

Особенное преимущество полиморфной формы III в том, что она является наиболее термодинамически стабильной формой N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Настоящее изобретение дополнительно описано в вариантах осуществления с 1 по 42 (E(1)-E(42)) ниже:

E(1). Полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

E(2). Полиморфная форма согласно (E1), характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах  $2\theta$ : 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26° и 19,97°.

E(3). Полиморфная форма согласно (E2), дополнительно характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах  $2\theta$ : 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°.

18,95°, 19,97°, 22,53° и 23,65°.

Е(4). Полиморфная форма согласно (Е3), дополнительно характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,07°, 18,49°, 18,95°, 19,47°, 19,97°, 20,53°, 21,83°, 22,53°, 23,27°, 23,65° и 28,91°.

Е(5). Полиморфная форма согласно (Е1), где указанное соединение имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 5.

Е(6). Способ получения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, включающий в себя

улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида из суспензии N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органическом растворителе, выбранном из следующего перечня: ацетонитрил, пропионитрил, ацетон, метанол, этанол, толуол и ксилолы (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C.

Е(7). Способ получения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, включающий в себя:

а) введение полиморфной формы I, полиморфной формы II, аморфной формы или смеси этих форм N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органический растворитель, выбранный из следующего перечня: ацетонитрил, пропионитрил, ацетон, метанол, этанол, толуол и ксилолы (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C для получения суспензии;

б) улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Е(8). Способ получения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, включающий в себя:

а) внесение затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в суспензию N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органическом растворителе, выбранном из следующего перечня: ацетонитрил, пропионитрил, ацетон, метанол, этанол, толуол и ксилолы (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C;

б) улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Е(9). Способ получения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, включающий в себя:

а) введение полиморфной формы I, полиморфной формы II, аморфной формы или смеси этих форм N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органический растворитель, выбранный из следующего перечня: ацетонитрил, пропионитрил, ацетон, метанол, этанол, гептан, толуол и ксилолы (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C для получения суспензии;

б) внесение затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида при температуре ниже 60°C;

в) улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Е(10). Способ согласно любому из Е(6)-Е(9), где смесь органических растворителей такова, что кристаллизация происходит при температуре ниже 60°C.

Е(11). Способ согласно любому из Е(6)-Е(9), где органический растворитель представляет собой смесь ацетона и гептана в соотношении 1:4.

Е(12). Способ согласно любому из Е(6)-Е(9), где органический растворитель представляет собой смесь метанола и толуола в соотношении 1:4.

Е(13). Соединение согласно любому из Е(1)-Е(5) для применения в качестве лекарственного средства.

Е(14). Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из Е(1)-Е(5).

Е(15). Фармацевтический состав согласно Е(14), содержащий фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

Е(16). Способ лечения болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы, включающий введение эффективной суточной дозы соединения согласно любому из Е(1)-Е(5) пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Е(17). Способ согласно Е(16), где эффективная суточная доза указанного соединения, вводимая пациенту, составляет от примерно 5 до примерно 120 мг.

Е(18). Способ согласно Е(16), где эффективная суточная доза указанного соединения, вводимая пациенту, составляет от примерно 30 до примерно 60 мг.

Е(19). Способ согласно любому из Е(16)-Е(18), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил.

Е(20). Способ согласно любому из Е(16)-Е(18), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является ривастигмин.

Е(21). Способ согласно любому из Е(16)-Е(18), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является галантамин.

Е(22). Способ согласно любому из Е(16)-Е(18), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является такрин.

Е(23). Способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из деменции при болезни Паркинсона, хорей Гентингтона и синдрома Дауна, включающий в себя введение эффективной суточной дозы соединения согласно любому из Е(1)-Е(5) пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Е(24). Способ лечения болезни или расстройства, выбранного из когнитивных нарушений, возрастного когнитивного нарушения, слабо выраженного когнитивного нарушения, аффективных расстройств (включая депрессию, мании, маниакально-депрессивные состояния), психоза (в частности, шизофрении), тревожного расстройства, панического расстройства в сочетании с агорафобией или без нее, агорафобии без панического расстройства в анамнезе, специфической фобии, социальной фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства вследствие общего заболевания, интоксикационного тревожного расстройства и тревожного расстройства, не оговоренного иначе (особенно включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство), идиопатической и медикаментозной болезни Паркинсона, эпилепсии, конвульсий, мигрени (включая головную боль при мигрени), наркотической ломки (включая такие наркотики, как опиаты, никотин, табачные продукты, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, успокоительные средства, снотворные препараты и т.п.), нарушений сна (включая нарколепсию), синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, расстройств научения, деменции (включая болезнь Альцгеймера и вызванное СПИДом слабоумие), хорей Гентингтона, когнитивных нарушений после сердечного шунтирования и пересадки тканей, инсульта, ишемии головного мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии, остановки сердца, гипогликемического повреждения нейронов, сосудистой деменции, мультиинфарктной деменции, бокового амиотрофического склероза и рассеянного склероза, который включает введение эффективной суточной дозы соединения согласно любому из Е(1)-Е(5) пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Е(25). Соединение согласно любому из Е(1)-Е(5) в применении к лечению болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы.

Е(26). Соединение согласно Е(25), где доза указанного соединения составляет от примерно 5 до примерно 120 мг.

Е(27). Соединение согласно Е(25), где доза указанного соединения составляет от примерно 30 до примерно 60 мг.

Е(28). Соединение согласно любому из Е(25)-Е(27), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил.

Е(29). Соединение согласно любому из Е(25)-Е(27), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является ривастигмин.

Е(30). Соединение согласно любому из Е(25)-Е(27), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является галантамин.

Е(31). Соединение согласно любому из Е(25)-Е(27), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является такрин.

Е(32). Соединение согласно любому из Е(1)-Е(5) в применении к лечению болезни или расстройства, выбранного из деменции при болезни Паркинсона, хорей Гентингтона и синдрома Дауна.

Е(33). Соединение согласно любому из Е(1)-Е(5) в применении к лечению болезни или расстройства, выбранного из когнитивных нарушений, возрастного когнитивного нарушения, слабо выраженного когнитивного нарушения, аффективных расстройств (включая депрессию, мании, маниакально-депрессивные состояния), психоза (в частности, шизофрении), тревожного расстройства, панического расстройства в сочетании с агорафобией или без нее, агорафобии без панического расстройства в анамнезе, специфической фобии, социальной фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства вследствие общего заболевания, интоксикационного тревожного расстройства и тревожного расстройства, не оговоренного иначе (особенно включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство), идиопатической и медикаментозной болезни Паркинсона, эпилепсии, конвульсий, мигрени (включая головную боль при мигрени), наркотической ломки (включая такие наркотики, как опиаты, никотин, табачные продукты, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, успокоительные средства, снотворные препараты и т.п.), нарушений сна (включая нарколепсию), синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, расстройств научения, деменции (включая болезнь Альцгеймера и вызванное СПИДом слабоумие), хорей Гентингтона, когнитивных нарушений после сердечного шунтирования и пересадки тканей, инсульта, ишемии головного мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипок-

сии, остановки сердца, гипогликемического повреждения нейронов, сосудистой деменции, мультиинфарктной деменции, бокового амиотрофического склероза и рассеянного склероза.

