

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045384**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.11.22**

(21) Номер заявки  
**202192925**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.04.30**

(51) Int. Cl. **C07D 413/04** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

---

(54) **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА GLYT1**

---

(31) **62/841,401**

(32) **2019.05.01**

(33) **US**

(43) **2022.03.23**

(86) **PCT/US2020/030580**

(87) **WO 2020/223419 2020.11.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Зигер Петер (DE), Гао Джо Цзюй, Ян  
Бин-Сю (US)**

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2013017657**

---

(57) В изобретении описаны твердые формы ингибитора переносчика глицина типа 1 (GlyT1). Изобретение также относится к способам приготовления таких твердых форм, фармацевтическим композициям, содержащим такие твердые формы, и их применению для лечения медицинских состояний, отвечающих на лечение с применением ингибитора переносчика глицина типа 1.

---

**B1**

**045384**

**045384**

**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердым формам ингибитора переносчика глицина типа 1 (GlyT1). Изобретение также относится к способам приготовления таких твердых форм, фармацевтическим композициям, содержащим такие твердые формы, и их применению для лечения медицинских состояний, отвечающих на лечение с применением ингибитора переносчика глицина типа 1.

### Предпосылки создания изобретения

Шизофрения представляет собой прогрессирующее и разрушающее психиатрическое заболевание, характеризующееся эпизодическими позитивными симптомами, такими как иллюзии, галлюцинации, нарушения процессов мышления и психозы, и устойчивыми негативными симптомами, такими как аффективная тупость, нарушение внимания, социальное отчуждение и нарушение когнитивных функций (Lewis DA и Lieberman JA, 2000, *Neuron*, 28: 325-33).

Гипотеза шизофрении была предложена в середине 60-х гг. прошлого века на основании психотомиметического действия, вызываемого блокадой глутаматной системы такими соединениями, как фенциклдин (PCP) и родственными агентами (например, кетамин), которые являются неконкурентными антагонистами глутаматного N-метил-D-аспарат (NMDA) рецептора. Интересно, что у здоровых добровольцев, PCP-индуцированное психотомиметическое действие включает позитивные и негативные симптомы, а также когнитивную дисфункцию, таким образом очень похоже на шизофрению у пациентов (Javitt DC и др., 1999, *Biol. Psychiatry*, 45:668-679); см. также Jentsch и Roth, 1999, *Neuropsychopharmacology* 20:201-225). Таким образом, увеличение нейротрансмиссии через NMDA-рецептор в центральной нервной системе обеспечивает возможность развития новых подходов лечения шизофрении, а также других неврологических и психиатрических заболеваний, связанных с NMDA-рецептором и/или глутаматергической дисфункцией. NMDA-рецептор представляет собой лиганд-управляемый ионный канал, состоящий из комбинации двух NR1 и двух NR2 субъединиц и для его активации необходимо одновременное связывание глутамата в NR2 субъединице и глицина в качестве ко-агониста в NR1 субъединице (Johnson и Ascher, 1987, *Nature* 325:529-531). Одной из стратегий для увеличения активности NMDA рецептора является повышение концентрации глицина в локальном микроокружении синаптических NMDA рецепторов путем ингибирования GlyT1 (Bergeron R. и др., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:15730-15734). Фактически, клинические исследования с прямыми агонистами глицинового сайта D-серином и протипом GlyT1 -ингибитора, саркозином, который увеличивает глицин в синаптической щели, показали некоторую эффективность для лечения негативных симптомов и в меньшей степени, позитивных и когнитивных симптомов шизофрении (Tsai и др., 2004, *Biol. Psychiatry* 44:1081-1089; Lane и др., 2005, *Biol. Psychiatry* 63:9-12). В последнее время, клиническая эффективность по отношению к негативным симптомам у пациентов с шизофренией была описана для GlyT1-ингибитора RG1678, который тестировали в фазе II клинических исследований в качестве дополнительного лечения к существующим на рынке нейролептикам (Umbricht и др., 2011, *Schizophr. Bull.* 37(Suppl.1):324).

Эффективность на различных животных моделях/тестах для позитивных и негативных симптомов шизофрении, а также в нескольких заданиях на запоминание, была описана в литературе для различных GlyT1-ингибиторов. (Derootere и др., 2005, *Neuropsychopharmacology* 30: 1963-1985; Boulay и др., 2008, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 91: 47-58, Karasawa и др., 2008, *Behav. Brain Res.* 186:78-83; Shimazaki и др., 2010, *Psychopharmacology* 209: 263-270; Kinney и др., 2003, *J. Neurosci.* 23: 7586-7591).

Из головного мозга млекопитающих было клонировано два различных гена переносчика глицина (GlyT1 и GlyT2), которые приводят к синтезу двух переносчиков, имеющих 50% гомологию аминокислотных последовательностей. GlyT1 представлен четырьмя изоформами, которые возникают при альтернативном сплайсинге и использовании альтернативного промотора (1a, 1b, 1c и 1d). Только две из этих изоформ были обнаружены в головном мозге грызунов (GlyT1a и GlyT1b). GlyT2 также представлен с некоторой гетерогенностью. Известно, что GlyT1 расположен в ЦНС и в некоторых периферических тканях, в то время как GlyT2 является специфическим к ЦНС, главным образом в задней части головного мозга и спинном мозге (Zafra и др., 1995, *J. Neurosci.* 15: 3952-3969). GlyT1 экспрессируется в глии и нейронах, и было обнаружено, что он расположен в глутаматергических синапсах (Cubelos и др., 2005, *Cereb. Cortex* 15: 448-459).

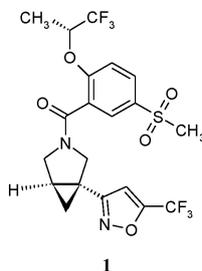
Ингибиторы переносчика глицина рассматриваются в качестве претендентов для лечения неврологических и психиатрических нарушений. Большинство вовлеченных болезненных состояний представляют собой психозы, шизофрению (Armer RE и Miller DJ, 2001, *Exp. Opin. Ther. Patents* 11: 563-572), психотические расстройства настроения, такие как большое депрессивное расстройство, расстройства настроения, связанные с психотическими расстройствами, такие как острый маниакальный синдром или депрессия, связанные с биполярными нарушениями, и расстройства настроения, связанные с шизофренией, (Pralong ET и др., 2002, *Prog. Neurobiol.*, 67:173-202), аутические нарушения (Carlsson ML, 1998, *J. Neural Trans.* 105:525-535), когнитивные нарушения, такие как деменции, включая старческую деменцию и сенильную деменцию типа Альцгеймера, нарушения памяти у млекопитающих, включая людей, синдромы дефицита внимания и боль (Armer RE и Miller DJ, 2001, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11:563-572).

Увеличенная активация NMDA рецепторов посредством GlyT1 ингибирования может лечить психоз, шизофрению (позитивные, негативные и когнитивные симптомы), деменцию и другие заболевания,

при которых нарушены когнитивные процессы, такие как синдромы дефицита внимания, болезнь Альцгеймера, или другие неврологические и психические расстройства.

Ингибирование GlyT1 представляет собой чрезвычайный интерес, в особенности по отношению к нарушению когнитивных функций, связанных с болезнью Альцгеймера или шизофренией.

Ингибирующее соединение, имеющее особый интерес, представляет собой пример 50, описанный в WO 2013017657, которое имеет структуру, представленную ниже (далее в настоящем изобретении "Соединение 1"):



В WO2013017657 упоминается структура, но не описана любая конкретная твердая форма соединения 1. Таким образом, существует потребность в твердых формах соединения 1, имеющих благоприятные фармацевтические свойства, такие как, например, перерабатываемость, стабильность и растворимость.

#### Краткое описание сущности изобретения

Изобретение относится к новым твердым формам соединения 1 (далее в настоящей заявке, собирательно "соединения согласно изобретению").

Изобретение также относится к способам приготовления соединений согласно изобретению и их применению в качестве модуляторов GlyT1.

В дальнейшем аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, необязательно совместно с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Дальнейший аспект настоящего изобретения относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединения согласно изобретению для применения для предотвращения и/или лечения неврологических или психических расстройств.

Еще другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, для применения для предотвращения и/или лечения заболеваний или состояний, на которые можно влиять путем ингибирования GlyT1, такие как состояния, охватывающие позитивные и негативные симптомы шизофрении, а также нарушения когнитивных функций, связанные с шизофренией, болезнь Альцгеймера и другие неврологические и психические расстройства. Применение охватывает приготовление лекарственных средств для лечения соответствующих заболеваний.

#### Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлена картина XRPD соединения 1 (аморфная форма), приготовленного в соответствии с процедурой из WO 2013017657.

На фиг. 2 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы I соединения 1.

Фиг. 3 представляет собой профиль термического анализа формы I соединения 1, определенный путем измерения ДСК.

Фиг. 4а представляет собой <sup>13</sup>C ЯМР спектр твердого тела формы I соединения 1.

Фиг. 4b представляет собой <sup>19</sup>F ЯМР спектр твердого тела формы I соединения 1.

На фиг. 5 представлена картина XRPD формы II соединения 1.

Фиг. 6 представляет собой профиль термического анализа формы II соединения 1, определенный путем измерения ДСК.

Фиг. 7а представляет собой <sup>13</sup>C ЯМР спектр твердого тела формы II соединения 1.

Фиг. 7b представляет собой <sup>19</sup>F ЯМР спектр твердого тела формы II соединения 1.

На фиг. 8 представлена картина XRPD формы III соединения 1.

Фиг. 9 представляет собой профиль термического анализа формы III соединения 1, определенный путем измерения ДСК.

Фиг. 10 представляет собой <sup>13</sup>C ЯМР спектр твердого тела формы III соединения 1.

Фиг. 11 представляет собой изотерму водопоглощения, показывающую поглощение воды формы II соединения 1 и аморфного соединения 1 при хранении при 25°C при различных относительных влажностях.

Фиг. 12а представляет собой спектр рамановского рассеяния формы I соединения 1, фиг. 12b представляет собой спектр рамановского рассеяния формы II соединения 1 и фиг. 12с представляет собой спектр рамановского рассеяния формы III соединения 1.

