(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390286 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.05

(22) Дата подачи заявки
2021.07.09

(51) Int. Cl. ***C07D 487/14*** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФЫ АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА α5 $GABA_A$ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНОГО НАРУШЕНИЯ

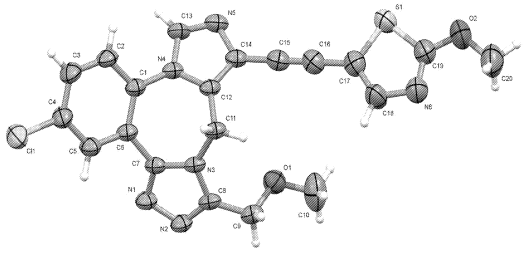
(31) **63/050,642**
(32) **2020.07.10**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/041179**
(87) **WO 2022/011314 2022.01.13**

(71) Заявитель:
ЭЙДЖИНБАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Гандла Дипа, Грегг Брайан, Хегде Вишнумуртхи, Пэрент Стефан Д., Хьюстон Трейвис Ли (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предлагаются кристаллические формы агониста рецептора α5 $GABA_A$, фармацевтические композиции и комбинации, включающие эти кристаллические формы, их применение в способах лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушениями центральной нервной системы (CNS), когнитивного нарушения, ассоциируемого с раком головного мозга, самого по себе рака головного мозга или психотического расстройства при болезни Паркинсона, и способы получения кристаллических форм.



202390286 A1

202390286 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577076EA/061

ПОЛИМОРФЫ АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА α5 $GABA_A$ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНОГО НАРУШЕНИЯ

ЗАЯВЛЕНИЕ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКЕ

[0001] Это изобретение было создано при государственной поддержке в форме гранта № UH3NS101856, предоставленного Национальным институтом здравоохранения (NIH) и, в частности, его подразделением Национальным институтом по проблемам старения (NIA), агентством правительства Соединенных Штатов. Правительство Соединенных Штатов имеет определенные права на это изобретение.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0002] В этой заявке испрашивается преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 63/050642, зарегистрированной 10 июля 2020 года, полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] Это изобретение относится к кристаллическим формам, то есть полиморфам агониста α5 рецептора $GABA_A$, фармацевтическим композициях и комбинациям, включающим эти кристаллические формы, и к их применению в способах лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушениями центральной нервной системы (CNS), когнитивного нарушения, ассоциируемого с раком головного мозга, рака головного мозга как такового или психотического расстройства при болезни Паркинсона.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

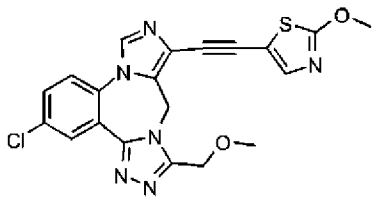
[0004] Когнитивная способность может снижаться в следствие нормального процесса старения или в следствие нарушения центральной нервной системы. Например, значительная часть пожилых людей подвержено снижению когнитивной способности, которое превосходит то снижение, которое является обычным при нормальном старении. Такая возрастная потеря когнитивной функции характеризуется клинически прогрессирующей потерей памяти, познавательной способности, способности к логическому мышлению и суждению. Возрастное умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD) или аналогичные клинические группы заболеваний входят в число заболеваний, относящихся к такой возрастной потере когнитивной функции. По некоторым оценкам, только в США насчитывается более 16 миллионов человек с возрастным нарушением памяти (Barker et al., 1995), а возрастное умеренное когнитивное нарушение, согласно оценкам, обнаруживается у 5,5-7 миллионов человек в возрасте старше 65 лет в США (Plassman et al., 2008).

[0005] Когнитивное нарушение также ассоциируют с другими нарушениями центральной нервной системы (CNS), такими как деменция, болезнь Альцгеймера (AD), предшествующий период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство (в частности, маниакальное

состояние), амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с проведением противораковой терапии, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркомания.

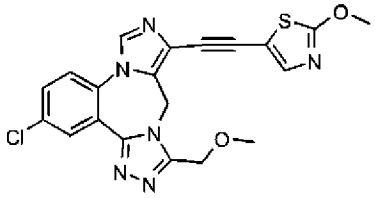
[0006] Поэтому, существует необходимость в эффективном лечении когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушениями центральной нервной системы (CNS), включающих, но этим не ограничивая, нарушения, связанные со старением, и такие нарушения CNS включают, например, возрастное когнитивное нарушение, возрастное умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое возрастное умеренное когнитивное нарушение, возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), предшествующий период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, биполярное расстройство (например, маниакальное состояние), амиотрофический боковой склероз, когнитивное нарушение, связанное с проведением противораковой терапии, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (PD), аутизм, компульсивное поведение и наркоманию, а также другие нарушения центральной нервной системы (CNS), ассоциируемые с когнитивным нарушением.

[0007] Кроме того, существует необходимость в лечении когнитивного нарушения, ассоциируемого с раком головного мозга, или в лечении рака головного мозга как такового у субъекта, нуждающегося в этом. Кроме того, существует необходимость в лечении психотического расстройства при болезни Паркинсона у субъекта, нуждающегося в этом.

[0008] В исследованиях было показано, что применение агонистов α5 рецептора $GABA_A$ позволяет достигать положительного эффекта при лечении когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушениями центральной нервной системы (CNS), когнитивного нарушения, ассоциируемого с раком головного мозга, рака головного мозга или психотического расстройства при болезни Паркинсона. Смотрите, например, патентные документы WO 2015/095783, WO 2016/205739, WO 2018/130869, WO 2018/130868, WO 2019/246300 и U.S. 62/950886. Кроме того, было обнаружено, что соединение, имеющее структуру  , обозначаемое в изобретении как соединение 1, является конкретным примером агониста рецептора $GABA_A$ α5, который, например, улучшает когнитивную деятельность у субъектов с когнитивным нарушением. Был описан метод синтеза соединения 1 (смотрите патентный

документ WO 2019/246300). Однако, до настоящего времени не было известно, что соединение 1 существует в каких-либо полиморфных формах.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В настоящем изобретении предлагаются кристаллические формы соединения 1, имеющего структуру  . В некоторых вариантах осуществления, кристаллические формы представляют собой соли, сольваты или гидраты. В изобретении также предлагаются фармацевтические композиции, включающие кристаллические формы соединения 1. В изобретении также предлагаются способы получения кристаллических форм соединения 1, а также способы их применения при лечении когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушением центральной нервной системы (CNS) или раком головного мозга, при лечении рака головного мозга или при лечении психотического расстройства при болезни Паркинсона.

[0010] В одном аспекте, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения 1, где кристаллическая форма представляет собой форму A.

[0011] В еще одном аспекте, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения 1, где кристаллическая форма представляет собой форму B.

[0012] В еще одном аспекте, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения 1, где кристаллическая форма представляет собой форму C.

[0013] В еще одном аспекте, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения 1, где кристаллическая форма представляет собой форму E.

[0014] В еще одном аспекте, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения 1, где кристаллическая форма представляет собой форму F.

[0015] В одном аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей кристаллическую форму соединения 1.

[0016] В еще одном аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей:

a. первую фармацевтическую композицию, включающую описанную в изобретении кристаллическую форму соединения 1; и

b. одну или более фармацевтических композиций, включающих одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из антипсихотического средства, мемантина, ингибитора SV2A и ингибитора ацетилхолинэстеразы (AChEI), или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или пролекарство любого из упомянутых выше терапевтических средств.

[0017] В еще одном аспекте изобретения, предлагается способ лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушением центральной нервной системы (CNS) у субъекта, нуждающегося в лечении указанного когнитивного нарушения или с повышенным риском возникновения указанного когнитивного нарушения, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы соединения 1 по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, нарушение центральной нервной системы (CNS) с когнитивным нарушением включает, без ограничения, возрастное когнитивное нарушение, в том числе возрастное умеренное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), предшествующий период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с проведением противораковой терапии, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркоманию.

[0018] В еще одном аспекте изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы соединения 1 по изобретению. В конкретных вариантах изобретения, кристаллическую форму соединения 1 по изобретению вводят через каждые 12 или 24 часа.

[0019] В еще одном аспекте изобретения, предлагается способ лечения различных типов рака головного мозга (в том числе опухолей головного мозга, например, медуллобластом) у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы соединения 1 по изобретению.

[0020] В еще одном аспекте изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта, страдающего от различных типов рака головного мозга (в том числе опухолей головного мозга, например, медуллобластом), где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы соединения по изобретению. В конкретных вариантах изобретения, кристаллическую форму соединения по изобретению вводят через каждые 12 или 24 часа.