Е(34). Применение соединения согласно любому из Е(1)-(Е5) в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы.

Е(35). Применение согласно Е(34), где доза указанного соединения составляет от примерно 5 до примерно 120 мг.

Е(36). Применение согласно Е(34), где доза указанного соединения составляет от примерно 30 до примерно 60 мг.

Е(37). Применение согласно любому из Е(34)-Е(36), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил.

Е(38). Применение согласно любому из Е(34)-Е(36), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является ривастигмин.

Е(39). Применение согласно любому из Е(34)-Е(36), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является галантамин.

Е(40). Применение согласно любому из Е(34)-Е(36), где ингибитором ацетилхолинэстеразы является такрин.

Е(41). Применение соединения согласно любому из Е(1)-Е(5) в производстве лекарственного средства для лечения болезни или расстройства, выбранного из деменции при болезни Паркинсона, хорей Гентингтона и синдрома Дауна.

Е(42). Применение соединения согласно любому из Е(1)-Е(5) в производстве лекарственного средства для лечения болезни или расстройства, выбранного из когнитивных нарушений, возрастного когнитивного нарушения, слабо выраженного когнитивного нарушения, аффективных расстройств (включая депрессию, мании, маниакально-депрессивные состояния), психоза (в частности, шизофрении), тревожного расстройства, панического расстройства в сочетании с агорафобией или без нее, агорафобии без панического расстройства в анамнезе, специфической фобии, социальной фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства вследствие общего заболевания, интоксикационного тревожного расстройства и тревожного расстройства, не оговоренного иначе (особенно включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство), идиопатической и медикаментозной болезни Паркинсона, эпилепсии, конвульсий, мигрени (включая головную боль при мигрени), наркотической ломки (включая такие наркотики, как опиаты, никотин, табачные продукты, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, успокоительные средства, снотворные препараты и т.п.), нарушений сна (включая нарколепсию), синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, расстройств научения, деменции (включая болезнь Альцгеймера и вызванное СПИДом слабоумие), хорей Гентингтона, когнитивных нарушений после сердечного шунтирования и пересадки тканей, инсульта, ишемии головного мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии, остановки сердца, гипогликемического повреждения нейронов, сосудистой деменции, мультиинфарктной деменции, бокового амиотрофического склероза и рассеянного склероза.

Е(43). Способ согласно любому из Е(6)-Е(10), где суспензию готовят при температуре примерно 50°C, например при 45-55°C.

Е(44). Способ согласно любому из Е(6)-Е(10), где суспензию готовят при температуре ниже 50°C.

Е(45). Полиморфная форма согласно (Е1), характеризующаяся ИКПФ спектрами, имеющими полосы с относительно сильной интенсивностью в следующих положениях полос [см<sup>-1</sup>]: 3426, 1586, 1089, 762 и плечо при 1099 см<sup>-1</sup>.

Е(46). Полиморфная форма согласно (Е1), характеризующаяся ИКПФ спектрами в спектральной области 1130-1050 см<sup>-1</sup>, как показано на фиг. 10.

Е(47). Фармацевтическая композиция, полученная из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Е(48). Фармацевтическая композиция, полученная из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26° и 19,97°.

Е(49). Фармацевтическая композиция, полученная из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° и 23,65°.

Е(50). Фармацевтическая композиция, полученная из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах 2θ: 4,63°, 6,94°,

13,89°, 17,26°, 18,07°, 18,49°, 18,95°, 19,47°, 19,97°, 20,53°, 21,83°, 22,53°, 23,27°, 23,65° и 28,91°.

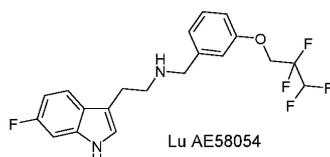
Е(51). Фармацевтическая композиция, полученная из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики, как приведено на фиг. 5.

Е(52). Фармацевтическая композиция, полученная из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, характеризующаяся ИКПФ спектрами, имеющими полосы с сильной интенсивностью в следующих положениях полос [см<sup>-1</sup>]: 3426, 1586, 1089, 762 и плечо при 1099 см<sup>-1</sup>.

Е(53). Фармацевтическая композиция, полученная из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, характеризующаяся ИКПФ спектрами в спектральной области 1130-1050 см<sup>-1</sup>, как показано на фиг. 10.

Определения.

N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламин представляет собой "Lu AE58054". Lu AE58054 является антагонистом рецептора 5-HT<sub>6</sub> и его химическая структура описана ниже



Полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), показывающей пики при следующих углах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26° и 19,97°, более конкретно при следующих углах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° и 23,65° и еще более конкретно при следующих углах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,07°, 18,49°, 18,95°, 19,47°, 19,97°, 20,53°, 21,83°, 22,53°, 23,27°, 23,65° и 28,91°.

Полиморфная форма I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах 2θ: 4,62°, 6,95°, 13,90°, 17,40°, 20,15° и 24,97°.

Полиморфная форма II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах 2θ: 4,29°, 8,56°, 12,84°, 15,34°, 17,92° и 28,75°.

Все данные XRPD приведены в данном документе с точностью ±0,10° (2θ).

N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорид, полученный в виде твердого вещества способами из патента '488 и WO 11/76212, представляет собой полиморфные формы I и II.

Выражение "терапевтически эффективное количество" соединения, используемое в данном документе, означает количество, достаточное для излечения, облегчения или частичного угнетения клинических проявлений данного заболевания и его осложнений при терапевтическом вмешательстве, предусматривающем введение указанного соединения. Количество, достаточное для осуществления этого, определяют как "терапевтически эффективное количество". Эффективные количества для каждой цели будут зависеть от тяжести заболевания или повреждения, а также от веса и общего состояния субъекта. Следует понимать, что определения соответствующей дозировки можно достигнуть с использованием общепринятого эксперимента, путем построения матрицы значений и тестирования различных точек в матрице, что находится в компетенции квалифицированного врача.

Выражения "лечение" и "процесс лечения", используемые в данном документе, означают ведение больного и уход за ним с целью борьбы с состоянием, таким как заболевание или расстройство. Выражение предназначено для включения полного спектра видов лечения данного состояния, от которого страдает пациент, таких как введение активного соединения для облегчения симптомов или осложнений, для приостановки прогрессирования заболевания, расстройства или состояния, для облегчения или смягчения симптомов и осложнений и/или для излечения или устранения заболевания, расстройства или состояния, а также для предотвращения состояния, при этом предотвращение следует понимать как контроль и уход за пациентом с целью противодействия заболеванию, состоянию или расстройству, и оно предусматривает введение активных соединений для предотвращения появления симптомов или осложнений. При этом профилактический (превентивный) и терапевтический (клинический) виды лечения являются двумя отдельными аспектами настоящего изобретения. Подлежащим лечению пациентом предпочтительно является млекопитающее, в частности человек.

Обычно лечение по настоящему изобретению означает ежедневное введение соединения настоящего изобретения. Это может включать однократное суточное введение, или двукратное суточное введение, или даже чаще.

"Терапевтически эффективной дозой" полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-

(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида является количество, достаточное для обеспечения заметного положительного терапевтического эффекта по сравнению с исходными клинически наблюдаемыми признаками и симптомами болезни Альцгеймера, измеренными по ADAS-cog, и связанной с болезнью Альцгеймера деменцией, лечение которой осуществляли вместе с комбинированной терапией.