### Подробное описание изобретения

Сокращения:

ДСК - Дифференциальная сканирующая калориметрия

В.Д. - Внешний диаметр

ОВ - Относительная влажность

SSNMR - Ядерный магнитный резонанс твердого тела

XRPD - Рентгеновская порошковая дифрактометрия

Как обсуждалось выше, изобретение относится к кристаллическим формам соединения 1, описанным в настоящей заявке, как в виде формы I, формы II или формы III; и смесям по меньшей мере двух форм I, форм II, или форм III ("кристаллические соединения согласно изобретению"). В WO 2013017657 не указано какой-либо кристаллической формы соединения, любого способа приготовления кристаллической формы соединения 1, или любого из свойств кристаллических форм соединения 1, как описано в настоящей заявке. соединения согласно изобретению имеют благоприятные свойства (например, улучшенную стабильность и воспроизводимость), по сравнению с аморфной формой соединения 1, описанной в примере 1 в настоящей заявке и WO 2013017657. Улучшения по сравнению с аморфной формой включают, например, сниженную гидроскопичность и уменьшенную склонность к превращению в другую твердую форму. Например, поглощение воды аморфного соединения 1 при 25°C составляет 1,4%, если выдерживается при 90% относительной влажности в течение 6 ч при продувке увлажненным азотом. В отличие от этого поглощение воды для формы II соединения 1 (иллюстративное соединение в соответствии с изобретением) при 25°C составляет только приблизительно 0,04%, если выдерживается при 90% относительной влажности в течение 6 ч при продувке увлажненным азотом. (см. фиг. 11.)

В одном варианте осуществления, изобретение относится к твердой форме I соединения 1.

В одном варианте осуществления, изобретение относится к твердой форме II соединения 1.

В одном варианте осуществления, изобретение относится к твердой форме III соединения 1.

Каждая из форм I, форм II и форм III может быть приготовлена в форме, которая по существу не содержит других двух полиморфов. Например, в одном варианте осуществления, форма I может по существу не содержать формы II и формы III; в другом варианте осуществления, форма II может по существу не содержать формы I и формы III; и в другом варианте осуществления, форма III может по существу не содержать формы I и формы II. Как используется в настоящей заявке, "по существу не содержит" обозначает, что твердое соединение содержит по меньшей мере приблизительно 75% одной кристаллической формы соединения 1 (например, формы II) на основании общих молярных количеств форм I, формы II и формы III. Молярное соотношение формы I, формы II или формы III соединения 1 может быть определено, например, используя способы, описанные в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 75% формы I соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1. В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 80% формы I соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1. В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 90% формы I соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1. В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 95% формы I соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1.

В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 75% формы II соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1. В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 80% формы II соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1. В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 90% формы II соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1. В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 95% формы II соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1.

В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 75% формы III соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1. В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 80% формы III соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1. В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 90% формы III соединения 1 на основании общего молярного количества формы I, формы II и формы III соединения 1. В другом варианте осуществления кристаллическое соединение в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере 95% формы III соединения 1 на основании общего молярного количества

ва формы I, формы II и формы III соединения 1.

Изобретение также относится к соединению 1, содержащему по меньшей мере две из формы I, формы II или формы III. В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению 1, содержащему смесь формы I и формы II; в другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 1, содержащему смесь формы I и формы III; в другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 1, содержащему смесь формы II и формы III; и в другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 1, содержащему смесь формы I, формы II и формы III.

Изобретение также относится к комбинациям аморфных форм соединения 1 и одной или нескольких кристаллических форм соединения 1, как описано в настоящей заявке в виде формы I, формы II или формы III.

### Характеристика

Соединения согласно изобретению могут быть охарактеризованы с помощью способов, описанных ниже. Способы приготовления каждой формы I, формы II или формы III описаны в экспериментальном разделе.

#### Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD)

Анализы рентгеновской порошковой дифрактометрии для образцов формы I, формы II и формы III осуществляли на Bruker AXS порошковым рентгеновском дифрактометре, модель D8 Advance, используя излучение CuK $\alpha$  (1,54Å) в парафокальном режиме с графитовым монохроматором и сцинтилляционным детектором. Каждую дифрактограмму получали путем сканирования в диапазоне 2-35° 2 $\theta$ , размер шага 0,05° 2 $\theta$ , время шага 4 с на шаг. Типичные XRPD спектры формы I, формы II и формы III представлены на фиг. 2, 5 и 8 соответственно. Типичный XRPD спектр аморфной формы соединения 1 представлен на фиг. 1. Табл. 1, 3 и 5 включают характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) для форм I, II и III соответственно. Значения, представленные в табл. 1, 3 и 5, имеют стандартное отклонение  $\pm 0,2$  2 $\theta$ .

#### Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Анализ ДСК осуществляли с помощью дифференциального сканирующего калориметра (Q2000, TA instruments, New Castle, DE), используя общую процедуру. Приблизительно 5 мг порошка взвешивали в гофрированный алюминиевый тигель с игольчатым отверстием. Образец нагревали при 10°С/мин от комнатной температуры до 250°С, используя Q2000 ДСК. Типичные ДСК следы формы I, формы II и формы III представлены на фиг. 3, 6 и 9 соответственно. Результаты представлены ниже.

#### Водопоглощение

Изотермы водопоглощения определяли, используя систему динамической сорбции паров (Advantage, DVS, London, UK). Образцы подвергали пошагово от 0 до 90% ОВ с размером шага 10% при 25°С. Каждый образец уравнивали для каждого шага ОВ в течение по меньшей мере 60 мин, и равновесие принимали, если увеличение веса составляло меньше, чем 0,1% в течение 1 мин, и максимальная продолжительность для каждой ОВ составляла 6 ч. Таким образом, каждый образец выдерживали при данной ОВ в течение от 1 до 6 ч, в зависимости от того, насколько быстро достигается уравнивание.

#### ЯМР твердого тела (SSNMR)

Данные <sup>13</sup>C ЯМР твердого тела (SSNMR) для образцов формы I, формы II и формы III получали на ЯМР спектрометре Bruker Avance III (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA) при 9,4Т (<sup>1</sup>H=400,46 МГц, <sup>13</sup>C=100,70 МГц). Образцы упаковывали в ротаторы с диоксидом циркония с 4 мм В.Д. с Kel-F(R) управляемыми насадками. Зонд Bruker модель 4BL CP BB WVT использовали для получения данных и образец вращали приблизительно под магическим углом (54,74°). Для сбора спектральных данных образца использовали скорость вращения 12 кГц. Стандартную импульсную последовательность перекрестной поляризации использовали с наклонным Хартман-Хан совпадающим импульсным сигналом на протонном канале при температуре и давлении окружающей среды. Импульсная последовательность использовала 3 миллисекундный контактный импульс и 5-секундное ожидание восстановления. Двухимпульсное расщепление с модуляцией фазы (t<sub>част.</sub> на млн) также применяли в импульсной последовательности. Отсутствие экспоненциального расширения линий использовали перед преобразованием Фурье сигнала свободной индукции. Химические сдвиги представляли, используя вторичный стандарт адмантана, с направлением в область сильного поля, установленным на 29,5 част. на млн. Магический угол устанавливали, используя <sup>79</sup>Bг сигнал от KBг порошка при скорости вращения 5 кГц. Иллюстративные <sup>13</sup>C SSNMR спектры формы I, формы II и формы III представлены на фиг. 4, 7 и 10 соответственно. Табл. 2а, 4а и 6 включают химические сдвиги, полученные из <sup>13</sup>C SSNMR спектров, собранных для форм I, II и III, соответственно. Значения, представленные в табл. 2а, 4а и 6, имеют стандартное отклонение  $\pm 0,2$  част. на млн.

Данные <sup>19</sup>F ЯМР твердого тела (SSNMR) для образцов формы I, формы II и формы II получали на ЯМР спектрометре Bruker Avance III (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA) при 9,4Т (<sup>1</sup>H=400,46 МГц, <sup>19</sup>F=376,76 МГц). Образцы упаковывали в ротаторы с диоксидом циркония с 3,2 мм В.Д. с Kel-F® управляемыми насадками. Зонд Bruker модель 3.2BL BB использовали для получения данных и образец вращали приблизительно под магическим углом (54,74°). Для сбора спектральных данных образцов использовали

скорость вращения 22 кГц. Стандартную последовательность импульсов спинового эха использовали с 12-секундным ожиданием восстановления. Также применяли SPINAL-64 1H расщепление. Отсутствие экспоненциального расширения линий использовали перед преобразованием Фурье сигнала свободной индукции. Химические сдвиги представляли, используя наиболее интенсивный сигнал от поливинилиденфторида (PVDF), с резонансом, установленным на -91 част. на млн. Магический угол устанавливали, используя Вг сигнал от КВг порошка при скорости вращения 5 кГц. Иллюстративные  $^{19}\text{F}$  SSNMR спектры формы I и формы II представлены на фиг. 4b и 7b, соответственно. Табл. 2b и 4b включают химические сдвиги, полученные из  $^{19}\text{F}$  SSNMR спектром, собранные для форм I и II соответственно. Значения, представленные в табл. 2a и 4b, имеют стандартное отклонение  $\pm 0,2$  част. на млн.

#### Спектры Рамана

Спектры Рамана для образцов формы I, формы II и формы III получали на спектрометре Nicolet 6700 FT-Raman Module AEU0900515. Форма II проявляет пик комбинационного рассеяния света при 901  $1/\text{см}$ , что не наблюдается для форм I и III. Относительная интенсивность этого пика может использоваться для расчета относительного количества формы II, присутствующей в кристаллических формах соединения 1.

#### Характеристики формы I

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы I соединения 1 представлена на фиг. 2; профиль термического анализа формы I соединения 1, определенный путем измерения ДСК, представлен на фиг. 3;  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектры твердого тела формы I соединения 1 представлены на фиг. 4a и  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектры твердого тела формы I соединения 1 представлены на фиг. 4b.

Характерные пики XRPD: пики  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, и пики  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела для формы I представлены в табл. 1, табл. 2a и табл. 2b соответственно.