[0021] В еще одном аспекте изобретения, предлагается способ лечения психотического расстройства при болезни Паркинсона у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы соединения по изобретению. В конкретных вариантах

осуществления, кристаллическую форму соединения по изобретению вводят через каждые 12 или 24 часа.

[0022] В некоторых вариантах осуществления, кристаллические формы соединений по настоящему изобретению и фармацевтические комбинации и композиции, включающие эти кристаллические формы, применяют в качестве лекарственного препарата или в производстве лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления, кристаллические формы соединений и фармацевтические комбинации и композиции, включающие эти кристаллические формы, применяют в качестве лекарственного препарата или в производстве лекарственного препарата для лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушением центральной нервной системы (CNS), у субъекта, нуждающегося в лечении указанного когнитивного нарушения или с повышенным риском возникновения указанного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления, нарушение центральной нервной системы (CNS) с когнитивным нарушением включает, без ограничения, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), предшествующий период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с проведением противораковой терапии, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркоманию. В некоторых вариантах осуществления, соединения, композиции и комбинации по настоящему изобретению применяют в качестве лекарственного препарата при лечении различных типов рака головного мозга (в том числе опухолей мозга, например, медуллобластом). В некоторых вариантах осуществления, кристаллическую форму соединений, композиций и комбинаций по настоящему изобретению применяют в качестве лекарственного препарата или в производстве лекарственного препарата для лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с различными типами рака головного мозга (в том числе с опухолями головного мозга, например, медуллобластомами). В некоторых вариантах осуществления, кристаллическую форму соединений, композиций и комбинаций по настоящему изобретению применяют в качестве лекарственного препарата при лечении психотического расстройства при болезни Паркинсона.

[0023] В еще одном аспекте изобретения, предлагается способ получения безводной кристаллической формы, формы А, соединения 1, где способ включает:

a. растворение соединения в дихлорметане;

b. испарение дихлорметана с получением осадка; и

c. извлечение осадка с получением безводной кристаллической формы А соединения.

[0024] В еще одном аспекте, предлагается способ получения безводной кристаллической формы, формы A, соединения 1, где способ включает:

a. растворение соединения в первом растворителе с получением раствора при первой температуре;

b. добавление второго растворителя к раствору с образованием смеси;

c. необязательно охлаждение смеси до второй температуры; и

d. извлечение образовавшегося осадка с получением безводной кристаллической формы, формы A, соединения.

[0025] В еще одном аспекте, предлагается способ получения метанолатной кристаллической формы, формы C, соединения 1, где способ включает:

a. смешивание соединения в метаноле с образованием смеси;

b. перемешивание смеси в течение некоторого периода времени;

c. необязательно испарение метанола из смеси; и

d. извлечение осадка с получением метанолатной кристаллической формы, формы C, соединения.

[0026] В еще одном аспекте, предлагается способ получения десольватированной кристаллической формы, формы B, соединения 1, где способ включает:

a. получение метанолатной формы C соединения;

b. нагревание соединения в течение некоторого периода времени с образованием десольватированной кристаллической формы, формы B, соединения.

[0027] В еще одном аспекте, предлагается способ получения моногидратной кристаллической формы, формы F, соединения 1, где способ включает:

a. получение гидрохлоридной соли соединения;

b. добавление гидрохлоридной соли соединения в растворитель с образованием смеси;

c. перемешивание смеси в течение некоторого периода времени;

d. извлечение осадка с получением моногидратной кристаллической формы, формы F, соединения.

[0028] В еще одном аспекте, предлагается способ получения безводной кристаллической формы, формы E, соединения 1, где способ включает:

a. растворение соединения в тетрагидрофуране при первой температуре с образованием раствора;

b. доведение величины первой температуры до величины второй температуры с индуцированием осаждения;

c. извлечение осадка с получением безводной кристаллической формы, формы E, соединения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0029] На фигуре 1 приведено сопоставление порошковых рентгенограмм безводных полиморфных форм соединения 1. Верхняя дифрактограмма соответствует безводной форме A, вторая сверху дифрактограмма соответствует десольватированной

форме B, третья сверху дифрактограмма соответствует безводному материалу D (в виде смеси в формой A), и нижняя дифрактограмма соответствует безводной форме E.

[0030] На фигуре 2 приведено сопоставление порошковых рентгенограмм сольватированных полиморфных форм соединения 1. Верхняя дифрактограмма соответствует метанолатной форме C, а нижняя дифрактограмма соответствует моногидратной F.

[0031] На фигуре 3 представлены термограммы безводной формы A. На фигуре 3A изображена кривая термогравиметрического анализа (TGA), а на фигуре 3B изображена кривая дифференциальной сканирующей калориметрия (DSC).

[0032] На фигуре 4 изображена диаграмма эллипсоидов атомного смещения безводной формы A. Неводородные атомы представлены анизотропными тепловыми эллипсоидами при уровне вероятности 50%.

[0033] На фигуре 5 приведено сопоставление экспериментальной (верхней) и расчетной (нижней) порошковых рентгенограмм для безводной формы A.

[0034] На фигуре 6 представлена изотерма динамической сорбции паров безводной формы A.

[0035] На фигуре 7 приведена индексированная порошковая рентгенограмма десольватированной формы B.

[0036] На фигуре 8 приведено сопоставление порошковой рентгенограммы материала D, зарегистрированной сразу после его получения (верхняя), и порошковой рентгенограммы материала D через 7 недель после хранения в условиях окружающей среды (средняя). Порошковая рентгенограмма формы A приведена в качестве референсной (нижняя).

[0037] На фигуре 9 представлены термограммы материала D (в виде смеси с формой A). На фигуре 9A изображена кривая TGA, а на фигуре 9B изображена кривая DSC.

[0038] На фигуре 10 изображена диаграмма эллипсоидов атомного смещения безводной формы E. Неводородные атомы представлены анизотропными тепловыми эллипсоидами при уровне вероятности 50%.

[0039] На фигуре 11 приведено сопоставление экспериментальной (верхней) и расчетной (нижней) порошковых рентгенограмм для безводной формы E.

[0040] На фигуре 12 представлены термограммы безводной формы E. На фигуре 12A изображена кривая TGA, а на фигуре 12B изображена кривая DSC.

[0041] На фигуре 13 приведено сопоставление порошковой рентгенограммы моногидратной формы F (верхняя) и порошковой рентгенограммы HCl соли соединения 1 (нижней) для сравнения.

[0042] На фигуре 14 приведена индексированная порошковая рентгенограмма моногидратной формы F.

[0043] На фигуре 15 представлены термограммы моногидратной формы F. На фигуре 15A изображена кривая TGA, и на фигуре 15B изображена кривая DSC.

[0044] На фигуре 16 представлена изотерма динамической сорбции паров (DVS) моногидратной формы F.

[0045] На фигуре 17 приведена индексированная порошковая рентгенограмма метанолатной формы C.

[0046] На фигуре 18 представлены термограммы метанолатной формы C. На фигуре 18A изображена кривая TGA, а на фигуре 18B изображена кривая DSC.

[0047] На фигуре 19 приведено сопоставление порошковой рентгенограммы неочищенного соединения 1 (верхняя), рассчитанной порошковой рентгенограммы формы A (средняя) и экспериментальной порошковой рентгенограммы формы B (нижняя). Символ * указывает на дополнительные пики, которые не относятся ни к форме A, ни к форме B.

[0048] На фигуре 20 в графическом виде представлены данные по воздействию соединения 1, при сравнении с контролем растворителем, на крыс с возрастными нарушениями при проведении поведенческого теста в рукавном радиальном лабиринте. На диаграммах приведено среднее количество ошибок, совершенных крысами с возрастными нарушениями, подвергавшихся воздействию различных доз соединения 1 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг).

[0049] На фигурах 21A и 21B в графическом виде представлены данные по воздействию соединения 1, при сравнении с контролем растворителем, на крыс с возрастными нарушениями при проведении поведенческого теста в водном лабиринте Морриса. На фигуре 21A приведено количество времени, проведенное в целевых квадрантах, после кратковременного воздействия соединения 1 (10 мг/кг); на фигуре 21B приведено количество времени, проведенное в целевых квадрантах, после длительного воздействия (12 недель) соединения 1 (10 мг/кг).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Определения

[0050] Если в изобретении не указано иное, то используемые в этом изобретении научные и технические термины имеют значения, которые являются общепринятыми для обычных специалистов в данной области. Как правило, описанные в изобретении номенклатура и методы, относящиеся к химии, культивированию клеток и тканей, молекулярной биологии, биологии клеток и рака, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот, являются хорошо известными и широко используются в данной области.