Под "немедленным высвобождением" подразумевается включение традиционного высвобождения, при котором высвобождение лекарственного средства начинается немедленно после введения. Применяемый в данном документе термин "немедленное высвобождение" включает дозированные формы, которые позволяют лекарственному средству растворяться в содержимом желудочно-кишечного тракта, не предполагая задержку или продление растворения или всасывания лекарственного средства. Целью является быстрое высвобождение лекарственного средства после введения, например, чтобы было возможным высвобождение по меньшей мере 80% лекарственного средства для лечения деменции в течение примерно 30 мин после начала растворения в тесте растворения.

Термин "ингибитор ацетилхолинэстеразы" известен специалистам в данной области и включает соединения, выбранные из группы, состоящей из донепезила, ривастигмина, галантамина и такрина. Дозы ингибитора ацетилхолинэстеразы, одобренные FDA, охвачены настоящим изобретением. Например, способы охватывают дозы донепезила, которые оказались эффективными в контролируемых клинических исследованиях в лечении болезни Альцгеймера со степенью выраженности от легкой до умеренной, составляющие 5 или 10 мг, вводимые перорально один раз в сутки. Однократная пероральная суточная доза донепезила, составляющая 23 мг, также одобрена для лечения болезни Альцгеймера на стадиях от умеренной до тяжелой.

Термин "суточный" обозначает определенный непрерывный период, равный 24 ч.

Термин "доза" используется в данном документе для обозначения введения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в одной дозированной форме пациенту, получающему лечение. В некоторых вариантах осуществления дозой является пероральный состав для однократного применения. В некоторых вариантах осуществления вводимая пациенту доза составлена в виде таблетки, капсулы, пилюли или пластыря.

Термин "эффективная суточная доза" означает общее количество полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, вводимое нуждающемуся в лечении пациенту в течение непрерывного периода, равного 24 ч. В качестве неограничивающего примера, используемого в данном документе исключительно для иллюстрации значения термина, эффективная суточная доза, составляющая 90 мг, будет обозначать и включать введение однократной дозы 90 мг в период, равный 24 ч, введение двух доз по 45 мг каждая в течение периода, равного 24 ч, и введение трех доз по 30 мг каждая в течение периода, равного 24 ч и т.д. При введении полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида таким образом, т.е. более одного раза в течение периода 24 ч, такое введение можно распределить равномерно в течение 24 ч или даже вводить одновременно или почти одновременно.

Термин "диапазон дозы", используемый в данном документе, относится к верхней и нижней границам допустимого различия количества оговариваемого средства. Как правило, пациентам, проходящим лечение, можно вводить дозу средства в любом количестве в указанных пределах.

Фармацевтические композиции.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и необязательно фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида можно вводить либо отдельно, либо в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или наполнителями в виде либо однократной дозы, либо многократных доз. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно составлять с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, а также с любыми другими известными вспомогательными средствами и наполнителями согласно общепринятым методикам, как, например, методикам, раскрытым в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2013.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные твердые разбавители или наполнители, стерильный водный раствор и различные органические растворители. Примерами твердых носителей являются лактоза, каолин, сахароза, циклодекстрин, тальк, агар, пектин, аравийская камедь, стеариновая

кислота и низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, тальк, стеарат магния, желатин, лактоза, камеди и т.п. Другие вспомогательные средства и добавки, обычно применяемые для таких целей, такие как красители, ароматизаторы, консерванты и т.д., могут использоваться при условии, что они являются совместимыми с активными ингредиентами.

Фармацевтические композиции, образованные путем объединения полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и фармацевтически приемлемых носителей, затем легко вводят при помощи множества лекарственных форм, подходящих для раскрываемых путей введения. Составы могут быть представлены в дозированной форме с помощью способов, известных в области фармации.

Составы по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы или таблетки, при этом каждая содержит заранее определенное количество активного ингредиента и может включать один или несколько подходящих наполнителей. Доступные для перорального введения составы могут быть в форме порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле. Если твердый носитель применяется для перорального введения, то препарат может быть таблетированным, помещенным в твердую желатиновую капсулу в порошковой или гранулированной форме, или он может быть в форме пастилки или пастилки для рассасывания.

Без ограничения объема данного изобретения примером немедленно высвобождаемого состава однократной суточной дозы полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, составляющей 30 мг, является следующее:

Полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида	32,75 мг
Двухосновный фосфат кальция	222,0 мг
Коллоидный диоксид кремния NF (Aerosil 200)	3,900 мг
Стеарат магния NF (растительный)	1,300 мг

Состав может быть заключен в капсулу, например в желатиновую капсулу размера №3.

Сходным образом можно готовить фармацевтические композиции, содержащие вводимую полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, где ее вводимая доза изменяется от примерно 5 мг до примерно 120 мг.

Способы лечения.

В данном документе предлагается комбинированная терапия, применимая для лечения болезни Альцгеймера с легкой, умеренной и тяжелой степенью выраженности, а также симптомов, ассоциированных с болезнью Альцгеймера со степенью выраженности от легкой до умеренной. Как рассмотрено далее, способы, предлагаемые в данном документе, имеют ряд преимуществ.

Термин "болезнь Альцгеймера" относится к прогрессирующему заболеванию центральной нервной системы человека. Оно проявляется деменцией, как правило, у людей пожилого возраста, дезориентацией, утратой памяти, затрудненностью речи, счёта или визуально-пространственных навыков, а также психическими проявлениями. Оно связано с дегенерацией нейронов в нескольких участках головного мозга. Термин "деменция", используемый в данном документе, включает, но без ограничения, деменцию Альцгеймера с наличием психических симптомов или без психических симптомов.

В конкретном варианте осуществления терапевтические способы, предлагаемые в данном документе, являются эффективными для лечения у субъекта болезни Альцгеймера с легкой, умеренной и тяжелой степенью выраженности. Фазы болезни Альцгеймера также включают "умеренно тяжелое снижение когнитивных способностей", также называемое как "болезнь Альцгеймера с умеренной степенью выраженности или в промежуточной стадии"; "тяжелое снижение когнитивных способностей", также называемое как "болезнь Альцгеймера с умеренно тяжелой степенью выраженности или в промежуточной стадии", и "очень тяжелое снижение когнитивных способностей", также называемое как "болезнь Альцгеймера с тяжелой степенью выраженности или в поздней стадии". Умеренно тяжелое снижение когнитивных способностей характеризуется существенными пробелами в памяти, а также возникновением недостаточности когнитивной функции. На этой стадии становится необходимой некоторая помощь в повседневной деятельности. При тяжелом снижении когнитивных способностей проблемы с памятью продолжают усугубляться, могут возникать значительные изменения личности и пораженные индивиды требуют значительной помощи в привычной повседневной деятельности. Болезнь Альцгеймера на поздней стадии или очень тяжелое снижение когнитивных способностей является конечной стадией заболевания, когда индивиды утрачивают способность реагировать на их окружение, способность говорить и, наконец, способность контролировать движение.