Таблица 1. Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) с фиг. 2 для формы I

2 $\Theta$ , [ $^{\circ}$ ]	Интенсивность I/I, [%]
4,6	5
7,9	1
8,5	4
9,2	6
9,5	6
10,0	11
12,2	12
13,8	6
15,2	6
15,7	6
16,7	40
17,2	11
17,5	5
18,0	3
18,5	8
19,0	59
20,0	100
20,8	4
21,5	6
22,7	80
23,2	12
24,1	2
24,7	2
25,2	1
25,9	4
26,4	2
27,0	2
27,9	6
28,7	6
29,7	4
33,3	2

Таблица 2а. Химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  ЯМР с фиг. 4а для формы I

Пик	Химический сдвиг (част. на млн)
1	167,2
2	166,6
3	165,8
4	165,3
5	160,5
6	159,4
7	158,8
8	158,3
9	156,9
10	134,6
11	132,5
12	132,0
13	131,5
14	130,2
15	129,1
16	128,7
17	127,9
18	127,2
19	126,6
20	126,1
21	123,3
22	120,4
23	119,4
24	117,4
25	115,4
26	113,8
27	102,4
28	101,6
29	72,0
30	49,0
31	46,8
32	45,7
33	28,7
34	27,7
35	26,9
36	25,7
37	25,1
38	23,6
39	18,8
40	18,4
41	14,0
42	13,7

Таблица 2б. Химические сдвиги  $^{19}\text{F}$  ЯМР с фиг. 4б для формы I

Пик	Химический сдвиг (част. на млн)
1	-64,3
2	-64,8
3	-65,9
4	-66,8
5	-78,0
6	-78,5
7	-79,3
8	-80,0

В одном варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется картиной XRPD с фиг. 2.

В другом варианте осуществления изобретения, форма I соединения 1 имеет XRPD характеристики, представленные в табл. 1.

В другом варианте осуществления изобретения, форма I соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ .

В другом варианте осуществления изобретения, форма I соединения 1 характеризуется XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$ ,  $19,0^\circ$ ,  $20,0^\circ$  и  $22,7^\circ$ .

В другом варианте осуществления изобретения, форма I соединения 1 характеризуется XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,6^\circ$ ,  $9,2^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $12,2^\circ$ ,  $16,7^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $18,5^\circ$ ,  $19,0^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,7^\circ$ . В еще другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленными в табл. 2а. В еще другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленными в табл. 2б.

В другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 131,5 част. на млн, 127,2 част. на млн, 28,7 част. на млн и 25,7 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 131,5 част. на млн, 127,2 част. на млн, 28,7 част. на млн и 25,7 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 167,2 част. на млн, 159,4 част. на млн, 156,9 част. на млн, 131,5 част. на млн, 115,4 част. на млн, 127,2 част. на млн, 46,8 част. на млн, 45,7 част. на млн, 28,7 част. на млн, 25,7 част. на млн и 13,7 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 имеет характеристики  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленные в табл. 2б.

В другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из  $-64,3$ ,  $-64,8$ ,  $-65,9$ ,  $-66,8$ ,  $-78,0$ ,  $-78,5$ ,  $-79,3$  и  $-80,0$  част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется пиками по меньшей мере пятью пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из  $-64,3$ ,  $-64,8$ ,  $-65,9$ ,  $-66,8$ ,  $-78,0$ ,  $-78,5$ ,  $-79,3$  и  $-80,0$  част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из  $-64,3$ ,  $-64,8$ ,  $-65,9$ ,  $-66,8$ ,  $-78,0$ ,  $-78,5$ ,  $-79,3$  и  $-80,0$  част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 имеет XRPD характеристики, представленные в табл. 1; или пики  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленные в табл. 2а; или пики  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленные в табл. 2б.

В другом варианте осуществления изобретения форма I соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ ; по меньшей мере тремя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 131,5 част. на млн, 127,2 част. на млн, 28,7 част. на млн и 25,7 част. на млн; или по меньшей мере тремя пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из  $-64,3$ ,  $-64,8$ ,  $-65,9$ ,  $-66,8$ ,  $-78,0$ ,  $-78,5$ ,  $-79,3$  и  $-80,0$  част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения, форма I соединения 1 характеризуется XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ ; пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 131,5 част. на млн, 127,2 част. на млн, 28,7 част. на млн и 25,7 част. на млн; или пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из  $-64,3$ ,  $-64,8$ ,  $-65,9$ ,  $-66,8$ ,  $-78,0$ ,  $-78,5$ ,  $-79,3$  и  $-80,0$  част. на млн.

### Характеристики формы II

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы II соединения 1 представлена на фиг. 5; профиль термического анализа формы II соединения 1, определенный путем измерения ДСК, представлен на фиг. 6;  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр твердого тела формы II соединения 1 представлен на фиг. 7а; и  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектр твердого тела формы II соединения 1 представлен на фиг. 7б.

Характерные пики XRPD: пики  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, и пики  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела для формы II представлены в табл. 3, табл. 4а и табл. 4б, соответственно.

Таблица 3. Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) с фиг. 5 для формы II

2 $\theta$ , [°]	Интенсивность I/I, [%]
3,3	16
4,1	16
4,6	11
5,8	5
6,9	5
8,1	7
8,6	6
9,2	8
9,5	7
10,0	13
12,2	10
13,8	7
15,3	16
15,8	19
16,7	36
16,9	37
17,6	8
18,0	27
18,5	18
19,1	61
20,0	100
20,9	25
21,5	12
22,7	70
23,3	25
24,0	9
24,7	13
25,2	9
25,9	8
26,5	10
27,1	9
27,9	11
28,8	12
29,6	10
30,2	7
32,2	7
33,2	8

Таблица 4а.  $^{13}\text{C}$  ЯМР Химические сдвиги с фиг. 7а для формы II

Пик	Химический сдвиг (част. на млн)
1	167,3
2	166,8
3	165,9
4	160,5
5	159,6
6	158,9
7	157,1
8	134,7
9	132,7
10	132,1

11	131,6
12	130,1
13	129,2
14	128,0
15	127,3
16	126,3
17	123,5
18	120,2
19	117,5
20	115,6
21	113,8
22	102,6
23	101,7
24	72,2
25	49,8
26	49,2
27	48,6
28	47,9
29	47,6
30	46,9
31	46,6
32	45,9
33	28,3
34	27,2
35	26,5
36	25,5
37	25,0
38	24,0
39	19,3
40	18,4
41	14,2
42	13,6
43	12,9

Таблица 4б.  $^{19}\text{F}$  ЯМР Химические сдвиги с фиг. 7б для формы II

Пик	Химический сдвиг (част. на млн)
1	-64,0
2	-65,6
3	-66,6
4	-78,2
5	-79,1

В одном варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется картиной XRPD с фиг. 5.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 имеет XRPD характеристики, представленные в табл. 3.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ .

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками XRPD при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ .

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ .

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,0^\circ$ ,  $18,5^\circ$ ,  $19,1^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $22,7^\circ$  и  $23,3^\circ$ .

В еще другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 имеет характеристики  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленные в табл. 4а.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 130,1 част. на млн, 46,6 част. на млн и 25,0 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 167,3 част. на млн, 157,1 част. на млн, 130,1 част. на млн, 115,6 част. на млн, 72,2 част. на млн, 47,9 част. на млн, 46,6 част. на млн, 45,9 част. на млн, 25,0 част. на млн, и 12,9 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 имеет характеристики  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела характеристики, представленные в табл. 4b.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из -64,0, -65,6, -66,6, -78,2 и -79,1 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из -64,0, -65,6, -66,6, -78,2 и -79,1 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 имеет XRPD характеристики, представленные в табл. 3; или пики  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленные в табл. 4a; или пики  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленные в табл. 4b.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ ; пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 130,1 част. на млн, 46,6 част. на млн и 25,0 част. на млн; или по меньшей мере тремя пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из -64,0, -65,6, -66,6, -78,2 и -79,1 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками XRPD при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ ; пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 130,1 част. на млн, 46,6 част. на млн и 25,0 част. на млн; или пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из -64,0, -65,6, -66,6, -78,2 и -79,1 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма II соединения 1 характеризуется XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ ; пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 130,1 част. на млн, 46,6 част. на млн и 25,0 част. на млн; или пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из -64,0, -65,6, -66,6, -78,2 и -79,1 част. на млн.

### Характеристики формы III

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы III соединения 1 представлена на фиг. 8; профиль термического анализа формы III соединения 1, определенный путем измерения ДСК, представлен на фиг. 9; и

С ЯМР спектр твердого тела формы III соединения 1 представлен на фиг. 10.

Характерные пики XRPD и пики  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела для формы III представлены в табл. 5 и 6 соответственно.

Таблица 5. Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) с фиг. 8 для формы III

$2\Theta$ , [ $^\circ$ ]	Интенсивность I/I, [%]
4,2	5
4,8	22
5,1	5
7,6	4
8,1	28
9,7	38
10,3	37
11,3	10
11,9	6
12,0	8
12,8	5
13,7	8
13,9	28
15,2	19
15,3	21
15,6	11
15,9	9
16,2	8
16,5	9
16,8	21

17,1	19
17,5	9
17,9	11
18,2	13
18,4	13
19,0	28
19,3	34
19,6	100
19,9	30
21,0	9
21,4	11
21,6	10
21,8	5
22,1	8
22,6	12
22,8	14
23,3	91
23,6	8
24,2	15
24,6	50
25,7	9
26,5	6
27,5	6
28,1	14
28,6	8
29,4	8
30,0	5
31,0	6
32,1	5
33,3	5
34,2	4

Таблица 6.  $^{13}\text{C}$  ЯМР Химические сдвиги с фиг. 10 для формы III

Пик	Химический сдвиг (част. на млн)
1	168,4
2	167,6
3	166,6
4	166,1
5	160,5
6	157,8
7	156,6
8	156,0
9	134,2
10	132,5
11	129,8
12	128,7
13	127,4

14	127,0
15	125,9
16	114,7
17	113,5
18	103,4
19	101,8
20	71,9
21	70,5
22	48,7
23	48,3
24	47,6
25	46,0
26	44,6
27	28,5
28	27,9
29	25,5
30	25,1
31	19,4
32	18,5
33	14,3
34	13,0

В одном варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется картиной XRPD с фиг. 8.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 имеет XRPD характеристики, представленные в табл. 5.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ .

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками XRPD при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ .

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ .

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $8,1^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,6^\circ$ ,  $23,3^\circ$  и  $24,6^\circ$ .

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 имеет характеристики  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленные табл. 6.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 и 132,5 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 156,0 част. на млн, 134,2 част. на млн, 132,5 част. на млн, 47,6 част. на млн, 46,0 част. на млн, 44,6 част. на млн, 25,5 част. на млн, 14,3 част. на млн и 13,0 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ ; или по меньшей мере тремя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения 1 характеризуется по меньшей мере

мере четырьмя пиками XRPD при  $2\theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ ; или по меньшей мере четырьмя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения I характеризуется XRPD пиками при  $2\theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ ; или по меньшей мере четырьмя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения I характеризуется XRPD пиками при  $2\theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ ; или пиками C ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

В другом варианте осуществления изобретения форма III соединения I имеет XRPD характеристики, представленные в табл. 5, или пики  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела, представленные в табл. 6.

### **Способы приготовления формы I, формы II, формы III и их смесей**

Изобретение также относится к способам приготовления твердых форм соединения I. В целом, форма I, форма II, форма III, и их смеси могут быть получены путем растворения соединения I в подходящем растворителе ("стадия растворения"), предпочтительно при температуре выше комнатной температуры, например  $25^\circ\text{C}$ , более предпочтительно от приблизительно 45 до приблизительно  $80^\circ\text{C}$ . После этого нагретый раствор может быть охлажден ("стадия охлаждения"), обеспечивая твердый/жидкий компонент, содержащий форму I, форму II, форму III или их смесь, в виде твердых веществ. В некоторых вариантах осуществления нагретые растворы можно фильтровать перед охлаждением. В других вариантах осуществления, нагретые растворы можно концентрировать до или во время стадии охлаждения ("стадия концентрирования"). В еще других вариантах осуществления нагретые растворы могут быть обработаны соразтворителем ("стадия обработки соразтворителем"). В некоторых вариантах осуществления соразтворитель (если он используется) можно добавлять во время стадии охлаждения. В еще других вариантах осуществления, стадия охлаждения включает пошаговый интервал охлаждения. В еще других вариантах осуществления затравочный кристалл или затравочную массу ("стадия затравливания") добавляют во время стадии охлаждения. Подразумевается, что любые комбинации вышеуказанных компонентов можно использовать для получения формы I, формы II, формы III и их смесей. После охлаждения, полученные твердые вещества могут быть собраны, промыты с подходящим растворителем и высушены, получая форму I, форму II, форму III или их смеси.

Способы приготовления смеси формы I и формы II В одном варианте осуществления, изобретение относится к способу приготовления смеси формы I и формы II соединения I, включающий:

- (а) нагревание смеси соединения I в 2-пропанол до  $70^\circ\text{C}$ , получая раствор;
  - (б) обработку раствора, полученного на стадии (а), водой, поддерживая при этом температуру от 50 до  $70^\circ\text{C}$ ;
  - (в) охлаждение водной смеси со стадии (б) до  $20^\circ\text{C}$  и
  - (г) сбор полученных твердых веществ в виде смеси формы I и формы II соединения I.
- В одном варианте осуществления аморфную форму соединения I используют на стадии (а).

### **Способы приготовления формы I**

В другом варианте осуществления, изобретение относится к способу приготовления твердой формы I соединения I, включающему:

- (а) нагревание соединения I и трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ) или воды при  $50^\circ$ , получая взвесь;
- (б) охлаждение взвеси со стадии (а) и
- (в) сбор полученных твердых веществ в виде формы I соединения I. В одном варианте осуществления аморфную форму соединения I используют на стадии (а) в варианте осуществления изобретения, описанном только что выше.

В другом варианте осуществления изобретение относится к любому из двух вариантов осуществления изобретения, описанных только что выше, который дополнительно включает концентрирование взвеси со стадии (б) перед охлаждением взвеси.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу приготовления формы I соединения I, включающему:

- (а) нагревание соединения I и 2-пропанола до  $50-55^\circ$ , получая раствор;
- (б) охлаждение раствора со стадии (а) до  $25^\circ\text{C}$ ;
- (в) обработка охлажденного раствора со стадии (б) водой и
- (г) сбор полученных твердых веществ в виде формы I соединения I. В другом варианте осуществления, изобретение относится к варианту осуществления изобретения, описанному только что выше, где аморфную форму соединения I или смесь формы I и формы II соединения I используют на стадии (а).

### Способы приготовления формы II

В другом варианте осуществления, изобретение относится к способу приготовления формы II соединения I, включающему:

- (а) нагревание смеси соединения I и 2-пропанола до 70°, получая раствор;
- (б) фильтрование раствора со стадии (а);
- (в) охлаждение фильтрата со стадии (б) до 55°C;
- (г) обработка охлажденного раствора со стадии (в) водой;
- (д) охлаждение смеси, обработанной водой, со стадии (г) до 20°C и
- (е) сбор полученных твердых веществ в виде формы II соединения I.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу, описанному в варианте осуществления изобретения, описанном только что выше, дополнительно включающему затравливание раствора, обработанного водой, со стадии (г); дальнейшее смешивание затравленного раствора при 55°C; и обработку затравленного раствора водой перед охлаждением до 20°C.

В другом варианте осуществления изобретение относится к любому из двух вариантов осуществления изобретения, описанных только что выше, где аморфную форму соединения I или смесь формы I и формы II соединения I используют на стадии (а).

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу приготовления, формы II соединения I, включающему:

- (а) нагревание смеси соединения I (смесь формы I и формы II), 2-пропанола и воды до 55-60°C, получая раствор;
- (б) фильтрование раствора со стадии (а);
- (в) нагревание фильтрата со стадии (б) до 68-70°C;
- (г) обработку фильтрата со стадии (в) водой, при этом поддерживая температуру 68-70°C;
- (д) охлаждение обработанного водой фильтрата со стадии (г) до 62-66°C;
- (е) затравливание раствора, обработанного водой, со стадии (г) с помощью затравочной взвеси, включающей форму II соединения I, воды и изопропанола, получая затравленную смесь;
- (ж) охлаждение затравленной смеси со стадии (е) до 55°C
- (з) смешивание затравленного раствора со стадии (ж) при 55°C;
- (и) обработку затравленного раствора со стадии (з) водой, получая смесь;
- (к) смешивание смеси со стадии (и) при 55°C;
- (л) охлаждение охлажденной смеси со стадии (к) до 20°C и
- (м) сбор полученных твердых веществ в виде формы II соединения I.

В другом варианте осуществления, изобретение относится к варианту осуществления изобретения, описанному только что выше, где аморфную форму соединения I или смесь формы I и формы II соединения I используют на стадии (а).

### Способы приготовления формы III

В другом варианте осуществления, изобретение относится к способу приготовления формы III соединения I, включающему:

- (а) нагревание смеси соединения I (форма II) и метанола до 50-55°C, получая раствор;
- (б) концентрирование раствора со стадии (а) при 40-45°C;
- (в) охлаждение концентрированного раствора со стадии (б) до 25°C и
- (г) сбор полученных твердых веществ в виде формы III соединения I. В другом варианте осуществления, изобретение относится к варианту осуществления изобретения, описанному только что выше, где форму I соединения I используют на стадии (а).

### Способы лечения

Соединения согласно изобретению представляют собой селективные ингибиторы переносчика глицина типа 1 (GlyT1). Медицинские принципы, обсуждаемые в настоящей заявке, рассматриваются как имеющие высокий интерес в области применения для активных соединений согласно настоящему изобретению. Активные соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться для разработки лекарственных средств. Такие лекарственные средства предпочтительно используются для лечения заболеваний, при которых ингибирование GlyT1 может оказывать терапевтический, профилактический или модифицирующий эффект на заболевание. Предпочтительно лекарственные средства могут использоваться для лечения заболеваний, таких как психозы, нарушения функции памяти и обучения, шизофрения (позитивные и негативные симптомы шизофрении и нарушение когнитивных функций, связанное с шизофренией), деменция, такая как болезнь Альцгеймера и другие заболевания, при которых нарушены когнитивные процессы, такие как синдромы дефицита внимания, болезнь Паркинсона, эпилепсия и/или биполярное расстройство.

Лекарственные средства предназначены для применения в способе, предпочтительно терапевтическом способе, для улучшения восприятия, концентрации, познавательной способности, обучения или памяти, такие как те, которые имеют место, в частности, при таких состояниях, заболевания и/или синдромах, как легкое нарушение когнитивных функций, амнестическое легкое нарушение когнитивных функций, ассоциированное с возрастом нарушения обучаемости и памяти, ассоциированные с возрастом

потери памяти, сосудистая деменция, черепно-мозговая травма, инсульт, деменция, возникающая после инсультов (послеинсультная деменция), посттравматическая деменция, общие нарушения концентрации, нарушения концентрации у детей с проблемами обучения и памяти, болезнь Альцгеймера, легкая болезнь Альцгеймера, умеренная-средняя болезнь Альцгеймера, средняя-тяжелая болезнь Альцгеймера, продромальная болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, деменция с дегенерацией лобных долей, включая синдром Пика, болезнь Паркинсона, прогрессирующий ядерный паралич, деменция с кортикобазальной дегенерацией, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, дегенерация таламуса, деменция Крейтцфельда-Якоба, ВИЧ деменция, эпилепсия, височная эпилепсия, корсаковский психоз или нарушение когнитивных функций, связанные с шизофренией, продромальная фаза шизофрении, большое депрессивное расстройство, депрессия, болезнь Паркинсона, эпилепсия, шизоаффективное расстройство или биполярное расстройство.

Другой аспект согласно настоящему изобретению относится к лечению заболевания, которое доступно путем GlyT1-ингибирования, в особенности нарушений сна, таких как бессонница или нарколепсия, биполярное расстройство, депрессия, расстройства, связанные с применением/ злоупотреблением психоактивными веществами, нарушения слуха, синдром дефицита внимания (гиперактивности), воспалительная боль, невропатическая боль, нарушения аутического спектра или нарушения контроля побуждения.