[0051] Если не указано иное, то способы и методы по настоящему изобретению обычно применяют в соответствии с традиционными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных публикациях по общим и более узким вопросам, которые цитируются и обсуждаются в этом изобретении. Смотрите, например "Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell

Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

[0052] Применяемые в изобретении химические термины являются общепринятыми в данной области, и примеры их использования приводятся в словаре "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

[0053] Содержания всех публикаций, патентов и опубликованных заявок на патенты включены в настоящее изобретение путем ссылок на них. В случае возникновения противоречий, описание настоящего изобретения, включающее конкретные определения, будет иметь преимущественную силу.

[0054] Следует иметь в виду, что, в описании этого изобретения, слово "содержать" или его варианты, такие как "содержит" или "содержащий", подразумевают включение указанного целого числа (или его составляющих) или группы целых чисел (или их составляющих), но не исключение какого-либо другого целого числа (или его составляющих) или группы целых чисел (или их составляющих).

[0055] Формы единственного числа включают в себя формы множественного числа, за исключением случаев, когда из контекста однозначно следует иное.

[0056] Применение термина "включающий" подразумевает "включающий, но этим не ограничивая". "Включающий" и "включающий, но этим не ограничивая" применяют взаимозаменяемо.

[0057] Термины "пациент", "субъект" или "индивидуум" используются взаимозаменяемо и относятся либо к человеку, либо к не принадлежащему к человеческому роду животному. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (в том числе крупный рогатый скот, свиньи и другие подобные сельскохозяйственные животные), домашние животные (например, собаки, кошки и другие подобные домашние животные) и грызуны (например, мыши и крысы).

[0058] "Когнитивная функция" или "когнитивный статус" относится к любому более высокого порядка мыслительному процессу головного мозга или состоянию головного мозга, соответственно, играющих активную роль при обучении и/или функционировании памяти, включая, но этим не ограничивая, внимание, получение информации, обработку информации, рабочую память, кратковременную память, долговременную память, антероградную память, ретроградную память, извлечение памяти, обучение различению, принятие решений, торможение ответной реакции, переключение внимания, обучение с отсроченным подкреплением, изменение ранее приобретенного навыка, интеграцию во времени просоциального поведения, выражение интереса к окружающей среде и к уходу за собой, скорость обработки информации, мышления и решения проблем и социальное познание.

[0059] У людей, когнитивная функция может быть оценена, например, но без ограничения, по шкале общего клинического впечатления (шкале оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц (CIBIC-plus scale)); по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE); по опроснику для оценки нейропсихиатрического состояния (NPI); по клинической рейтинговой шкале деменции (CDR); с помощью Кембриджской автоматизированной группы нейропсихологических тестов (CANTAB); по шкала клинической оценки компании Сандоз для гериатрических пациентов (SCAG), с помощью теста Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974); с помощью субтеста на парные вербальные ассоциации; с помощью субтеста на логическую память; с помощью субтеста на визуальное воспроизведение по модифицированной шкале памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997); с помощью теста визуальной ретенции Бентона или с помощью задания на узнавание при трех-альтернативном вынужденном выборе, или с помощью группы согласованных нейропсихологических тестов MATRICS. Смотрите публикации Folstein et al., J Psychiatric Res 12: 189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 and Masur et al., 1994. Кроме того, смотрите публикацию Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbricht, D., Green, M.F., Laughren, T., and Marder, S.R. (2011), The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr. Bull. 37, 1209-1217.

[0060] В случае экспериментальных моделей на животных, когнитивная функция может быть оценена различными известными в данной области традиционными методами, включая тесты с использованием водного лабиринта Морриса (MWM), радиального лабиринта Барнса, лабиринта с приподнятыми радиальными рукавами, Т-образного лабиринта или любых других лабиринтов, в которых животные используют информацию о их нахождении в пространстве. Когнитивная функция может быть оценена с помощью тестов на изменение ранее приобретенного навыка, изменения внимания в зависимости от внешних факторов, обучение условному различению и оценки ожидаемого вознаграждения. Другие известные в данной области тесты также могут быть использованы для оценки когнитивной функции, например, задачи на распознавание новых объектов и распознавание запахов.

[0061] Когнитивная функция также может быть оценена с помощью методов визуализации, таких как позитронная эмиссионная томография (PET), функциональная магнитно-резонансная томография (fMRI), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), или любого другого метода визуализации, позволяющего измерять функцию мозга. В случае животных, когнитивная функция может быть также измерена с помощью электрофизиологических методов.

[0062] "Стимуляция" когнитивной функции относится к воздействию на нарушенную когнитивную функцию таким образом, чтобы она в большей степени совпадала с функцией нормального субъекта. Когнитивная функция может быть

повышена в любой обнаруживаемой степени, но, в случае людей, предпочтительно, когда ее повышают в степени, достаточной для того, чтобы субъект с нарушенной когнитивной функции был способен осуществлять повседневную деятельность в нормальной жизни на уровне навыков, максимально приближенном к нормальному субъекту или нормальному субъекту в соответствующей возрастной группе.

[0063] В некоторых случаях, "стимуляция" когнитивной функции у субъекта с возрастным нарушением когнитивной функции относится к воздействию на нарушенную когнитивную функцию таким образом, чтобы она в большей степени совпадала с функцией нормального субъекта в соответствующей возрастной группе или функцией молодого совершеннолетнего субъекта. Когнитивная функция такого субъекта может быть повышена в любой обнаруживаемой степени, но, в случае людей, предпочтительно, когда ее повышают в степени, достаточной для того, чтобы субъект с нарушенной когнитивной функции был способен осуществлять повседневную деятельность в нормальной жизни на уровне навыков, максимально приближенном к нормальному субъекту или молодому совершеннолетнему субъекту, или нормальному субъекту в соответствующей возрастной группе.

[0064] "Поддержание" когнитивной функции относится к воздействию на нормальную или нарушенную когнитивную функцию таким образом, чтобы она не снижалась или не опускалась ниже уровня, наблюдаемого у субъекта при первом проявлении нарушения или при постановке диагноза, или достигалась отсрочка начала такого снижения.

[0065] "Улучшение" когнитивной функции включает стимуляцию когнитивной функции и/или поддержание когнитивной функции у субъекта.

[0066] "Когнитивное нарушение" относится к когнитивной функции у субъектов, которая является не такой полноценной, как можно было бы ожидать в случае нормального субъекта. В некоторых случаях, когнитивная функция снижается приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более по сравнению с когнитивной функцией, которую можно было бы ожидать в случае нормального субъекта. В некоторых случаях, "когнитивное нарушение" у субъектов, страдающих связанным с возрастом когнитивным нарушением, относится к когнитивной функции у субъектов, которая является не такой полноценной, как можно было бы ожидать в случае нормального субъекта или в случае нормального субъекта в соответствующей возрастной группе, или молодого совершеннолетнего субъекта (то есть в случае субъектов со средним количеством баллов в когнитивном тесте для данного возраста).

[0067] "Возрастное когнитивное нарушение" относится к когнитивному нарушению у пожилых субъектов, которое, как считается, является функцией старения, при котором их когнитивная функция является не такой полноценной, как можно было бы ожидать в случае нормального субъекта в соответствующей возрастной группе или в случае молодых совершеннолетних субъектов или в случае молодого совершеннолетнего

субъекта. В некоторых случаях, когнитивная функция снижается приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более по сравнению с когнитивной функцией, которую можно было бы ожидать в случае субъекта в соответствующей возрастной группе. В некоторых случаях, когнитивная функция представляет собой когнитивную функцию, которую можно было бы ожидать в случае нормального субъекта в соответствующей возрастной группе, но которая является пониженной приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30%, приблизительно на 50% или более по сравнению с когнитивной функцией, которую можно было бы ожидать в случае молодого совершеннолетнего субъекта. Связанное с возрастом нарушение когнитивной функции может ассоциироваться с умеренным когнитивным нарушением (MCI) (в том числе амнестическим MCI и неамнестическим MCI), возрастным нарушением памяти (AAMI) и возрастным снижением когнитивных способностей (ARCD).

[0068] "Когнитивное нарушение", ассоциируемое с болезнью Альцгеймера (AD) или связанное с болезнью Альцгеймера, или при болезни Альцгеймера относится к когнитивной функции у субъектов, которая является не такой полноценной, как можно было бы ожидать в случае субъектов, у которых не была диагностирована болезнь Альцгеймера с использованием традиционных методов и стандартов.