В другом варианте осуществления пациент, подлежащий лечению комбинированной терапией по настоящему изобретению, имеет показатель в баллах по шкале MMSE от 12 до 22. "MMSE" означает Краткую шкалу оценки психического статуса, применяемую в практике оценки состояния когнитивных

функций.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы, который включает в себя введение эффективной суточной дозы полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида пациенту, нуждающемуся в таком лечении. В дополнительном варианте осуществления вводимая пациенту эффективная суточная доза полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида составляет от примерно 5 до примерно 120 мг. В дополнительном варианте осуществления вводимая пациенту эффективная суточная доза полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида составляет от примерно 30 до примерно 60 мг. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является ривастигмин. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является галантамин. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является такрин.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, выбранного из деменции при болезни Паркинсона, хореи Гентингтона и синдрома Дауна, который включает в себя введение эффективной суточной дозы полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни или расстройства, выбранного из когнитивных нарушений, возрастного когнитивного нарушения, слабо выраженного когнитивного нарушения, аффективных расстройств (включая депрессию, мании, маниакально-депрессивные состояния), психоза (в частности, шизофрении), тревожного расстройства, панического расстройства в сочетании с агорафобией или без нее, агорафобии без панического расстройства в анамнезе, специфической фобии, социальной фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства вследствие общего заболевания, интоксикационного тревожного расстройства и тревожного расстройства, не оговоренного иначе (особенно включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство), идиопатической и медикаментозной болезни Паркинсона, эпилепсии, конвульсий, мигрени (включая головную боль при мигрени), наркотической ломки (включая такие наркотики, как опиаты, никотин, табачные продукты, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, успокоительные средства, снотворные препараты и т.п.), нарушений сна (включая нарколепсию), синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, расстройств научения, деменции (включая болезнь Альцгеймера и вызванное СПИДом слабоумие), хореи Гентингтона, когнитивных нарушений после сердечного шунтирования и пересадки клапанов, инсульта, ишемии головного мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии, остановки сердца, гипогликемического повреждения нейронов, сосудистой деменции, мультиинфарктной деменции, бокового амиотрофического склероза и рассеянного склероза, который включает в себя введение эффективной суточной дозы полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полиморфной форме III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в применении к лечению болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы. В дополнительном варианте осуществления доза полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида составляет от примерно 5 до примерно 120 мг. В дополнительном варианте осуществления доза полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида составляет от примерно 30 до примерно 60 мг. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является ривастигмин. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является галантамин. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является такрин.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полиморфной форме III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в применении к лечению болезни или расстройства, выбранного из деменции при болезни Паркинсона, хореи Гентингтона и синдрома Дауна.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полиморфной форме III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в применении к лечению болезни или расстройства, выбранного из когнитивных нарушений, возрастного когнитивного нарушения, слабо выраженного когнитивного нарушения, аффективных расстройств (включая депрессию, мании, маниакально-депрессивные состояния), психоза (в частности, шизофрении), тревожного

расстройства, панического расстройства в сочетании с агорафобией или без нее, агорафобии без панического расстройства в анамнезе, специфической фобии, социальной фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства вследствие общего заболевания, интоксикационного тревожного расстройства и тревожного расстройства, не оговоренного иначе (особенно включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство), идиопатической и медикаментозной болезни Паркинсона, эпилепсии, конвульсий, мигрени (включая головную боль при мигрени), наркотической ломки (включая такие наркотики, как опиаты, никотин, табачные продукты, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, успокоительные средства, снотворные препараты и т.п.), нарушений сна (включая нарколепсию), синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, расстройств научения, деменции (включая болезнь Альцгеймера и вызванное СПИДом слабоумие), хореи Гентингтона, когнитивных нарушений после сердечного шунтирования и пересадки тканей, инсульта, ишемии головного мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии, остановки сердца, гипогликемического повреждения нейронов, сосудистой деменции, мультиинфарктной деменции, бокового амиотрофического склероза и рассеянного склероза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы. В дополнительном варианте осуществления доза полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида составляет от примерно 5 до примерно 120 мг. В дополнительном варианте осуществления доза полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида составляет от примерно 30 до примерно 60 мг. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является ривастигмин. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является галантамин. В дополнительном варианте осуществления ингибитором ацетилхолинэстеразы является такрин.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в производстве лекарственного средства для лечения болезни или расстройства, выбранного из деменции при болезни Паркинсона, хореи Гентингтона и синдрома Дауна.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в производстве лекарственного средства для лечения болезни или расстройства, выбранного из когнитивных нарушений, возрастного когнитивного нарушения, слабо выраженного когнитивного нарушения, аффективных расстройств (включая депрессию, мании, маниакально-депрессивные состояния), психоза (в частности, шизофрении), тревожного расстройства, панического расстройства в сочетании с агорафобией или без нее, агорафобии без панического расстройства в анамнезе, специфической фобии, социальной фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства вследствие общего заболевания, интоксикационного тревожного расстройства и тревожного расстройства, не оговоренного иначе (особенно включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство), идиопатической и медикаментозной болезни Паркинсона, эпилепсии, конвульсий, мигрени (включая головную боль при мигрени), наркотической ломки (включая такие наркотики, как опиаты, никотин, табачные продукты, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, успокоительные средства, снотворные препараты и т.п.), нарушений сна (включая нарколепсию), синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, расстройств научения, деменции (включая болезнь Альцгеймера и вызванное СПИДом слабоумие), хореи Гентингтона, когнитивных нарушений после сердечного шунтирования и пересадки тканей, инсульта, ишемии головного мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии, остановки сердца, гипогликемического повреждения нейронов, сосудистой деменции, мультиинфарктной деменции, бокового амиотрофического склероза и рассеянного склероза.

Экспериментальный раздел.

Рентгеновские порошковые дифрактограммы (XRPD).

Рентгеновские порошковые дифрактограммы (XRPD) измеряли на рентгеновском дифрактометре PANalytical X'Pert PRO, используя  $\text{CuK}\alpha_1$  излучение. Измерения на образцах проводили в режиме отражения в интервале значений  $2\theta$ , составляющем  $3\text{--}40^\circ$ , используя детектор X'celerator. Данные по дифракции приведены с точностью  $\pm 0,10^\circ(2\theta)$ .

ИК-спектры, полученные методом ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье (ИКПФ).

Инфракрасные спектры (ИК-спектры) записывали на ИКПФ спектрометре TENSOR 27 производст-

ва BRUKER, который был оборудован с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) с одиночным алмазным отражающим элементом. Спектры получали, используя спектральное разрешение, равное  $1 \text{ см}^{-1}$ , и 32 сканирования. ИК-полосы приведены с точностью  $\pm 1 \text{ см}^{-1}$ .

Пример 1. Синтез N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Синтез N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида можно найти в патенте США № 7157488, который во всей своей полноте включен в данный документ ссылкой (см., например, начиная со столбца 109, строки 1 до столбца 110, строки 3, где указан синтез, начиная с доступного в продаже 6-фториндола).

Пример 2. Получение полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

6 мл растворителя или смеси растворителей вносят в стеклянный сосуд вместе с полиморфной формой I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Количество вносимого соединения зависит от его ожидаемой растворимости в соответствующем растворителе или системе растворителей. Если в результате получают прозрачный раствор, то добавляют антирастворитель и/или дополнительное количество полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида до получения суспензии при соответствующей температуре. Суспензии дают образоваться в течение длительного периода времени. Результат эксперимента по образованию суспензии оценивают по отфильтровыванию твердого материала и по исследованию XRPD выделенного твердого вещества.