Соединения согласно изобретению может использоваться в или в качестве лекарственного средства.

Такое лекарственное средство предпочтительно предназначено для терапевтического или профилактического, предпочтительно терапевтического способа при лечении заболевания ЦНС.

В альтернативном применении лекарственное средство предназначено для лечения заболевания ЦНС, лечение которого доступно путем ингибирования GlyT1.

В альтернативном применении лекарственное средство предназначено для лечения заболевания, которое доступно путем ингибирования GlyT1.

В альтернативном применении лекарственное средство предназначено для применения в способе лечения болезни Альцгеймера, шизофрении (позитивных и негативных симптомов) или нарушения когнитивных функций, связанных с болезнью Альцгеймера, или связанных с шизофренией.

В дальнейшем аспекте в соответствии с изобретением, настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения состояния или заболевания, выбранного из вышеперечисленной группы состояний и заболеваний, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с изобретением человеку, который в этом нуждается.

Диапазон доз соединения согласно настоящему изобретению, применяемый в сутки, обычно составляет от 0,1 до 5000 мг, предпочтительно от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от 2 до 500 мг, более предпочтительно от 5 до 250 мг, наиболее предпочтительно от 10 до 100 мг. Дозированная единица (например, таблетка) предпочтительно может содержать в интервале от 2 до 250 мг, особенно предпочтительно в интервале от 10 до 100 мг активных соединений в соответствии с изобретением.

Другой аспект в соответствии с изобретением охватывает соединения согласно изобретению для применения в терапевтическом способе или для применения в виде лекарственного средства. Если указанный терапевтический способ или лекарственное средство предназначено предпочтительно для лечения состояния или заболевания, выбранного из группы состояний или заболеваний, как изложено выше в этом разделе под заголовком "Способ лечения".

Другой аспект в соответствии с изобретением охватывает соединения согласно изобретению для применения для приготовления лекарственного средства для лечения состояния или заболевания, заболевания, выбранного из группы состояний или заболеваний, как изложено выше в этом разделе под заголовком "Способ лечения".

#### **Фармацевтическая композиция**

Подходящие препараты для введения соединений согласно изобретению будут понятными для квалифицированных специалистов в данной области техники и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, пастилки, лепешки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, препараты для инъекций, ингаляционные препараты и порошки и др. Содержание фармацевтически активного(ых) соединения (й) должно быть в пределах от 0,05 до 90 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 50 мас.% состава в целом.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания активного вещества с известными наполнителями, например инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция, лактоза/моногидрат лактозы, или микрокристаллическая целлюлоза; разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, альгиновая кислота или кроскармеллоза натрия; связующими, такими как крахмал или желатин; смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк; и/или агентами, задерживающими высвобождение, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

Термин "активное вещество" обозначает одно или несколько соединений формы I, формы II или формы III. В случае одной из вышеуказанных комбинаций с одним или несколькими другими активными

веществами термин "активное вещество" также может включать дополнительные активные вещества. Стандартные процедуры следует принимать во внимание для приготовления любого из фармацевтических составов, указанных в настоящей заявке.

Покрытые таблетки могут быть приготовлены соответственно путем покрытия ядер, приготовленных аналогично таблеткам, веществами, которые обычно используют для покрытия таблеток, например, коллидон или шеллак, гуммиарабик, тальк, диоксид титана или сахар. Для достижения замедленного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из многих слоев. Подобным образом, покрытие таблеток может состоять из многих или слоев для достижения замедленного высвобождения, возможно, используя наполнители, упомянутые выше для таблетки.

Для перорального введения таблетки также могут содержать, кроме вышеуказанных носителей, вспомогательные вещества, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат, совместно с различными вспомогательными веществами, такими как крахмал, предпочтительно, картофельный крахмал, желатин и другие. Кроме того, для процесса таблетирования также можно использовать смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В случае водных суспензий активные вещества можно комбинировать с различными усилителями вкуса или красителями, дополнительно к наполнителям, указанным выше.

Активные ингредиенты /вещества или активные компоненты подходяще могут вводиться в жидкой форме либо в липофильной или гидрофильной системе-носителе, либо в виде раствора или суспензии, смешанной с единичным носителем-наполнителем или смешанной с комплексной средой-носителей, состоящей из нескольких компонентов. Инкапсулирование таких жидких составов в капсулы, либо мягкие (желатиновые) или твердые (желатин) капсулы потенциально предоставляет очень подходящий путь введения таких фармакологически активных веществ.

Сиропы или эликсиры, содержащие активное вещество в соответствии с изобретением дополнительно могут содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар и усилитель аромата, например, ароматизатор, такой как ванилин или апельсиновый экстракт. Также они могут содержать адьюванты или загустители суспензии, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, смачивающие вещества, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как п-гидроксibenзоаты.

Капсулы, содержащие активное вещество в соответствии с изобретением, могут быть приготовлены, например, путем смешивания активного вещества с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, упаковывания их в желатиновые капсулы.

Наполнители, которые можно использовать, включают, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, природные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, высокодиспергированная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные щелоки, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Дозировка для перорального введения для людей составляет 0,5-1000 мг на введение с одним или несколькими введениями в сутки.

Однако иногда может возникать необходимость отклонения от указанного количества, в зависимости от веса тела, пути введения, индивидуальной реакции на активное вещество, характера его рецептуры и времени или интервала введения активного вещества. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно применения количества, которое меньше минимальной дозы, указанной выше, в то время как в других случаях может быть превышен верхний предел. При введении большего количества может быть рекомендовано разделение его на несколько меньших доз, распределяемых в течение дня.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей форму I, форму II, форму III, или смесь по меньшей мере двух из формы I, формы II, и формы III, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей форму I соединения I и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей форму II соединения I и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей форму III соединения I и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере две из формы I, формы II, и формы III соединения I и фармацевтически приемлемый наполнитель.

Дальнейшие дополнительные примеры фармацевтических дозированных форм иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его объем.

<u>Твердые желатиновые капсулы</u>		<u>Состав суппозитория</u>	
активное вещество	150,0 мг	активное вещество	150,0 мг
лактоза	87,0 мг	полиэтиленгликоль 1500	550,0 мг
кукурузный крахмал (безводный)	80,0 мг	полиэтиленгликоль 6000	460,0 мг
стеарат магния	3,0 мг	полиоксиэтилен сорбитан моностеарат	840,0 мг
	320,0 мг		2000,0 мг
<b>Таблетки</b>			
активное вещество		100,0 мг	150,0 мг
лактоза		80,0 мг	89,0 мг
кукурузный крахмал		34,0 мг	40,0 мг
поливинилпирролидон		4,0 мг	10,0 мг
стеарат магния		2,0 мг	1,0 мг
		220,0 мг	290,0 мг

### **Комбинированная терапия/Комбинация с другими активными веществами**

Вышеуказанные полиморфы форма I, форма II или форма III также могут вводиться совместно с другим активным соединением. Изобретение также относится к фармацевтическому препарату, который обеспечивает такую комбинацию активных компонентов, где одним из которых является твердая форма соединения I в соответствии с изобретением.

Такие комбинации могут представлять собой комбинации с фиксированными дозами (активные компоненты, которые комбинируют, находятся в одном и том же фармацевтическом препарате) или комбинации со свободными дозами (активные компоненты находятся отдельных фармацевтических препаратах).

Таким образом, дальнейший аспект настоящего изобретения представляет собой комбинацию соединения согласно изобретению, с другим активным соединением, например, выбранным из группы, включающей нейролептики, такие как галоперидол, клозапин, рисперидон, кветиапин, ариприпразол, азепаин и оланзапин; антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и сопряженные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина; нормотимики, такие как вальпроат лития и ламотриджин; ингибиторы бета-секретазы; ингибиторы гамма-секретазы; модуляторы гамма-секретазы; ингибиторы амилоидной агрегации, такие как, например, сцилло-инозитол; прямые или опосредованно действующие нейрозащитные и/или модифицирующие заболевание вещества; антиоксиданты, такие как, например, витамин E, гинкго билоба или гинкголид; противовоспалительные вещества, такие как, например, Cox ингибиторы, НПВС, дополнительно или исключительно имеющие A $\beta$  (Абета) снижающие свойства; ингибиторы HMG-CoA редуктазы, такие как статины; ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил, ривастигмин, такрин, галантамин; NMDA рецептор антагонисты, такие как, например, мемантин; AMPA рецептор агонисты; AMPA рецептор позитивных модуляторы, AMPк-ны, ингибиторы переносчика глицина 1; ингибиторы обратного захвата моноаминового рецептора; вещества, модулирующие концентрацию или высвобождение нейромедиаторов; вещества, индуцирующие секрецию гормона роста, такие как ибутаморен мезилат и капроморелин; антагонисты или обратные агонисты CB-1 рецептора; антибиотики, такие как миноциклин или рифампицин; ингибиторы PDE1, PDE2, PDE4, PDE5, PDE9 или PDE10, обратные агонисты GABA $\alpha$  рецептора; обратные агонисты GABA $\alpha$  альфа5 рецептора; антагонисты GABA $\alpha$  рецептора; агонисты или частичные агонисты или позитивные модуляторы никотинового рецептора; агонисты или частичные агонисты или позитивные модуляторы  $\alpha$ 7 никотинового рецептора; агонисты или частичные агонисты или позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha$ 7 никотинового рецептора; антагонисты гистаминового рецептора H3; агонисты или частичные агонисты 5-HT4 рецептора; антагонисты 5-HT6 рецептора; антагонисты  $\alpha$ 2-адренорецептора, антагонисты кальция; агонисты или частичные агонисты или позитивных модуляторы мускаринового рецептора M1; антагонисты мускаринового рецептора M2; антагонисты мускаринового рецептора M4; позитивные аллостерические модуляторы мускаринового рецептора M4; позитивные аллостерические модуляторы метаботропного рецептора глутамата 5; антагонисты метаботропного рецептора глутамата 2; агонисты метаботропного рецептора глутамата 2/3; позитивные аллостерические модуляторы метаботропного рецептора глутамата 2 и другие вещества, которые модулируют рецепторы или ферменты таким образом, что они повышают эффективность и/или безопасность активных соединений в соответствии с изобретением и/или снижают нежелательные побочные эффекты.