[0069] "Умеренное когнитивное нарушение" или "MCI" относится к состоянию, необязательно связанному с возрастом, характеризуемому изолированным нарушением памяти, не сопровождаемым другими нарушениями познавательных способностей, и относительно нормальными функциональными способностями. Один набор критериев для клинической характеристики MCI определяет одну или несколько из следующих характеристик: (1) жалобы на память (по сообщениям пациента, лица, предоставившее сведения, или врача), (2) нормальная активность в повседневной жизни (ADL), (3) нормальная общая когнитивная функция, (4) не соответствующая возрастной норме память (определяемая как оценка более чем на 1,5 стандартных отклонения ниже среднего значения для данного возраста) и (5) отсутствие признаков деменции (определяемой в соответствии с рекомендациями DSM-IV). Petersen et al., Srch. Neurol. 56: 303-308 (1999); Petersen, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease". Oxford University Press, N.Y. (2003). Нарушение познавательной способности у субъектов с MCI может затрагивать любую область познания или ментальный процесс, в том числе память, речь, ассоциации, внимание, восприятие, решение проблем, исполнительную функцию и зрительно-пространственные навыки. Смотрите, например, Winbald et al., J. Intern. Med. 256:240-240, 2004; Meguro, Acta. Neurol. Taiwan. 15:55-57, 2008; Ellison et al., CNS Spectr. 13:66-72, 2008, Petersen, Semin. Neurol. 27:22-31, 2007. Умеренное когнитивное нарушение (MCI) дополнительно подразделяют на амнестическое MCI (aMCI) и неамнестическое MCI, характеризующееся, в частности, нарушением (или отсутствием нарушения) памяти. MCI определяют как aMCI, если обнаружено нарушение памяти для данного возраста и уровня образования субъекта. С другой стороны, если память субъекта не нарушена для данного возраста и уровня образования, но нарушены другие когнитивные домены, не

связанные с памятью, такие как речь, исполнительные функции или зрительно-пространственные навыки, то MCI определяют как неамнестическое MCI. aMCI и неамнестическое MCI могут быть оба дополнительно подразделены на однодоменное или многодоменное MCI. Однодоменное aMCI относится к состоянию, при котором нарушена память, но не другие когнитивные области. Многодоменное aMCI относится к состоянию, при котором нарушены память и, по меньшей мере, еще одна когнитивная область. Неамнестическое MCI является однодоменным или многодоменным в зависимости от того, нарушено ли или не нарушено более одной когнитивной области, не связанной с памятью. Смотрите, например, публикацию Peterson and Negash, CNS Spectr. 13:45-53, 2008.

[0070] Диагностика умеренного когнитивного нарушения (MCI) обычно включает в себя объективную оценку когнитивного нарушения, которая может быть проведена с использованием общепризнанных нейропсихологических тестов, включающих краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), Кембриджскую автоматизированную группу нейропсихологических тестов (CANTAB), и индивидуальных тестов, таких как тест Рея на слухоречевое заучивание (AVLT), субтест на логическую память по модифицированной шкале памяти Векслера (WMS-R) и тест Нью-йоркского университета (NYU) на пересказ содержания текста параграфа. Смотрите публикации Folstein et al., J Psychiatric Res 12: 189-98 (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81 (1994); Kluger et al., J Geriatric Psychiatry Neurol 12:168-79 (1999).

[0071] "Возрастное нарушение памяти (AAMI)" относится к ухудшению памяти, обусловленному процессом старения. Пациент может быть признан как имеющий возрастное нарушение памяти (AAMI), если возраст мужчины или женщины составляет не менее 50 лет и они соответствует всем следующим критериям: a) пациент заметил ухудшение функционирования памяти, b) пациент хуже выполняет стандартный тест на функционирование памяти по сравнению с молодыми совершеннолетними людьми, c) все другие очевидные причины ухудшения памяти, кроме нормального процесса старения, были исключены (другими словами, ухудшение памяти нельзя объяснить другими причинами, такими как недавний сердечный приступ или травма головы, депрессия, нежелательные реакции на прием лекарственных препаратов, болезнь Альцгеймера и другие подобные причины).

[0072] "Возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD)" относится к снижению памяти и когнитивных способностей, которое являются следствием нормального старения людей (смотрите, например, Craik & Salthouse, 1992). Такое определение также справедливо в отношении практически всех видов млекопитающих. Возрастное нарушение памяти относится к пожилым людям с объективным ухудшением памяти по сравнению с их памятью в более молодом возрасте, но с когнитивной функцией, которая является нормальной при сравнении с их сверстниками (Crook et al., 1986). Возрастное снижение памяти является менее неблагоприятным диагнозом, который подчеркивает, что это нормальные связанные с возрастом изменения (Crook, 1993;

Larrabee, 1996), а не патофизиологические изменения (Smith et al., 1991), и они редко прогрессируют до возникновения явной деменции (Youngjohn & Crook, 1993). В руководстве по диагностике и статистике психических заболеваний, том IV (DSM-IV (1994)) систематизирована диагностическая классификация возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD).

[0073] "Деменция" относится к состоянию, характеризующемуся тяжелой формой когнитивного расстройства, которое препятствует нормальной повседневной деятельности. У субъектов с деменцией часто проявляются другие симптомы, такие как помутнение сознания, изменения личности, дезориентация, спутанность сознания, изменения поведения, проблемы с речью и двигательные нарушения. Существуют различные виды деменций, такие как болезнь Альцгеймера (AD), сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и лобно-височная деменция.

[0074] Болезнь Альцгеймера (AD) на ранней стадии может характеризоваться нарушениями памяти. Более поздние симптомы могут включать помутнение сознания, дезориентацию, спутанность сознания, изменения поведения, проблемы с речью и двигательные нарушения. Гистологически болезнь Альцгеймера (AD) характеризуется бета-амилоидными бляшками и сплетениями тау-белка.

[0075] Сосудистая деменция может быть вызвана инсультами. Симптомы совпадают с симптомами болезни Альцгеймера, но без акцентирования проявлений ухудшении памяти.

[0076] Деменция с тельцами Леви может характеризоваться аномальными отложениями альфа-синуклеина, которые образуются внутри нейронов в головном мозге. Когнитивное нарушение может быть аналогичным когнитивному нарушению при болезни Альцгеймера, включая нарушения памяти и помутнение сознания, а также изменения поведения.

[0077] Лобно-височная деменция может характеризоваться глиозом, потерей нейронов, поверхностной губчатой дегенерацией в лобной коре и/или передних височных долях, и тельцами Пикса. Симптомы включают изменения личности и поведения, в том числе снижение навыков общения и языкового выражения/понимания.

[0078] "Посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD)" относится к расстройству, характеризующемуся немедленной или отсроченной ответной реакцией на критическое событие, которая проявляется в повторном восприятии травмы, психическом ступоре или избегании раздражителей, связанных с травмой, и в повышенном возбуждении. Явления повторного восприятия включают навязчивые воспоминания, непроизвольное прокручивание в памяти произошедшего, ночные кошмары и психологическое или физиологическое угнетение в ответ на напоминания о травме. Такие ответные реакции вызывают тревогу и могут оказывать значительное влияние, как длительное, так и кратковременное, на качество жизни пациента, его физическое и эмоциональное здоровье. Посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD) также ассоциируют с нарушением когнитивной деятельности, и у пожилых людей с

посттравматическим стрессовым расстройством наблюдается более выраженное снижение когнитивной деятельности по сравнению с контрольными пациентами.

[0079] "Шизофрения" относится к хроническому тяжело протекающему расстройству, характеризующемуся спектром психопатологии, включающим положительные симптомы, такие как аберрантные или искаженные ментальные репрезентации (например, галлюцинации, бред), негативные симптомы, характеризующиеся снижением мотивации и адаптивной целенаправленной деятельности (например, ангедония, аффективное тупость, отсутствие мотивации) и когнитивным нарушением. Несмотря на предположение, что в основе всего спектра психопатологии при шизофрении лежат нарушения в головном мозге, тем не менее, существующие в настоящее время антипсихотические средства в большинстве случаев являются неэффективными при лечении когнитивных нарушений у пациентов и могут усугублять эти нарушения.

[0080] "Биполярное расстройство" или "BP" или "маниакально-депрессивное расстройство" или "маниакально-депрессивное заболевание" относится к хроническому психологическому/аффективному расстройству, которое может характеризоваться значительными изменениями настроения, включая периоды депрессии и эйфорические маниакальные периоды. Квалифицированный врач может диагностировать биполярное расстройство (BP) на основании истории болезни и медицинского анамнеза, собеседования во время консультации и клинического обследования. Термин "маниакальное состояние" или "маниакальные периоды" или другие варианты относятся к периодам, когда у индивидуума проявляются некоторые или все из следующих особенностей: перескакивание от одной идеи к другой, быстрая речь, повышенный уровень активности и возбуждения, а также повышенное чувство собственного достоинства, эйфория, неверные суждения, бессонница, пониженная концентрация внимания и агрессия.