Получение суспензии в смеси растворителей толуол/ацетонитрил при  $50^\circ\text{C}$ .

6 мл смеси растворителей толуол/ацетонитрил (4:1) вносили в стеклянный сосуд и добавляли 100 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Полученную суспензию нагревали до  $50^\circ\text{C}$ . Получали прозрачный раствор и добавляли еще 50 мг соединения. Суспензию перемешивали в течение одного месяца при  $50^\circ\text{C}$ . Получали полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD.

Получение суспензии в смеси растворителей ацетон/гептан при  $50^\circ\text{C}$ .

6 мл смеси растворителей ацетон/гептан (1:4) вносили в стеклянный сосуд и добавляли 100 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Полученную суспензию нагревали до  $50^\circ\text{C}$ . Суспензию перемешивали в течение одной недели при  $50^\circ\text{C}$ . Получали полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD.

Получение суспензии в смеси растворителей метанол/толуол при  $50^\circ\text{C}$ .

6 мл смеси растворителей метанол/толуол (1:9) вносили в стеклянный сосуд и добавляли 100 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. После перемешивания добавляли еще 1 мл антирастворителя (толуола)+50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Перемешивание привело к получению прозрачного раствора, после чего добавляли еще 1 мл толуола и дополнительные 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Перемешивание опять привело к получению прозрачного раствора, и общий объем 8 мл разделяли на две порции. К каждой 4 мл порции раствора добавляли еще 1 мл толуола и дополнительные 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Полученную суспензию нагревали до  $50^\circ\text{C}$ . Получали прозрачный раствор и вещество добавляли до получения суспензии. Суспензию перемешивали в течение одной недели при  $50^\circ\text{C}$ . Получали полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD.

Получение суспензии в изопропилацетате при  $50^\circ\text{C}$ .

6 мл изопропилацетата вносили в стеклянный сосуд и добавляли 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Полученную суспензию нагревали до  $50^\circ\text{C}$ . Получали прозрачный раствор и добавляли еще 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Вещество добавляли до получения суспензии при  $50^\circ\text{C}$ . Суспензию перемешивали в течение одной недели при  $50^\circ\text{C}$ . Получали полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD.

Получение суспензии в этилацетате при  $50^\circ\text{C}$ .

6 мл этилацетата вносили в стеклянный сосуд и добавляли 150 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Полученную суспензию нагревали до  $50^\circ\text{C}$  на нагревательной перемешивающей плитке. Получали прозрачный раствор и добавляли 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, полиморфная форма I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида добавляли до получения суспензии.

Суспензию перемешивали в течение одного месяца при 50°C. Получали полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD.

Полиморфная форма I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида преобразуется в полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, если суспензию получать при 50°C. Отсутствие образования сольвата говорит о том, что полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида менее растворима и вследствие этого более термодинамически стабильна при 50°C.

Получение суспензии в изопропилацетате при 25°C.

6 мл изопропилацетата вносили в стеклянный сосуд и добавляли 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Суспензию перемешивали в течение одного месяца при 25°C. Получали полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD.

Получение суспензии в дихлорметане при 25°C.

6 мл дихлорметана вносили в стеклянный сосуд и добавляли 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Суспензию перемешивали в течение одного месяца при 25°C. Получали полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD.

Получение суспензии в 2-бутаноле при 25°C.

6 мл 2-бутанола вносили в стеклянный сосуд и добавляли 100 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Суспензию перемешивали в течение одного месяца при 25°C. Получали полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD.

Полиморфная форма I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида преобразуется в полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, если суспензию получать при 25°C. Отсутствие образования сольвата говорит о том, что полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида менее растворима и вследствие этого более термодинамически стабильна при 25°C.

Получение суспензии в смеси растворителей метанол/толуол при 5°C.

6 мл смеси растворителей метанол/толуол (1:9) вносили в стеклянный сосуд и добавляли 100 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. После перемешивания добавляли еще 1 мл антирастворителя (толуола)+50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Перемешивание привело к получению прозрачного раствора, после чего добавляли еще 1 мл толуола и дополнительные 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Перемешивание опять привело к получению прозрачного раствора и общий объем 8 мл разделяли на две порции. К каждой 4 мл раствора порции добавляли еще 1 мл толуола и дополнительные 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Насыщенную надосадочную жидкость вместе с небольшим количеством твердого вещества из полученной суспензии переносили в стеклянный сосуд и перемешивали в холодильнике при 5°C в течение трех месяцев. Получали полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD.

Полиморфная форма I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида преобразуется в полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, если суспензию получать при 5°C. Отсутствие образования сольвата говорит о том, что полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида менее растворима и вследствие этого более термодинамически стабильна при 5°C.

Пример 3. Получение полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида внесением затравки.

Полиморфную форму I N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида (3858 г) в смеси ацетонитрила (4,55 кг) и толуола (5 кг) нагревали до 80°C до получения прозрачного раствора. Раствор затем охлаждали до 45°C перед внесением затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида (4,8 г) и затем дополнительно охлаждали до 42°C. Через 18 ч добавляли порцию толуола (7,2 кг), а вслед за этим - еще дополнительную порцию толуола (16,7 кг) и перемешивали при приблизительно

45°C в течение 3 дней, охлаждали и фильтровали с получением полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, которую промывали толуолом (3,9 кг). Соединение сушили с получением полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида (3,722 кг).

Полиморфную форму I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида (40 г) в толуоле (480 мл) в атмосфере азота нагревали до 110°C перед медленным охлаждением до 52°C. В суспензию затем вносили затравку из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и перемешивали в течение суток. Отбирали небольшой образец суспензии, который охлаждали и фильтровали; полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как полиморфную форму II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Температуру суспензии понижали до 45°C перед внесением затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и перемешивали в течение суток. Отбирали небольшой образец суспензии, который охлаждали и фильтровали; полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как полиморфную форму II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. В суспензию при температуре 45°C вносили затравку из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и перемешивали два дня. Отбирали небольшой образец суспензии, который охлаждали и фильтровали; полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как смесь полиморфных форм II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Температуру суспензии понижали до 40°C перед внесением затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и перемешивали в течение суток. Отбирали небольшой образец суспензии, который охлаждали и фильтровали; полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как смесь полиморфных форм II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Добавляли ацетонитрил (50 мл) перед внесением затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и перемешивали в течение суток при 40°C. Отбирали небольшой образец суспензии, который охлаждали и фильтровали; полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида со следами полиморфной формы I.

Полиморфную форму I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида (40 г) в изопропилацетате (480 мл) в атмосфере азота нагревали до 81°C до получения прозрачного раствора перед медленным охлаждением до 50°C, затем вносили затравку из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и перемешивали в течение суток. Отбирали небольшой образец суспензии, который охлаждали и фильтровали; полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как полиморфную форму II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида со следами полиморфной формы I или III. Температуру суспензии понижали до 45°C перед внесением затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и перемешивали в течение суток. Отбирали небольшой образец суспензии, который охлаждали и фильтровали; полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как полиморфную форму II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида со следами полиморфной формы I или III. В суспензию при температуре 45°C вносили затравку из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и перемешивали три дня. Отбирали небольшой образец суспензии, который охлаждали и фильтровали; полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как полиморфную форму II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида со следами полиморфной формы I/III. В суспензию при температуре 45°C вносили затравку из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и перемешивали шесть дней. Отбирали небольшой образец суспензии, который охлаждали и фильтровали; полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD и идентифицировали как полиморфную форму III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Раствор охлаждали до 5°C, отделяли фильтрованием, сушили при пониженном давлении с получением полиморфной формы II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида (37,6 г).