Соединения согласно изобретению также могут применяться в комбинации с иммунотерапиями, такими как, например, активные иммунизации с применением A $\beta$  или их частей, или пассивные иммунизации с гуманизированными анти-A $\beta$  антителами или фрагментами антител для лечения вышеуказанных заболеваний и состояний.

Соединения согласно изобретению также могут комбинироваться нейролептиками, такими как галоперидол, флупентиксол, флуспирин, хлорпротиксен, протипендил, левомепромазин, клозапин, олан-

запин, кветиапин, рисперидон, палиперидон, амисульприд, zipрасидон, арипипразол, сульпирид, зоте-пин, сертиндол, флуфеназин, перфеназин, перазин, промазин, хлорпромазин, левомепромазин, бенпери-дол, бромперидол, пимозид, мельперон, пипамперон, илоперидон, азенапин, пероспирон, блонансерин и луразидон.

Соединения согласно изобретению также могут комбинироваться с антидепрессантами, такими как амитриптилин имипрамин гидрохлорид (TOFRANIL), имипрамин малеат (SURMONTIL), лофепрамин, дезипрамин (NORPRAMIN), доксефин (SINEQUAN, ZONALON), тримипрамин (SURMONTIL).

Или соединения согласно изобретению также могут комбинироваться с ингибиторами обратного захвата серотонина (5-HT), такими как алапроклат, циталопрам (CELEXA, CIPRAMIL) эсциталопрам (LEXAPRO, CIPRALEX), кломипрамин (ANAFRANIL), дулоксетин (CYMBALTA), фемоксетин (MALEXIL), фенфлурамин (PONDIMIN), норфенфлурамин, флуоксетин (PROZAC), флувоксамин (LU-VOX), индалпин, милнаципран (IXEL), пароксетин (PAXIL, SEROXAT), сертралин (ZOLOFT, LUSTRAL), тразодон (DESYREL, MOLIPAXIN), венлафаксин (EFFEXOR), зимелидин (NORMUD, ZELMID), бицифадин, дезвенлафаксин (PRISTIQ), бразофенсеме и тезофензин.

Комбинации в соответствии с настоящим изобретением могут обеспечиваться в одной и той же са-мой дозированной форме, то есть в форме комбинированного препарата, например, два компонента мо-гут быть инкорпорированы в одну таблетку, например, в различные слои указанной таблетки.

Дозировка или вводимые формы не ограничиваются; в объеме настоящего изобретению, можно ис-пользовать любую подходящую дозированную форму. Иллюстративно, дозированные формы могут быть выбраны из твердых препаратов, таких как пластыри, таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, драже, по-рошки, пастилки, суппозитории, жидкие препараты, такие как растворы, суспензии, эмульсии, капли, сиропы, эликсиры, или газообразные препараты, такие как аэрозоли, спреи и другие.

Дозированные формы благоприятно приготавливаются в виде дозированных единиц, каждая дозиро-ванная единица адаптирована для доставки единичной дозы каждого активного компонента, который в ней присутствует. В зависимости от пути введения и дозированной формы, компоненты выбирают соот-ветствующим образом.

Дозировка для вышеуказанных партнеров комбинации может составлять целесообразно от 1/5 нор-мально рекомендованной самой низкой дозы вплоть до 1/1 нормально рекомендованной дозы.

Дозированные формы вводят пациенту, например, 1, 2, 3 или 4 раза в сутки, в зависимости от при-роды препарата. В случае препаратов с замедленным или пролонгированным высвобождением или дру-гих фармацевтических препаратов, аналогичное может применяться другим образом (например, один раз в неделю или в месяц и т.д.). Является предпочтительным, когда активные соединения согласно изобре-тению вводят либо три или меньше раз, более предпочтительно один или два раза в сутки.

### Примеры

#### Пример 1. Приготовление аморфного соединения 1

Аморфную форму соединения 1 ("аморфное соединение 1") приготавливали, как описано в примере 50 Заявки WO 2013017657. Хиральное разделение диастереоизомерной смеси (приготовленной в соот-ветствии с примером 49 заявки WO 2013017657) осуществляли, как описано в примере 49, за исключени-ем того, что скорость потока составляла 12 мл/мин вместо 15 мл/мин. Растворители удаляли из получен-ного элюента при пониженном давлении, получая аморфное соединение 1 в виде твердого вещества. По-лученная типичная XRPD картина образца аморфного соединения 1 представлена на фиг. 1.

#### Пример 2. Приготовление смеси формы I и формы II соединения 1

В реактор загружали аморфную форму соединения 1 (20 г) и 2-пропанол (75 мл) и его содержимое нагревали до 70°C. Полученный раствор обрабатывали водой (111 мл), при этом поддерживали темпера-туру бани не меньше чем 50°C. После этого содержимое реактора охлаждали до 20°C в течение 1,5 ч. Твердые компоненты собирали путем фильтрации, промывали водой, и высушивали при пониженном давлении при 40°C, получая смесь формы I и формы II соединения 1 (15,4 г, 77% выход) на основе ре-зультатов методов характеристики, как описано в настоящей заявке и имеющей молярное соотношение 61:39 (форма I: Форма II), как определено с помощью рамановской спектроскопии.

#### Пример 3А. Приготовление формы I соединения 1

Аморфное соединение 1 (50 мг) обрабатывали с 4 мл трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ) и полу-ченную взвесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Приблизительно 2 мл растворителя удаляли при пониженном давлении. После этого смесь фильтровали и твердые вещества высушивали в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу при 40°C, получая форму I соединения 1.

Форма I соединения 1 также может быть приготовлена в соответствии с процедурой, описанной только что выше, используя воду вместо ТВМЕ.

#### Пример 3В. Приготовление формы I соединения 1

Смесь формы I и формы II соединения 1 (14 г, 0,029 моль) растворяли в 2-пропанол (140 мл) и на-гревали до 50-55°C. Полученному раствору представляли возможность охладиться до комнатной тем-пературы, после этого обрабатывали водой (500 мл), при этом интенсивно перемешивали. Затем переме-шивание останавливали и содержимое реактора оставляли отстаиваться без перемешивания в течение по меньшей мере 30 мин. Затем полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали во-

дой и затем гептаном и высушивали на воздухе в течение 2 ч, получая 14,6 г формы I соединения 1.

Пример 4А.

Приготовление формы II соединения 1: Реактор загружали смесью формы I и формы II соединения 1 (37 г, 0,072 моль) и 140 мл изопропанола, и содержимое реактора нагревали до приблизительно 70°C. Полученный раствор фильтровали в вакууме (воронка Бюхнера, оборудованная фильтрованной бумагой) и фильтрат охлаждали до приблизительно 55°C. После этого раствор обрабатывали водой (111 мл) и затравливали с помощью 0,74 г формы I соединения 1, при этом интенсивно перемешивали при 55°C по меньшей мере в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество воды (95,14 г) к перемешиваемой смеси в течение по меньшей мере 6 ч, перемешивание останавливали, и содержимое реактора охлаждали до 20°C в течение по меньшей мере 4 ч. После этого полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой и затем гептаном и высушивали на воздухе, получая форма II соединения 1.

Сходный результат получали, если затравливание осуществляли с применением формы II, или смеси для формы I и формы II.

Пример 4В. Приготовление формы II соединения 1

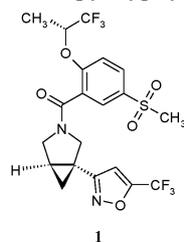
В реактор загружали смесь формы I и формы II соединения 1 (100 г, 0,195 моль), изопропанол (500 мл) и воду (100 мл). Содержимое реактора нагревали при перемешивании до 55-60°C и полученный раствор фильтровали в вакууме (воронка Бюхнера, оборудованная фильтрованной бумагой) при 55-60°C. Перемешанный фильтрат нагревали до 68-70°C, обрабатывали с 600 мл воды, при этом температуру поддерживали при 68-70°C и охлаждали до 62-66°C в течение 30 мин. Раствор затравливали с помощью затравочной взвеси формы II соединения 1 (2 г) в смесь 20 г воды и 4 г изопропилового спирта, выдержанного при 62-66°C в течение 0,5 ч, и охлаждали до 55°C в течение 2-3 ч. Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч, охлаждали до 20°C в течение 4-6 ч и фильтровали. Твердые вещества промывали водой (200 мл) и высушивали при 50-70°C по меньшей мере в течение 8 ч, получая форму II соединения 1.

Пример 5. Приготовление формы III соединения 1

В реактор загружали форму II соединения 1 (20 г, 39 ммоль) и метанол (200 мл) и содержимое реактора нагревали до 50-55°C. После этого содержимое реактора концентрировали при пониженном давлении и при 40-45°C приблизительно до 80 мл, охлаждали до комнатной температуре в течение по меньшей мере 1 ч и перемешивали дополнительно в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали гептаном и высушивали при пониженном давлении при 50°C в течение 10 ч, получая 19,46 г формы III соединения 1.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма I соединения 1, имеющая структурную формулу



где форма I соединения 1 характеризуется пиками:

по меньшей мере три XRPD пика при 2 $\theta$  углах, выбранных из 4,6°, 10,0°, 16,7°, 18,0°, 19,0°, 20,0° и 22,7°; или

по меньшей мере три пика <sup>13</sup>C ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 131,5 част. на млн, 127,2 част. на млн, 28,7 част. на млн и 25,7 част. на млн; или

по меньшей мере три пика <sup>19</sup>F ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из -64,3, -64,8, -65,9, -66,8, -78,0, -78,5, -79,3 и -80,0 част. на млн.

2. Твердая форма I соединения 1 по п.1, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя XRPD пиками при 2 $\theta$  углах, выбранных из 4,6°, 10,0°, 16,7°, 18,0°, 19,0°, 20,0° и 22,7°.

3. Твердая форма I соединения 1 по п.1 или 2, характеризующаяся по меньшей мере пятью XRPD пиками при 2 $\theta$  углах, выбранных из 4,6°, 10,0°, 16,7°, 18,0°, 19,0°, 20,0° и 22,7°.