[0081] "Амиотрофический боковой склероз", также называемый ALS, относится к прогрессирующему приводящему к фатальному исходу нейродегенеративному заболеванию, характеризующемуся дегенерацией двигательных нейронов, нервных клеток в центральной нервной системе, которые контролируют произвольное движение мышц. ALS может характеризоваться дегенерацией нейронов в энторинальной области коры и гиппокампе головного мозга, нарушениями памяти и повышенной возбудимостью нейронов в различных областях головного мозга, таких как кора головного мозга.

[0082] "Когнитивное нарушение, связанное с проведением противораковой терапии" относится к когнитивному нарушению, которое развивается у субъектов, подвергающихся противораковой терапии, такой как химиотерапия (например, химиотерапия головного мозга) и лучевая терапия. Цитотоксичность и другие неблагоприятные побочные эффекты противоопухолевых препаратов на головной мозг могут приводить к когнитивному нарушению таких функций, как память, обучение и внимание.

[0083] Болезнь Паркинсона (PD) является неврологическим расстройством, которое может характеризоваться снижением произвольных движений. Пораженный этим заболеванием пациент может иметь снижение двигательной активности и более медленные произвольные движения по сравнению со здоровым индивидуумом. Пациент может иметь характерное напоминающее маску лицо, склонность к спешке при ходьбе, согнутую позу и общую слабость мышц. Присутствует типичная "ригидность по типу свинцовой трубы" пассивных движений. Еще одним важным признаком заболевания является тремор конечностей, возникающий в покое и уменьшающийся при движениях.

[0084] Психотическое расстройство при болезни Паркинсона обнаруживается примерно у одной трети пациентов с болезнью Паркинсона и существенно влияет на качество жизни пациентов. Психоз характеризуется галлюцинациями, бредом и другими сенсорными расстройствами, включающими иллюзии и галлюцинации "ощущения присутствия". Первопричина психоза у пациентов с болезнью Паркинсона изучена недостаточно. Однако наличие когнитивного нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона было определено в качестве фактора риска, ассоциируемого с развитием психоза (Laura B. Zahodne and Hubert H. Fernandez, Drugs Aging. 2008, 25(8), 665-682).

[0085] Используемый в изобретении термин "аутизм" относится к расстройству аутистического спектра, характеризующемуся нарушением развития нервной системы, приводящим к нарушению социального взаимодействия и общения из-за ограниченных и патологически цикличных действий. "Расстройство аутистического спектра" относится к группе нарушений развития, которые включают аутизм, синдром Аспергера, общее расстройство психологического развития без дополнительных уточнений (PDD-NOS или атипичный аутизм), синдром Ретта и дезинтегративное расстройство детского возраста.

[0086] Умственная отсталость представляет собой генерализованное расстройство, характеризующееся значительным нарушением когнитивной функции и дефицитом адаптивного поведения. Умственную отсталость часто определяют через значение коэффициента умственного развития (IQ) менее 70. Врожденные причины входят в число многих первопричин умственной отсталости. Дисфункция нейронных коммуникаций также считают одной из первопричин умственной отсталости (Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214).

[0087] В некоторых случаях, умственная отсталость включает, но этим не ограничивая, синдром Дауна, велокардиофациальный синдром, алкогольный синдром плода, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Клайнфельтера, нейрофиброматоз, врожденный гипотиреоз, синдром Вильямса, фенилкетонурию (PKU), синдром Смита-Лемли-Опица, синдром Прадера-Вилли, синдром Фелан-МакДермида, синдром Мовата-Уилсона, цилиопатию, синдром Лоу и Х-сцепленную умственную отсталость синдромального типа. Синдром Дауна представляет собой расстройство, которое включает в себя комбинацию врожденных дефектов, в том числе некоторой степени умственной отсталости, характерных черт лица и, часто, пороков сердца, повышенной склонности к инфекциям, проблем со зрением и слухом и других проблем со здоровьем.

Синдром ломкой Х-хромосомы является распространенной формой наследственной умственной отсталости, встречающейся с частотой 1 случай на 4000 мужчин и 1 случай на 8000 женщин. Синдром также характеризуется задержкой развития, гиперактивностью, синдромом дефицита внимания и подобным аутистическому поведением. Эффективного способа лечения синдрома ломкой Х-хромосомы не существует.

[0088] Обсессивно-компульсивное расстройство личности ("OCD") представляет собой психическое состояние, которое чаще всего характеризуется навязчивыми, повторяющимися нежелательными мыслями (навязчивыми идеями), приводящими к компульсивному поведению и умственной деятельности, которые индивидуум чувствует побуждение совершать (компульсивное влечение). Текущие эпидемиологические данные показывают, что OCD является четвертым наиболее распространенным психическим расстройством в США. Некоторые исследования предполагают, что распространенность OCD составляет от одного до трех процентов, хотя распространенность клинически распознанного OCD намного ниже, что позволяет предположить, что многие индивидуумы с этим расстройством могут быть не диагностированы. Пациенты с OCD часто диагностируются психологом, психиатром или психоаналитиком в соответствии с диагностическими критериями Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision (DSM-IV-TR) (2000)), которые включают характеристики навязчивых состояний и компульсивных побуждений.

[0089] Наркомания (например, лекарственная зависимость, алкогольная зависимость) представляет собой психическое расстройство. Зависимость не возникает мгновенно после воздействия вещества. Наоборот, зависимость включает множественные сложные нейронные адаптации, которые развиваются в течение различных периодов времени, составляющих от нескольких часов до дней и месяцев (Kauer J.A. Nat. Rev. Neurosci. 2007, 8, 844-858). Путь к зависимости обычно начинается с добровольного употребления одного или более веществ, распространение которых контролируется законом, или других веществ, таких как наркотики, барбитураты, метамфетамины, алкоголь, никотин и любые из целого ряда других подобных вещества. С течение времени, при длительном употреблении вещества (веществ), добровольная способность к воздержанию от употребления вещества (веществ) снижается вследствие воздействия длительного употребления на функцию мозга и, следовательно, на поведение. По этой причине, наркомания обычно характеризуется навязчивым влечением к приему наркотиков, к их поиску и употреблению, которая сохраняется даже несмотря на негативные последствия. Это влечение может отражать изменения в основе нейробиологии пациента, с которыми, вероятно, следует бороться осмысленным образом, для того чтобы добиться выздоровления. Наркомания также характеризуется, во многих случаях, абстинентными синдромами, которые в случае одних веществ являются опасными для жизни (например, алкоголь, барбитураты), а в случае других веществ могут приводить к серьезным осложнениям (которые могут включать тошноту, рвоту,

лихорадку, головокружение и обильное потоотделение), страданию и снижение способности к выздоровлению. Например, алкоголизм, также известный как алкогольная зависимость, является одной из таких наркоманий. Алкоголизм в основном характеризуется четырьмя симптомами, которые включают влечение, потерю контроля, физическую зависимость и переносимость алкоголя. Эти симптомы также могут характеризовать зависимость и от других веществ. Влечение к алкоголю, как и к другим веществам, часто является столь же сильной, что и потребность в еде или воде. Поэтому, алкоголик может продолжать пить, несмотря на серьезные семейные, медицинские и/или юридические негативные последствия.

[0090] Рак головного мозга представляет собой рост аномальных клеток в тканях головного мозга, обычно связываемый с ростом злокачественных опухолей головного мозга. Опухоли головного мозга растут и давят на близлежащие области мозга, что может нарушать функционирование этой части мозга должным образом. Рак головного мозга редко распространяется на другие ткани за пределами головного мозга. Степень злокачественности опухоли, основанная на том, насколько аномально раковые клетки выглядят под микроскопом, может быть использована для определения различия между медленно и быстро растущими опухолями. Опухоли головного мозга классифицируют в зависимости от типа клеток, из которых, по-видимому, возникает опухоль. Диффузные фибриллярные астроцитомы являются наиболее распространенным типом первичной опухоли головного мозга у совершеннолетних людей. Эти опухоли гистопатологически подразделяются на три степени злокачественности: астроцитома II степени по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анапластическая астроцитома III степени по классификации ВОЗ и мультиформная глиобластома (GBM) IV степени по классификации ВОЗ. Астроцитомы II степени по классификации ВОЗ являются наиболее вялотекущими из различных диффузных астроцитом. Астроцитомы демонстрируют значительную тенденцию к инфильтрации окружающего мозга, что затрудняет терапевтические попытки локального контроля. Эти инвазивные способности часто проявляются как в низкодифференцированных, так и в высокодифференцированных опухолях.

[0091] Мультиформная глиобластома является наиболее злокачественной стадией астроцитомы с временем выживания для большинства пациентов менее 2 лет. Гистологически эти опухоли характеризуются плотной насыщенностью клетками, высокими индексами пролиферации, эндотелиальной пролиферацией и очаговым некрозом. Высокий пролиферативный характер этих поражений, вероятно, является результатом множественных митогенных эффектов. Одной из отличительных особенностей GBM является пролиферация эндотелиальных клеток. При мультиформной глиобластоме у пациента обнаруживают ангиогенные факторы роста и их рецепторы.