Нагревание полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в толуоле, как описано выше, приводит к образованию полиморфной формы II при охлаждении со 110°C, поскольку полиморфная форма II является наиболее стабильной формой при температурах выше 60°C и образуется легче, чем полиморфная форма III. Понижение температуры и внесение ацетонитрила в суспензию, и тем самым получая более высокую ста-

бильность, приводит к полиморфной форме III. Следы полиморфной формы I можно получить, если растворитель испаряется в ходе фильтрации, что указывает на то, что при более низких температурах полиморфная форма I образуется легче, чем полиморфная форма III.

Полиморфную форму I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-бензиламина гидрохлорида (49 г) в смеси ацетонитрила (74 мл) и толуола (74 мл) нагревали в атмосфере азота до 84°C до получения прозрачного раствора. Раствор медленно охлаждали в течение приблизительно 1 ч до 45°C перед внесением затравки из полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида (100 мг) и перемешивали при температуре 41-43°C приблизительно 1,5 ч. Медленно добавляли толуол (200 мг), поддерживая температуру в интервале 40-43°C. Суспензию затем медленно нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре 17 ч. Суспензию затем медленно охлаждали до 31°C и фильтровали и промывали смесью толуола (162 мл) и ацетонитрила (18 мл). Соединение сушили с получением полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида (44,8 г).

Пример 4. Исследование выпарной кристаллизации.

4,5 мл этилацетата и 45 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида вносили в стеклянный сосуд и перемешивали несколько минут до получения прозрачного раствора. Раствор делили на три части.

1/3 раствора выдерживали при 25°C в сосуде без пробки для более быстрого выпаривания, что привело к полиморфной форме I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-бензиламина гидрохлорида.

1/3 раствора выдерживали при 50°C в сосуде без пробки для более быстрого выпаривания, что привело к полиморфной форме II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-бензиламина гидрохлорида.

1/3 раствора выдерживали при 50°C в сосуде с пробкой с отверстием малого диаметра для медленного выпаривания, что привело к полиморфной форме II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

3 мл смеси растворителей 2-бутанон/гептан (1:4) и 45 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида вносили в стеклянный сосуд и перемешивали несколько минут до получения суспензии. Добавляли 1 мл 2-бутанона, но по-прежнему наблюдали наличие твердого материала. 1 мл раствора отбирали и добавляли 1 мл 2-бутанона и получали прозрачный раствор. Раствор делили на три части.

1/3 раствора выдерживали при 25°C в сосуде без пробки для более быстрого выпаривания, что привело к полиморфной форме I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-бензиламина гидрохлорида.

1/3 раствора выдерживали при 50°C в сосуде без пробки для более быстрого выпаривания, что привело к полиморфной форме II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-бензиламина гидрохлорида.

1/3 раствора выдерживали при 50°C в сосуде с пробкой с отверстием малого диаметра для медленного выпаривания, что привело к полиморфной форме I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Выпаривание растворителя из раствора N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида при 25 и 50°C приводит к образованию полиморфных форм I и II, но не полиморфной формы III. Результаты этих экспериментов показывают, что полиморфные формы I и II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида кинетически легче образуются по сравнению с полиморфной формой III, которая является термодинамически стабильной формой при этих температурах.

Пример 5. Относительная стабильность полиморфных форм I, II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

Насыщенный раствор получали нагреванием 1,6 мл изопропилацетата и 0,4 мл гептана до 70°C и добавлением 50 мг полиморфной формы I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. Перемешиванием в течение двух часов, а затем выстаиванием без перемешивания при 70°C в течение суток получали насыщенный раствор, в котором виден твердый материал.

Надосадочную жидкость распределяли по двум ампулам и выдерживали при 60 и 70°C.

5 мг полиморфных форм I, II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида вносили в раствор, выдержанный при 60°C, оставляли, перемешивая при 60°C один и четыре дня, в указанном порядке. Исследование после одного дня показало наличие смеси полиморфных форм II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и исчезновение полиморфной формы I. Исследование после четырех дней показало наличие полиморфной формы II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и следы полиморфной формы III.

2,5 мг полиморфных форм I, II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-

тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида вносили в раствор, выдержанный при 70°C, оставляли без перемешивания при 70°C три дня. Исследование показало наличие полиморфных форм II и I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида и исчезновение полиморфной формы III.

Полиморфные формы I, II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида смешивали в равных количествах и получали суспензию в изопропил-ацетате при 60°C. Через день в наличии была только смесь полиморфных форм II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, а полиморфная форма I исчезла. Через четыре дня было обнаружено, что полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида переходит в полиморфную форму II. Это показывает, что полиморфная форма I N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида менее стабильна, чем полиморфная форма III, а полиморфная форма II термодинамически стабильна при этой температуре. Тот факт, что переход происходит медленно, указывает на то, что он близок к температуре перехода между полиморфными формами II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида. При 70°C переход происходит быстрее и суспензия из равных количеств полиморфных форм I, II и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, оставленная без перемешивания, превращается в полиморфную форму II в течение трех дней. Это показывает, что полиморфная форма II N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида термодинамически стабильна при температуре 70°C.

Пример 6. Растворимость в органических растворителях.

Термодинамику растворимости полиморфных форм I и III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида измеряли путем встряхивания избытка двух полиморфных форм в органическом растворителе в герметично закрытом контейнере при комнатной температуре (примерно 23°C). После достижения равновесного состояния образец вынимали и твердое вещество отфильтровывали или центрифугировали, а прозрачный фильтрат/надосадочную жидкость анализировали, используя ВЭЖХ с детектированием при 217 нм. Осадок исследовали с помощью XRPD для определения типа полиморфной формы.

Таблица 2  
Растворимость полиморфной формы III и полиморфной формы I  
N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина  
гидрохлорида в органических растворителях

Растворитель	Растворимость - полиморфная форма III [мг основания/мл]	Растворимость - полиморфная форма I [мг основания/мл]
2-бутанол	9,3	10,5
Изопропанол	24,5	25,2
Изопропилацетат	3,0	3,4

Исследование растворимости в органических растворителях показали, что полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида обладает слегка меньшей растворимостью и вследствие этого является более термодинамически стабильной при комнатной температуре (примерно 23°C).

Пример 7. Приготовление смеси полиморфной формы III и полиморфной формы IV.

Насыщенный раствор полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в этаноле получали при комнатной температуре. Суспензии дают уравниваться при постоянном перемешивании. Пипеткой отбирают небольшой образец суспензии, содержащий как жидкость, так твердый материал, и оставляют, позволяя жидкости испариться.

Получали смесь полиморфной формы III и полиморфной формы IV N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, что подтверждено результатами XRPD (фиг. 7).

Характеристические пики XRPD полиморфной формы IV приведены ниже ( $\pm 0,10$  ( $^{\circ}2\theta$ )): 17,52, 17,73, 19,20, 19,72, 20,30, 21,60, 23,07, 23,87, 26,41.