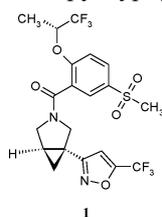
4. Твердая форма I соединения 1 по одному из пп.1-3, характеризующаяся следующими XRPD пиками при 2 $\theta$  углах: 4,6°, 10,0°, 16,7°, 18,0°, 19,0°, 20,0° и 22,7°.

5. Твердая форма I соединения 1 по одному из пп.1-4, характеризующаяся следующими пиками <sup>13</sup>C ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах: 131,5 част. на млн, 127,2 част. на млн, 28,7 част. на млн и 25,7 част. на млн.

6. Твердая форма I соединения 1 по одному из пп.1-5, характеризующаяся следующими пиками <sup>19</sup>F ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах: -64,3, -64,8, -65,9, -66,8, -78,0,

-78,5, -79,3 и -80,0 част. на млн.

7. Твердая форма II соединения 1, имеющая структурную формулу



1

где форма II характеризуется

XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранными из  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ ; или

химическими сдвигами  $^{13}\text{C}$  ЯМР твердого тела, выбранными из 130,1 част. на млн, 46,6 част. на млн и 25,0 част. на млн; или

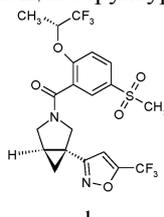
по меньшей мере тремя пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из  $-64,0$ ,  $-65,6$ ,  $-66,6$ ,  $-78,2$  и  $-79,1$  част. на млн.

8. Твердая форма II соединения 1 по п.7, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ .

9. Твердая форма II соединения 1 по п.7 или 8, характеризующаяся следующими XRPD пиками при  $2\Theta$  углах  $4,1^\circ$ ,  $4,6^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $16,7^\circ$  и  $18,0^\circ$ .

10. Твердая форма II соединения 1 по одному из пп.7-9, характеризующаяся следующими пиками  $^{19}\text{F}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах:  $-64,0$ ,  $-65,6$ ,  $-66,6$ ,  $-78,2$  и  $-79,1$  част. на млн.

11. Твердая форма III соединения 1, имеющая структурную формулу



1

где форма III соединения 1 характеризуется пиками:

по меньшей мере три XRPD пика при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ ; или

по меньшей мере три пика  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

12. Твердая форма III соединения 1 по п.11, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя XRPD пиками при  $2\Theta$  углах, выбранных из  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ .

13. Твердая форма III соединения 1 по п.11 или 12, характеризующаяся следующими XRPD пиками при  $2\Theta$  углах:  $4,8^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $13,9^\circ$  и  $24,6^\circ$ .

14. Твердая форма III соединения 1 по одному из пп.11-13, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах, выбранных из 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

15. Твердая форма III соединения 1 по одному из пп.11-14, характеризующаяся следующими пиками  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса твердого тела при химических сдвигах: 156,6 част. на млн, 134,2 част. на млн, 46,0 част. на млн, 25,5 част. на млн и 14,3 част. на млн.

16. Способ приготовления твердой формы I в соответствии с Соединением 1 по п.1, включающий:

(а) нагревание соединения 1 и трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ) или воды, получая взвесь;

(б) охлаждение взвеси со стадии (а) и

(в) сбор полученных твердых веществ в виде формы I соединения 1.

17. Способ по п.16, где аморфную форму соединения 1 используют на стадии (а).

18. Способ приготовления формы II соединения 1 по п.7, включающий:

(а) нагревание смеси соединения 1 и 2-пропанола до  $70^\circ\text{C}$ , получая раствор;

(б) фильтрование раствора со стадии (а);

(в) охлаждение фильтрата со стадии (б) до  $55^\circ\text{C}$ ;

(г) обработка охлажденного раствора со стадии (в) водой;

(д) охлаждение смеси, обработанной водой, со стадии (г) до  $20^\circ\text{C}$  и

(е) сбор полученных твердых веществ в виде формы II соединения 1.

19. Способ по п.18, дополнительно включающий:

(г1) затравливание раствора, обработанного водой, со стадии (г);

(г2) смешивание затравленного раствора при  $55^\circ\text{C}$  и

(г3) обработка затравленного раствора водой перед охлаждением до  $20^\circ\text{C}$ .

20. Способ по п.18 или 19, где аморфную форму соединения 1 или смесь формы I и формы II соединения 1 используют на стадии (а).

21. Способ приготовления твердой формы III соединения 1 по п.11, включающий:

(а) нагревание смеси соединения 1 (форма II) и метанола до 50-55°C, получая раствор;

(б) концентрирование раствора со стадии (а) при 40-45°C;

(в) охлаждение концентрированного раствора со стадии (б) до 25°C и

(г) сбор полученных твердых веществ в виде формы III соединения 1.

22. Способ по п.21, где аморфную форму соединения 1 используют на стадии (а).

23. Фармацевтическая композиция, включающая твердую форму соединения по одному из пп.1-15, необязательно совместно с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

24. Способ применения твердой формы соединения 1 по одному из пп.1-15 или фармацевтической композиции по п.23 для лечения и/или предотвращения неврологического или психического расстройства.

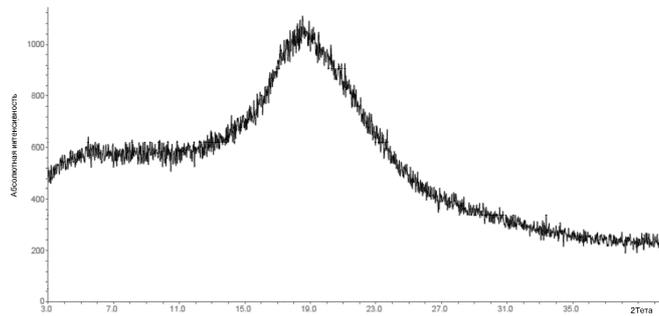
25. Способ по п.24, где неврологическое или психическое расстройство выбирают из позитивных и негативных симптомов шизофрении, нарушения когнитивных функций, связанных с шизофренией и болезнью Альцгеймера.

26. Применение твердой формы соединения по одному из пп.1-15 или фармацевтической композиции по п.23 для предотвращения и/или лечения неврологического или психического расстройства.

27. Применение по п.26, где неврологическое или психическое расстройство выбирают из позитивных и негативных симптомов шизофрении, нарушения когнитивных функций, связанных с шизофренией и болезнью Альцгеймера.

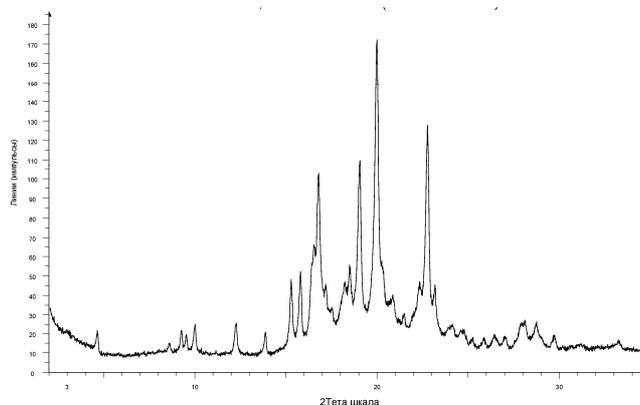
28. Применение твердой формы соединения по одному из пп.1-15 или фармацевтической композиции по п.23 для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения неврологического или психического расстройства.

29. Применение по п.28, где неврологическое или психическое расстройство выбирают из позитивных и негативных симптомов шизофрении, нарушения когнитивных функций, связанных с шизофренией и болезнью Альцгеймера.