[0092] Существуют биологические разновидности астроцитом, которые могут отражать клиническую гетерогенность, наблюдаемую в этих опухолях. Эти разновидности включают глиомы ствола головного мозга, которые представляют собой форму детской

диффузной фибриллярной астроцитомы, которая часто имеет злокачественное течение. Мультиформные глиобластомы (GBM) ствола головного мозга имеют общие генетические особенности с теми GBM у взрослых, которые поражают более молодых пациентов. Плеоморфная ксантоастроцитома (PXA) представляет собой поверхностную астроцитарную опухоль низкой степени злокачественности, поражающую преимущественно молодых совершеннолетних людей. Хотя эти опухоли имеют аномальный гистологический вид, они, как правило, являются медленно растущими опухолями, которые могут подлежать хирургическому лечению. Однако некоторые PXA могут рецидивировать как GBM. Пилоцитарная астроцитома является наиболее распространенной астроцитарной опухолью у детей и отличается клинически и гистопатологически от диффузной фибриллярной астроцитомы, поражающей взрослых пациентов. Пилоцитарные астроцитомы не имеют таких же геномных изменений, как диффузные фибриллярные астроцитомы. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (SEGA) представляют собой перивентрикулярные астроцитарные опухоли низкой степени злокачественности, которые обычно ассоциируют с туберозным склерозом (TS) и которые гистологически идентичны так называемым "желобкам в форме свечи", которые выстилают желудочки головного мозга пациентов с TS. Подобно другим опухолевым поражениям при TS, они медленно растут и могут быть больше похожи на гамартомы, чем на настоящие новообразования. Десмопластическая церебральная астроцитома младенческого возраста (DCAI) и десмопластическая инфантильная ганглиоглиома (DIGG) представляют собой большие, поверхностные, обычно кистозные, доброкачественные астроцитомы, поражающие детей в течение первого или двух лет жизни.

[0093] Олигодендроглиомы и олигоастроцитомы (смешанные глиомы) являются диффузными, обычно церебральными опухолями, которые клинически и биологически наиболее тесно связаны с диффузными фибриллярными астроцитомами. Однако эти опухоли встречаются гораздо реже, чем астроцитомы, и, как правило, имеют более благоприятные прогнозы, чем диффузные астроцитомы. Олигодендроглиомы и олигоастроцитомы могут прогрессировать либо в анапластическую олигодендроглиому, либо анапластическую олигоастроцитому III степени по классификации ВОЗ, либо в мультиформную глиобластому (GBM) IV степени по классификации ВОЗ. Поэтому, генетические изменения, которые приводят к олигодендроглиальным опухолям, представляют собой еще один путь к возникновению GBM.

[0094] Эпендимомы представляют собой клинически разнообразную группу глиом, которые варьируют от агрессивных внутрижелудочковых опухолей у детей до доброкачественных опухолей спинного мозга у взрослых. Переходы эпендимомы в мультиформную глиобластому (GBM) происходят редкими. Опухоли хориоидного сплетение также представляют собой разнообразную группу опухолей, которые преимущественно возникают в желудочковой системе, начиная от агрессивных супратенториальных внутрижелудочковых опухолей у детей и заканчивая

доброкачественными опухолями мостомозжечкового угла у взрослых. Иногда сообщалось об опухолях хориоидного сплетение у пациентов с синдромом Ли-Фраумени и болезнью фон Гиппеля-Линдау (VHL).

[0095] Медуллобластомы представляют собой в высокой степени злокачественные примитивные опухоли, возникающие в задней черепной ямке преимущественно у детей. Медуллобластома является наиболее часто возникающей злокачественной опухолью головного мозга у детей. Подтип медуллобластомы с наибольшим количеством случаев летальных исходов характеризуется высокой экспрессией гена субъединицы рецептора GABAA α5 и амплификацией MYC. Смотрите, например, J Biomed Nanotechnol. 2016 Jun;12(6):1297-302.

[0096] Менингиомы являются распространенными внутричерепными опухолями, которые возникают в мозговых оболочках и сдавливают нижележащий мозг. Менингиомы являются обычно доброкачественными, но некоторые "атипичные" менингиомы могут локально рецидивировать, а некоторые менингиомы являются явно злокачественными и могут инвазировать в головной мозг или метастазировать. Атипичные и злокачественные менингиомы встречаются не так часто, как доброкачественные менингиомы. Шванномы являются доброкачественными опухолями, возникающими на периферических нервах. Шванномы могут возникать на черепных нервах, в частности, в вестибулярной части восьмого черепного нерва (вестибулярные шванномы, акустические невриномы), где они представляют собой массы мостомозжечкового угла. Гемангиобластомы являются опухолями неопределенного происхождения, состоящими из эндотелиальных клеток, перицитов и так называемых стромальных клеток. Эти доброкачественные опухоли чаще всего возникают в мозжечке и спинном мозге у молодых совершеннолетних людей. Множественные гемангиобластомы характерны для болезни Гиппеля-Линдау (VHL). Гемангиоперицитомы (HPC) представляют собой опухоли твердой мозговой оболочки, которые могут проявлять местную агрессивность и метастазировать. Гистогенез гемангиоперицитомы на основе твердой мозговой оболочки (HPC) уже давно обсуждается, при этом некоторые авторы классифицируют ее как отдельное заболевание, а другие классифицируют ее как подтип менингиомы.

[0097] "Лечение когнитивного нарушения" относится к принятию мер по улучшению когнитивной функции у субъекта с когнитивным нарушением настолько, что улучшается выполнение субъектом одного или более когнитивных тестов в любой поддающейся обнаружению степени, или предотвращается последующее ухудшение когнитивной функции. Предпочтительно, когда когнитивная функция субъекта, после лечения когнитивного нарушения, как можно более близко совпадает с когнитивной функцией нормального субъекта. Лечение когнитивного нарушения у людей может улучшать когнитивную функцию в любой поддающейся обнаружению степени, но, предпочтительно, улучшать в достаточной степени, для того чтобы ограниченно дееспособный субъект мог осуществлять обычную для нормальной жизни повседневную деятельность на том же уровне, что и нормальный субъект. В некоторых случаях,

"лечение когнитивного нарушения" относится к принятию мер по улучшению когнитивной функции у субъекта с когнитивным нарушением настолько, что улучшается выполнение субъектом одного или более когнитивных тестов в любой поддающейся обнаружению степени, или предотвращается последующее ухудшение когнитивной функции. Предпочтительно, когда когнитивная функция субъекта, после лечения когнитивного нарушения, как можно более близко совпадает с когнитивной функцией нормального субъекта. В некоторых случаях, "лечение когнитивного нарушения" у субъекта, страдающего возрастным когнитивным нарушением, относится к принятию мер по улучшению когнитивной функции у субъекта настолько, что когнитивная функция субъекта, после лечения когнитивного нарушения, более близко совпадает с когнитивной функцией нормального субъекта в соответствующей возрастной группе или с когнитивной функцией молодого совершеннолетнего субъекта. Положительные или требуемые клинические результаты при лечении когнитивного нарушения включают, но этим не ограничивая, предотвращение, отсрочку или замедление прогрессирования когнитивного нарушения, уменьшение скорости ухудшения когнитивной функции у субъекта, страдающего от когнитивного нарушения, или ослабление, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушением центральной нервной системы (CNS), таких как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое MCI (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменция, болезнь Альцгеймера (AD), предшествующий период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с проведением противораковой терапии, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркомания. Лечение возрастного когнитивного нарушения дополнительно включает замедление превращения возрастного когнитивного нарушения (в том числе, но этим не ограничивая, MCI, ARCD и AAMI) в деменцию (например, болезнь Альцгеймера (AD)).

[0098] "Лечение рака головного мозга" относится к предотвращению или замедлению прогрессирования различных типов рака головного мозга. В конкретных вариантах осуществления, лечение включает ослабление, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, ассоциируемых с различными типами рака головного мозга. В конкретных вариантах осуществления, подвергаемый лечению симптом представляет собой когнитивное нарушение. Например, способы и композиции по изобретению могут быть использованы для лечения когнитивного нарушения и/или улучшения когнитивной функции у пациентов с различными типами рака головного мозга. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта с различными типами рака головного мозга, где способ включает стадию введения указанному субъекту

терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, опухоль головного мозга представляет собой медуллобластому.