Пример 8. Спектры ИКПФ полиморфной формы III и полиморфной формы I.

ИК-спектры полиморфной формы III и полиморфной формы I получали, как описано выше.

Таблица 3

Положения полос и относительная интенсивность ИКПФ  
полиморфной формы I и полиморфной формы III

Положение полосы [см <sup>-1</sup> ]		Относительная интенсивность полосы
Полиморфная форма I	Полиморфная форма III	
3425	3426	Высокая
2951	2951	Средняя
2800	2800	Средняя
2749	2749	Средняя
1631	1631	Средняя
1586	1586	Высокая
1451	1452	Высокая
-	1099	Плечо
1092	1089	Очень высокая
879	880	Средняя
762	762	Высокая

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиморфная форма III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26° и 19,97°.

2. Полиморфная форма по п.1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, показывающей пики при следующих углах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° и 23,65°.

3. Полиморфная форма по п.1, где указанная полиморфная форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 5.

4. Полиморфная форма по п.1, характеризующаяся ИК-спектроскопией с преобразованием Фурье (ИКПФ), имеющей полосы с относительно сильной интенсивностью в следующих положениях полос [см<sup>-1</sup>]: 3426, 1586, 1089, 762 и плечо при 1099 см<sup>-1</sup>.

5. Способ получения полиморфной формы III по п.1, включающий улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида из суспензии N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органическом растворителе, выбранном из ацетонитрила, пропионитрила, ацетона, метанола, этанола, толуола и ксилола (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C.

6. Способ получения полиморфной формы III по п.1, включающий:

а) введение полиморфной формы I, полиморфной формы II, аморфной формы или смеси этих форм N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органический растворитель, выбранный из ацетонитрила, пропионитрила, ацетона, метанола, этанола, толуола и ксилола (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C для получения суспензии;

б) улавливание из указанной суспензии полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

7. Способ получения полиморфной формы III по п.1, включающий:

а) внесение затравки полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в суспензию N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органическом растворителе, выбранном из ацетонитрила, пропионитрила, ацетона, метанола, этанола, толуола и ксилола (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C;

б) улавливание полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

8. Способ получения полиморфной формы III по п.1, включающий:

а) введение полиморфной формы I, полиморфной формы II, аморфной формы или смеси этих форм N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида в органический растворитель, выбранный из ацетонитрила, пропионитрила, ацетона, метанола, этанола, гептана, толуола и ксилола (орто, мета или пара) или их смеси, при температуре ниже 60°C для получения суспензии;

б) внесение затравки полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида при температуре ниже 60°C;

в) улавливание из суспензии полиморфной формы III N-[2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)этил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламина гидрохлорида.

9. Способ по любому из пп.5, 6, 8, где суспензию готовят в температурном интервале 45-55°C.

10. Способ по п.8, где органический растворитель представляет собой смесь ацетона и гептана в соотношении 1:4.

11. Способ по любому из пп.5-8, где органический растворитель представляет собой смесь метанола и толуола в соотношении 1:4.

12. Применение полиморфной формы III по любому из пп.1-4 для лечения болезни Альцгеймера.

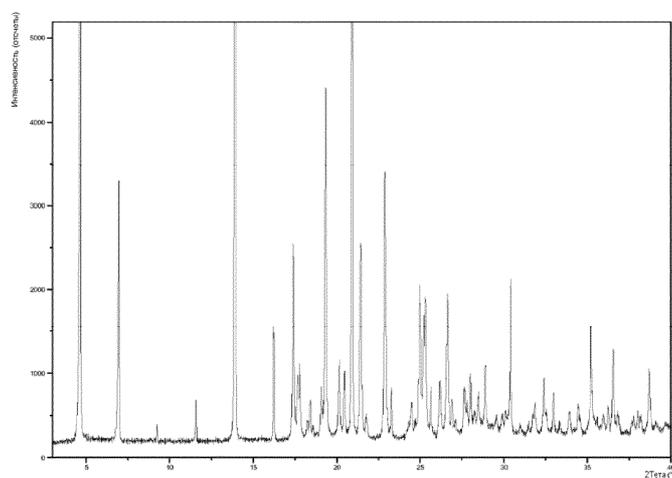
13. Фармацевтическая композиция для лечения болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы, содержащая полиморфную форму III по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Способ лечения болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы, включающий введение эффективной суточной дозы полиморфной формы III по любому из пп.1-4 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

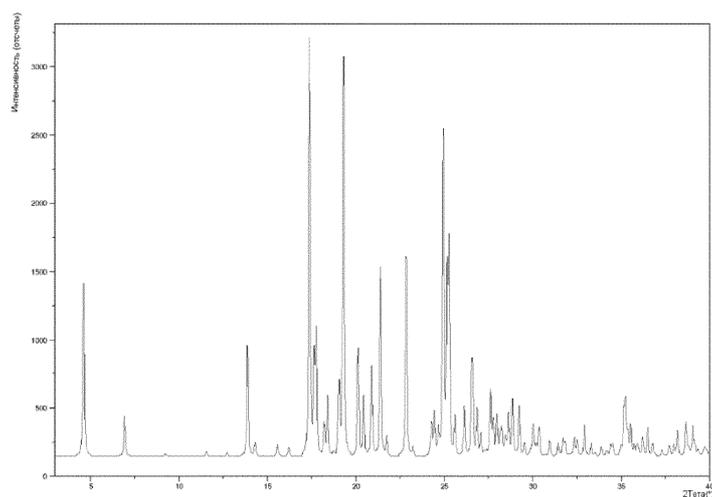
15. Способ по п.14, где эффективная суточная доза указанной полиморфной формы, вводимая пациенту, составляет от 30 до 60 мг.

16. Применение полиморфной формы III по любому из пп.1-4 для лечения болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы.

17. Применение полиморфной формы III по любому из пп.1-4 для получения лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в качестве вспомогательной терапии при лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы.