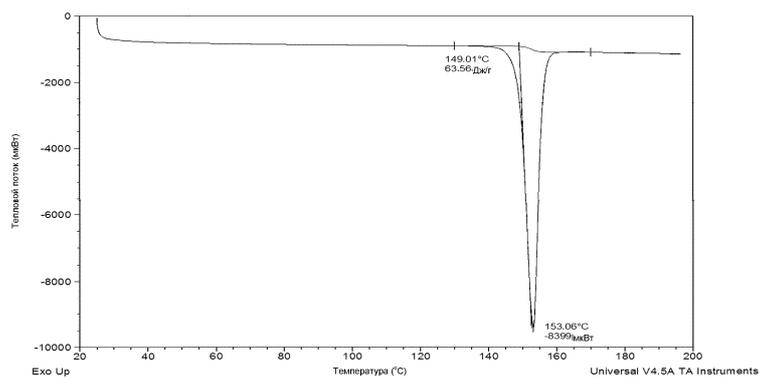
2-Тета шкала

Фиг. 1

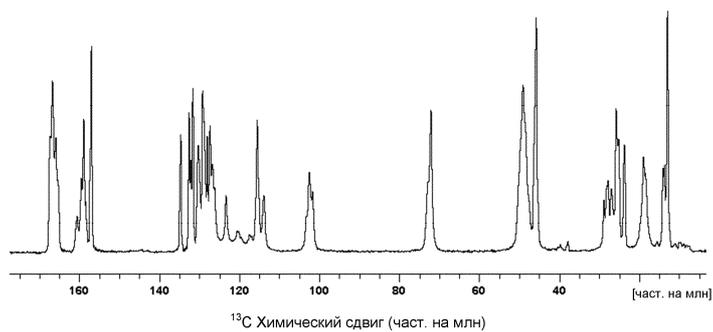


Фиг. 2

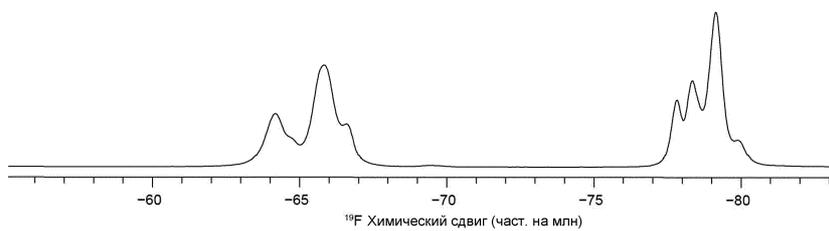
045384



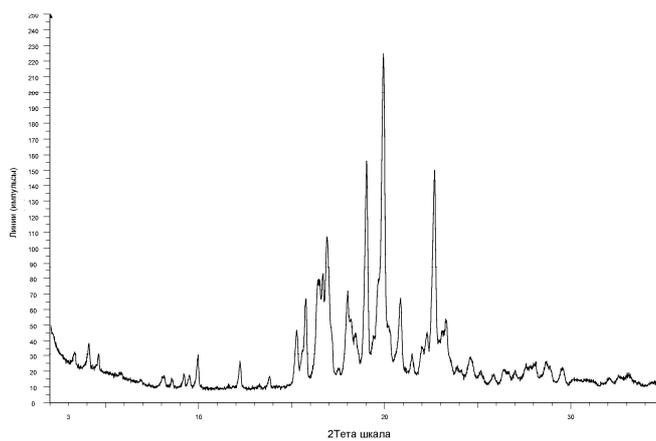
Фиг. 3



Фиг. 4а

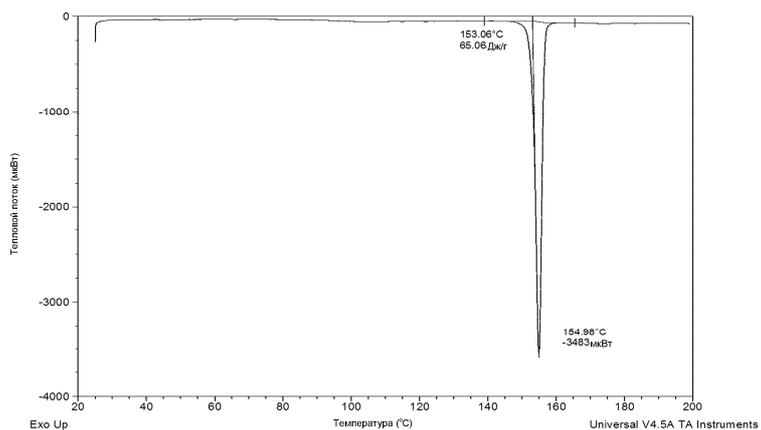


Фиг. 4б

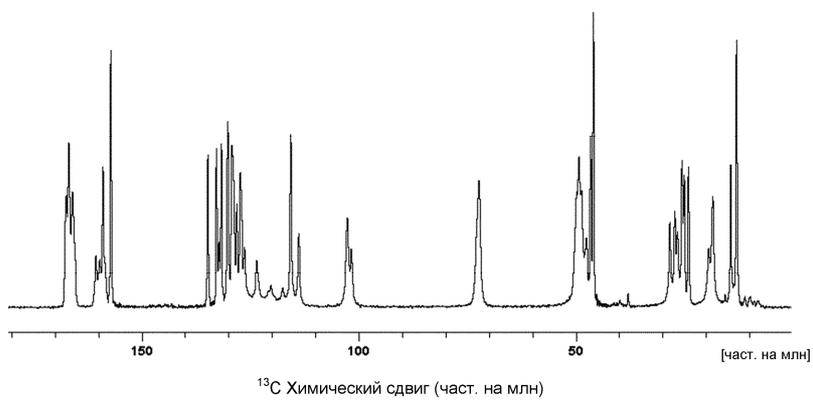


Фиг. 5

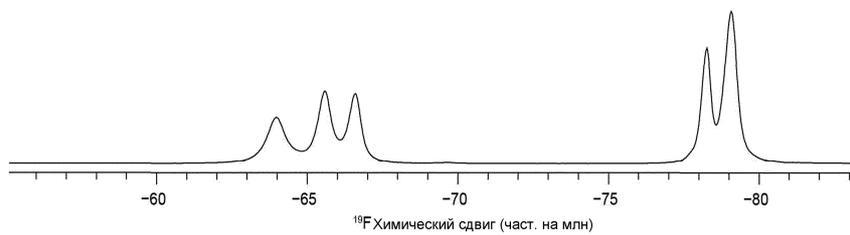
045384



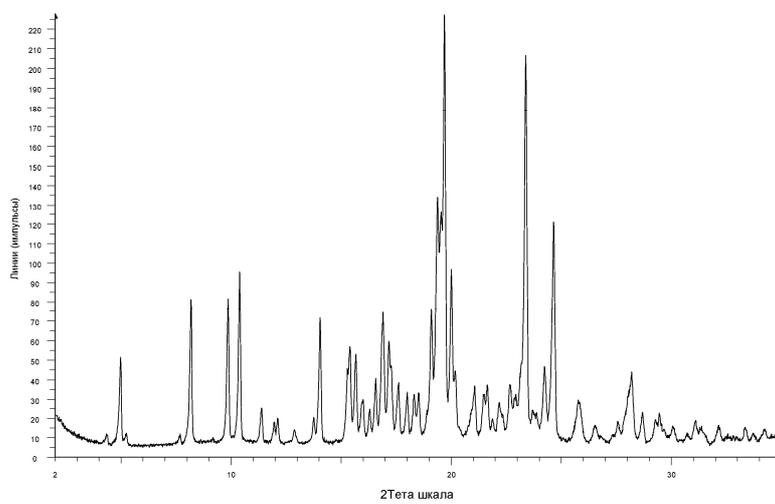
Фиг. 6



Фиг. 7а

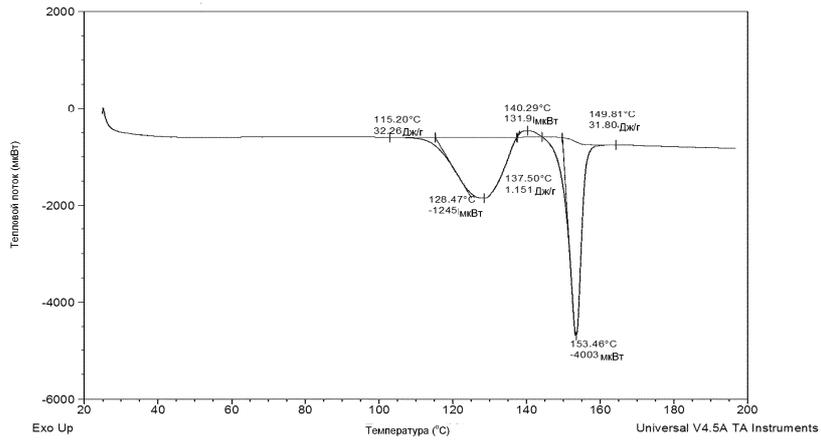


Фиг. 7b

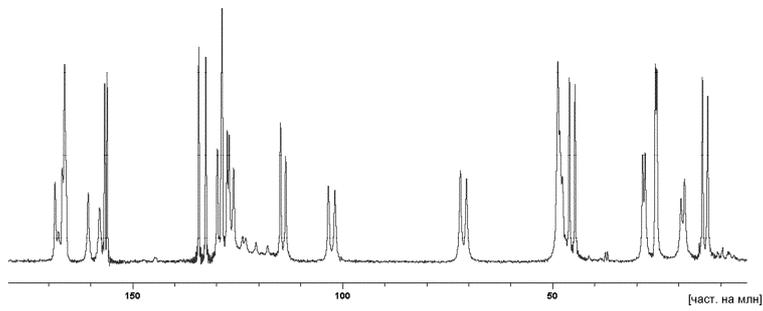


Фиг. 8

045384

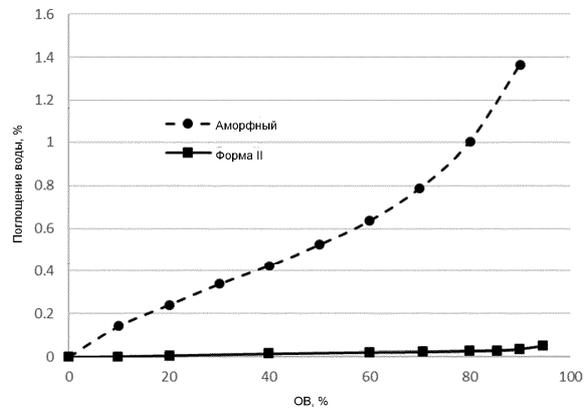


Фиг. 9

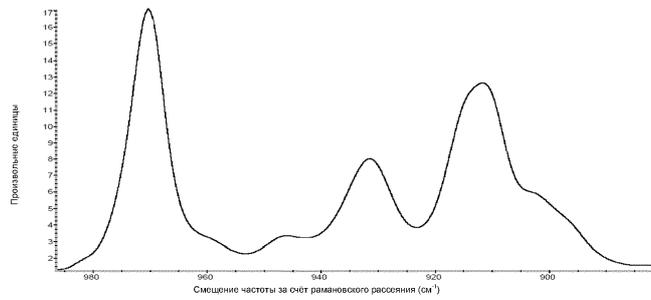


Фиг. 10

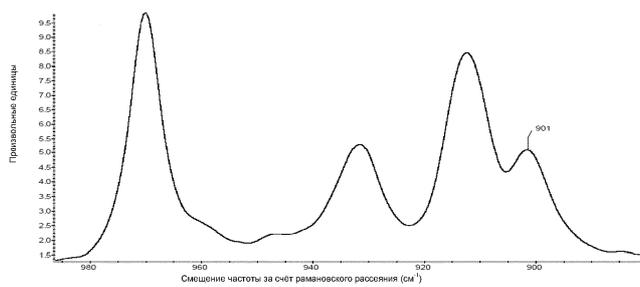
Изотерма водопоглощения при 25°C



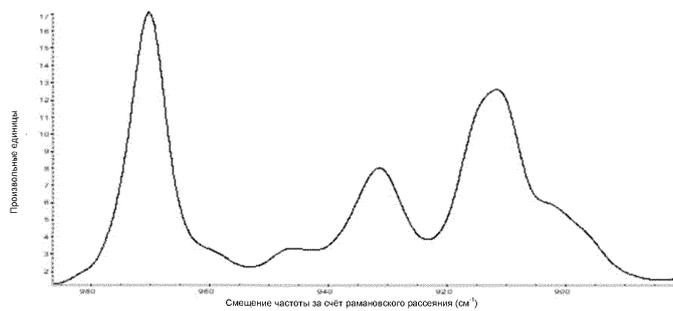
Фиг. 11



Фиг. 12a



Фиг. 12b



Фиг. 12c