[0099] "Введение" соединения, композиции, комбинации или кристаллической формы соединения субъекту может быть осуществлено путем использования одного из целого ряда способом, известных специалистам в данной области. Например, соединение, композиция, комбинация или кристаллическая форма соединения могут быть введены внутривенно, артериально, интрадермально, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, подкожно, окулярно, сублингвально, перорально (путем проглатывания), интраназально (путем ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем всасывания, например, через поры кожи). Соединение, композиция, комбинация или кристаллическая форма соединения могут также соответственно быть введены с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например, пластырей и насосов, или в виде лекарственных форм, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или лекарственного средства. Введение может быть осуществлено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов времени. В некоторых аспектах, введение включает как непосредственное введение, включающее самостоятельный прием, так и косвенное введение, включающее действие по предписанию введения соединения, композиции, комбинации или кристаллической формы соединения. Например, применительно к настоящему изобретению, врач, который инструктирует пациента, как самостоятельно вводить соединение, композицию, комбинацию или соединение кристаллической формы, или как приобрести соединение, композицию, комбинацию или кристаллическую форму соединения, вводимые другим лицом, и/или тот, кто выписывает пациенту рецепт на лекарственное средство, вводит пациенту соединение, композицию, комбинацию или кристаллическую форму соединения.

[0100] Выбор соответствующих способов введения соединения, композиции, комбинации или кристаллической формы соединения субъекту будет также зависеть, например, от возраста субъекта, находится ли субъект в активном или пассивном состоянии на момент введения, страдает ли субъект когнитивным нарушением на момент введения, от степени тяжести нарушения и от химических и биологических свойств соединения, композиции, комбинации или кристаллической формы соединения (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления, соединение, композицию, комбинацию или кристаллическую форму соединения вводят субъекту перорально, например, путем проглатывания, или внутривенно, например, путем инъекции. В некоторых вариантах осуществления, перорально вводимое соединение, композиция, комбинация или кристаллическая форма соединения находится в лекарственной форме с

пролонгированным высвобождением или с замедленным высвобождением, или вводится с использованием устройства для такого медленного или пролонгированного высвобождения.

[0101] Используемый в изобретении термин "агонист α5-содержащего рецептора $GABA_A$", "агонист α5-содержащего R $GABA_A$" или "агонист α5 рецептора $GABA_A$" и другие используемые в изобретении варианты относятся к соединению, которое усиливает функцию α5-содержащего рецептора $GABA_A$ ($GABA_A$ R), то есть к соединению, которое увеличивает GABA-зависимые Cl^- токи. В некоторых вариантах осуществления, используемый в изобретении агонист α5-содержащего $GABA_A$ R относится к положительному аллостерическому модулятору, который усиливает активность GABA. Агонисты α5-содержащего рецептора $GABA_A$, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают агонисты α5-содержащего рецептора $GABA_A$ всех формул и конкретные описанные в изобретении агонисты α5-содержащего рецептора $GABA_A$, и их гидраты, сольваты, полиморфы, соли (например, фармацевтически приемлемые соли), изомеры (например, стереоизомеры, E/Z изомеры и таутомеры) и их комбинации.

[0102] "Антипсихотик", "антипсихотическое средство", "антипсихотическое лекарственное средство" или "антипсихотическое соединение" относится к (1) типичному или атипичному антипсихотическому средству; к (2) средству, которое выбирают из допаминергических средств, глутаматергических средств, положительных аллостерических модуляторов NMDA-рецептора, ингибиторов обратного захвата глицина, ингибитора обратного захвата глутамата, агонистов или положительных аллостерических модуляторов (PAMs) метаботропных рецепторов глутамата (mGluRs) (например, агонисты или PAMs mGluR2/3), положительных аллостерических модуляторов (PAMs) рецептора glur5 глутамата, положительных аллостерических модуляторов (PAMs) мускаринового ацетилхолинового рецептора M1 (mAChR), антагонистов H3-гистаминового рецептора, антагонистов AMPA/каинатного рецептора, ампакинов (CX-516), пролекарств глутатиона, норадренергических средств, модуляторов серотонинового рецептора, холинергических средств, антагонистов каннабиноидных рецепторов CB1, антагонистов нейрокинина 3, агонистов нейротензина, ингибиторов MAO B, ингибиторов PDE10, ингибиторов nNOS, нейростероидов и нейротрофических факторов, агонистов или положительных аллостерических модуляторов (PAMs) никотинового рецептора альфа-7, агонистов серотонинового рецептора 2C; и/или к (3) средству, которое применяют при лечении одного или более признаков или симптомов шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния).

[0103] Используемые в изобретении "типичные антипсихотические средства" относятся к традиционным антипсихотическим средствам, которые оказывают антипсихотическое действие, а также негативные воздействия на способность двигаться, связанные с нарушениями в нигростриарном пути в дофаминергической системе. Эти экстрапирамидальные побочные эффекты (EPS) включают паркинсонизм, акатизию, позднюю дискинезию и дистонию. Смотрите публикацию Baldessarini and Tarazi in

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10 Edition, 2001, pp. 485-520.

[0104] Используемые в изобретении "атипичные антипсихотические средства" относятся к антипсихотическим лекарственным средствам, которые оказывают антипсихотическое действие с проявлением небольших экстрапирамидальных побочных эффектов (EPS) или при их отсутствии и включают, но этим не ограничивая, арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, оланзапин, луразидон, палиперидон, кветиапин, рисперидон и зипрасидон. "Атипичные" антипсихотические средства отличаются от традиционных антипсихотических средств их фармакологическими профилями. В то время как традиционные антипсихотические средства характеризуются преимущественно блокадой допаминового рецептора D_2, атипичные антипсихотические средства оказывают антагонистическое действие на множество рецепторов, включающих серотониновые рецепторы $5HT_a$ и $5HT_c$, и характеризуются различными степенями аффинности к рецепторам. Атипичные антипсихотические средства обычно называют антагонистами серотонина/допамина, тем самым поддерживая гипотезу о том, что более высокая аффинность к рецептору $5HT_2$, чем к рецептору D_2, лежит в основе действия "атипичного" антипсихотическое лекарственного средства или антипсихотических лекарственных средств "второго поколения". Однако, атипичные антипсихотические средства часто проявляют побочные эффекты, включающие, но этим не ограничивая, увеличение массы тела, диабет (например, сахарный диабет типа II), гиперлипидемию, удлинение интервала QT, миокардит, сексуальные побочные эффекты, экстрапирамидальные побочные эффекты и катаракту. В силу этого, атипичные антипсихотические средства не представляют однородный класс, принимая во внимание их различия как с точки зрения облегчения клинических симптомов, так и с точки зрения возможности индуцирования побочных эффектов, таких как побочные эффекты, упомянутые выше. Кроме того, часто вызываемые атипичными антипсихотическими средствами побочные эффекты, описанные выше, во многих случаях лимитируют дозы антипсихотических средств, которые могут быть использованы при применении этих средств.

[0105] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, ингибитор SV2A представляет собой леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или изомер. Леветирацетам относится к соединению (2S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид (название по номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC)). Леветирацетам продают в качестве одобренного Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) противоэпилептического лекарственного средства КЕППРА. Обычно, терапевтически эффективная доза леветирацетама (КЕППРА) находится в диапазоне 1000-3000 мг/сутки. Леветирацетам является широко применяемым противоэпилептическим лекарственным средством. Леветирацетам связывается со специфическим сайтом в центральной нервной системе: белком 2A синаптической везикулы (SV2A) (смотрите, например, публикации Noyer et al. 1995; Fuks et al. 2003;

Lynch et al. 2004; Gillard et al. 2006) и, кроме того, было показано, что он непосредственно ингибирует синаптическую активность и передачу нервных импульсов путем ингибирования высвобождения пресинаптического нейромедиатора (Yang et al., 2007).

[0106] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, ингибитор SV2A представляет собой бриварацетам (продают под названием БРИВИАК) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или изомер. Бриварацетам относится к соединению (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид (название по номенклатуре IUPAC). Он обладает противосудорожным действием и связывается с SV2A в головном мозге.

[0107] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, ингибитор SV2A представляет собой селетрацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или изомер. Селетрацетам относится к соединению (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторэтенил)-2-оксопирролидин-1-ил]бутанамид (название по номенклатуре IUPAC). Он является противоэпилептическим средством и связывается с SV2A в головном мозге.