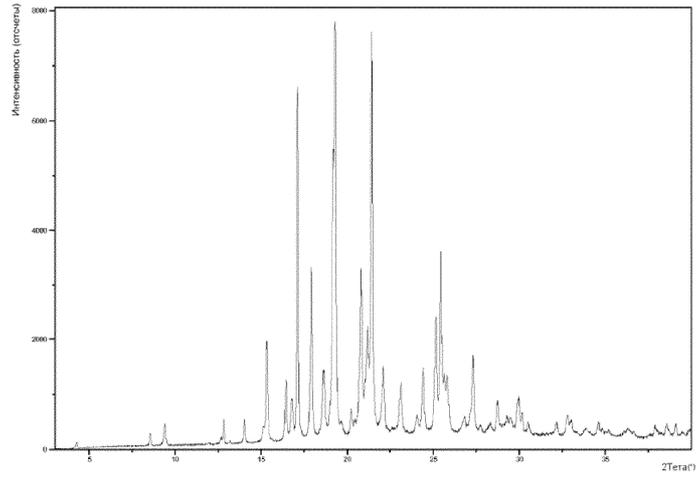


Фиг. 1

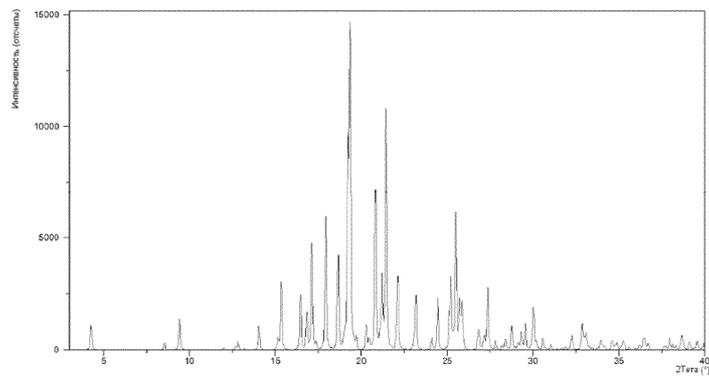


Фиг. 2

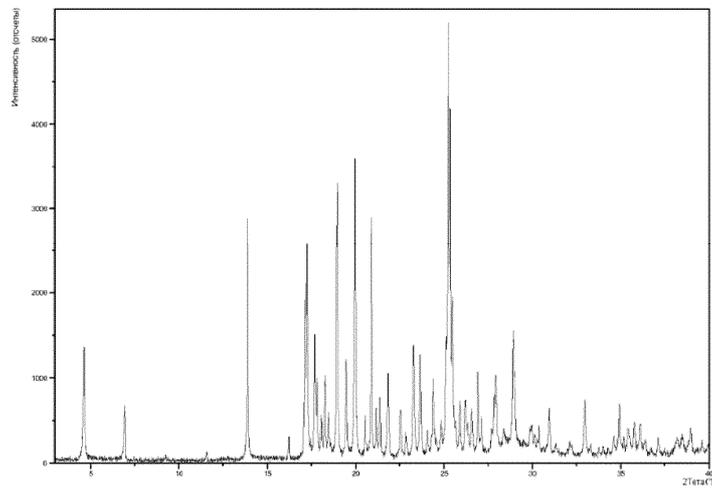
035894



Фиг. 3

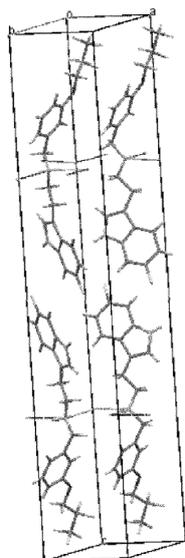


Фиг. 4

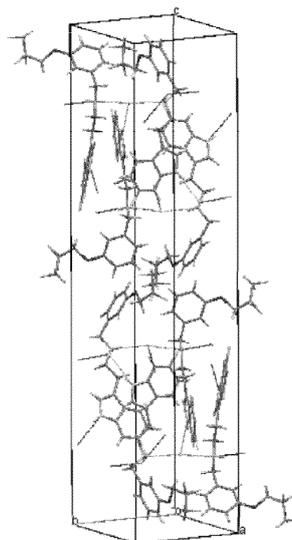


Фиг. 5

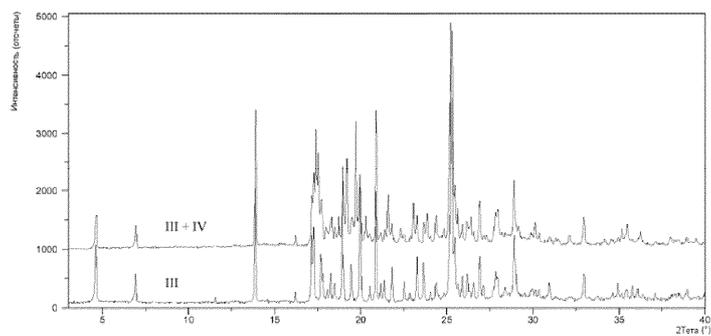
Полиморфная форма I



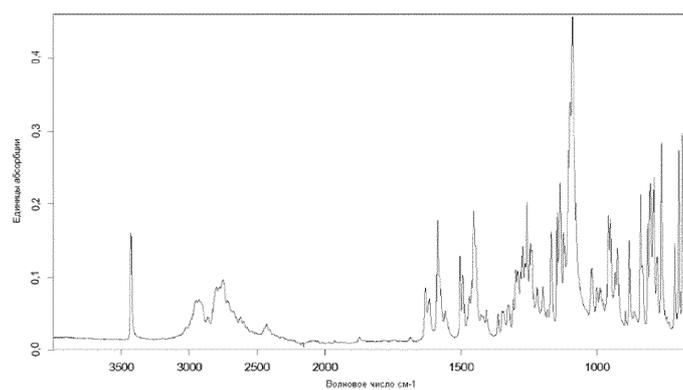
Полиморфная форма II



Фиг. 6

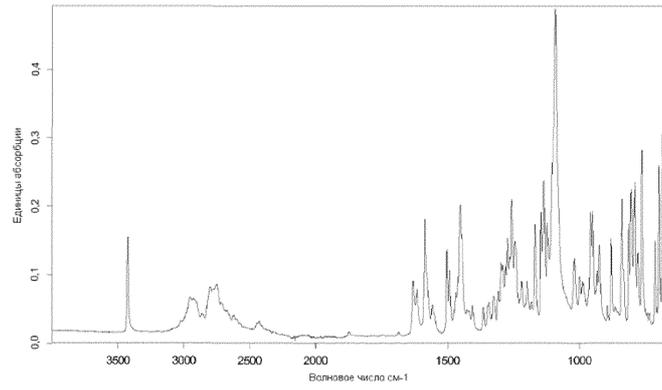


Фиг. 7

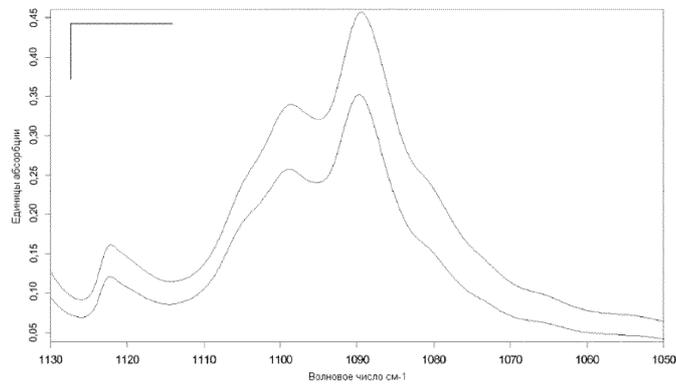


Фиг. 8

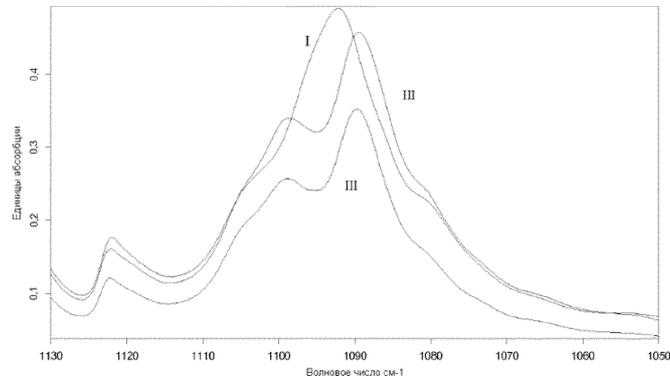
035894



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Евразийская патентная организация, ЕАПВ  
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2