[0108] В различных исследованиях было показано, что ингибиторы SV2A, соединения, которые связываются с SV2A и снижают синаптическую функцию путем снижения высвобождения пресинаптического пузырька (смотрите, например, публикации Noyer et al. 1995; Fuks et al. 2003; Lynch et al. 2004; Gillard et al. 2006; Custer et al., 2006; Smedt et al., 2007; Yang et al., 2007; Meehan, "Levetiracetam has an activity-dependent effect on inhibitory transmission", Epilepsia, 2012 Jan 31; и пример 8 патентного документа WO 2001/62726, полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них), могут быть эффективными при лечении когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушениями центральной нервной системы (CNS) в узком диапазоне низких доз. Смотрите, например, патентные документы International Patent Application PCT/US2009/005647 (Pub. No. WO2010/044878), International Patent Application PCT/US2011/024256 (Pub. No. WO2011/100373), International Patent Application PCT/US2012/024556 (Pub. No. WO2012/109491), International Patent Application PCT/US2013/070144 (Pub. No. WO2014/078568), International Patent Application PCT/US2014/029170 (Pub. No. WO2014/144663), International Patent Application PCT/US2014/029362 (Pub. No. WO2014/144801) и International Patent Application PCT/US2016/033567 (Pub. No. WO2016/191288), полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[0109] Мемантин известен под химическим названием 3,5-диметиладамантан-1-амин или 3,5-диметилтрицикло[3,3,1,$1^{3,7}$]декан-1-амин, который представляет собой бесконкурентный антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) с умеренной аффинностью. Патентованные названия для мемантина включают: аксура® и акатинол® (Merz), наменда® (Forest Laboratories), эбикса® и абикса® (Lundbeck) и мемокс® (Unipharm). Мемантин одобрен в США для лечения от умеренной до тяжелой формы болезни Альцгеймера (AD) в дозе вплоть до 28 мг/сутки. Производные или аналоги мемантина, которые включают соединения, структурно или химически похожие на

мемантин, могут также применяться в настоящем изобретении. Такие производные или аналоги мемантина включают, но этим не ограничивая, соединения, раскрытые в патентных документах U.S. Patents Nos. 3391142; 4122193; 4273774 и 5061703; U.S. Patent Application Publication US20040087658, US20050113458, US20060205822, US20090081259, US20090124659 и US20100227852; EP Patent Application Publication EP2260839A2; EP Patent EP1682109B1; и PCT Application Publication WO2005079779, полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них. Применяемый в настоящем изобретении мемантин включает мемантин и его производные и аналоги, а также их гидраты, полиморфы, пролекарства, соли и сольваты. Применяемый в настоящем изобретении мемантин также включает композицию, содержащую мемантин или его производное или аналог, или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или пролекарство, где композиция необязательно дополнительно включает, по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство (такое как терапевтическое средство, применяемое для лечения нарушения центральной нервной системы (CNS) или ассоциируемых с ним когнитивных нарушений). В некоторых вариантах осуществления, композиция мемантина, подходящая для применения в настоящем изобретении, включает мемантин и второе терапевтическое средство, которое представляет собой донепезил (под торговым названием АРИЦЕПТ).

[0110] Используемый в изобретении "ингибитор ацетилхолинэстеразы" или "AchEI" относится к средству, которое ингибирует способность фермента холинэстеразы расщеплять нейротрансмиттер ацетилхолин, вследствие чего повышая концентрацию и продолжительность действия ацетилхолина, главным образом, в синапсах головного мозга или нервно-мышечном соединении. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы, подходящие для применения в этом изобретении, могут включать, например, подкатегории (i) обратимо действующих неконкурентных ингибиторов или обратимо действующих конкурентных ингибиторов, (ii) необратимо действующих или (iii) квазинеобратимо действующих ингибиторов. АРИЦЕПТ (донепезил) является одним примером ингибитора ацетилхолинэстеразы. Другие неограничивающие примеры включают ривастигмин, галантамин (RAZADYNE) и амбеноний (МИТЕЛАЗУ).

[0111] Используемый в изобретении термин "одновременное введение" может означать, что агонист α5-содержащего рецептора $GABA_A$ (например, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего рецептора $GABA_A$), или его кристаллическая форма и второе терапевтическое средство (например, антипсихотическое средство, мемантин или ингибитор ацетилхолинэстеразы) или их фармацевтически приемлемый соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят с временным интервалом не более чем приблизительно 15 минут, и, в некоторых вариантах осуществления, не более чем приблизительно 10 минут. При одновременном введении лекарственных средств, агонист α5-содержащего рецептора $GABA_A$ (например, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего рецептора $GABA_A$) или его кристаллическая форма и второе терапевтическое средство (например, антипсихотическое средство, мемантин или

ингибитор ацетилхолинэстеразы), или их соли, гидраты, сольваты или полиморфы, могут содержаться в одной и той же лекарственной форме (например, в лекарственной форме с разовой дозой, содержащей агонист α5-содержащего рецептора $GABA_A$ (например, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего рецептора $GABA_A$) и второе терапевтическое средство (например, антипсихотическое средство, мемантин или ингибитор ацетилхолинэстеразы), или в дискретных лекарственных формах, например, агонист α5-содержащего рецептора $GABA_A$ (например, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего рецептора $GABA_A$) или его соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в одной лекарственной форме, а второе терапевтическое средство (например, антипсихотическое средство, мемантин или ингибитор ацетилхолинэстеразы) или его соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в другой лекарственной форме).

[0112] Используемый в изобретении термин "последовательное введение" обозначает, что агонист α5-содержащего рецептора $GABA_A$ (например, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего рецептора $GABA_A$) или его кристаллическая форма и второе терапевтическое средство (например, антипсихотическое средство, мемантин или ингибитор ацетилхолинэстеразы) или их фармацевтически приемлемый соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят с временным интервалом более чем приблизительно 15 минут, и, в некоторых вариантах осуществления, более чем приблизительно один час, или с временным интервалом вплоть до 12-24 часов. Первым может быть введено любое из двух лекарственных средств, либо агонист α5-содержащего рецептора $GABA_A$ (например, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего рецептора $GABA_A$) или его кристаллическая форма, либо второе терапевтическое средство (например, антипсихотическое средство, мемантин или ингибитор ацетилхолинэстеразы). Агонист α5-содержащего рецептора $GABA_A$ (например, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего рецептора $GABA_A$) или его кристаллическая форма и второе терапевтическое средство (например, антипсихотическое средство, мемантин или ингибитор ацетилхолинэстеразы) или их фармацевтически приемлемый соли, гидраты, сольваты или полиморфы для последовательного введения могут содержаться в дискретных лекарственных формах, необязательно содержащихся в одном и том же контейнере или упаковке.

[0113] "Терапевтически эффективное количество" лекарственного средства или средства представляет собой количество лекарственного средства или средства, при введении которого субъекту будет достигаться предполагаемый терапевтический эффект, например, улучшение когнитивной функции у субъекта, например, у пациента с когнитивным нарушением, ассоциируемым с нарушением центральной нервной системы (CNS). Полный терапевтический эффект необязательно достигается после введения одной дозы, и он может быть достигнут только после введения серии доз. Следовательно, терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или более введений. Точное эффективное количество, требующееся для введения субъекту, будет зависеть,

например, от размеров субъекта, его состояния здоровья и возраста, природы и степени когнитивного нарушения или других симптомов нарушения центральной нервной системы (CNS) (такого как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), деменция, болезнь Альцгеймера (AD), предшествующий период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз, когнитивное нарушение, связанное с проведением противораковой терапии, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркомания), и от терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и от способа введения. Специалист в данной области может без особых сложностей определить эффективное количество для конкретной ситуации путем проведения общепринятых экспериментов.

[0114] Термин "фармацевтическая комбинация" относится к фармацевтическому продукту, содержащему два действующих вещества, либо вместе (то есть в одной лекарственной форме), либо раздельно (то есть в виде двух раздельных лекарственных форм). Действующие вещества в фармацевтической комбинации могут быть введены одновременно или последовательно. Два действующих средства могут быть введены одним и тем же способом, то есть интраперитонеально, перорально, и так далее, или различными способами. Например, одно средство может быть введено одним способом, например, перорально, а другое средство может быть введено другим способом, например, интраперитонеально.

[0115] Различные нарушения центральной нервной системы (CNS), ассоциируемые с когнитивным нарушением (например, возрастное когнитивное нарушение (в том числе возрастное умеренное когнитивное нарушение) умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое MCI (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменция, болезнь Альцгеймера (AD), предшествующий период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с проведением противораковой терапии, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркомания) могут иметь самые разнообразные этиологии. Однако, симптом когнитивного нарушения при каждом из упомянутых выше нарушений может иметь перекрывающие друг друга причины. Вследствие этого, композиция или способ лечения, которые предназначены для лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с одним нарушением центральной нервной системы (CNS), могут быть также применены для лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с другим нарушением.

[0116] Используемый в изобретении термин "кристаллическая форма" относится к ангидрату, гидрату, сольвату или солевой форме соединения 1.

[0117] Используемый в изобретении термин "гидрат" относится к комбинации воды с соединением по этому изобретению, где вода либо абсорбирована, адсорбирована, либо содержится внутри кристаллической решетки исходного соединения.

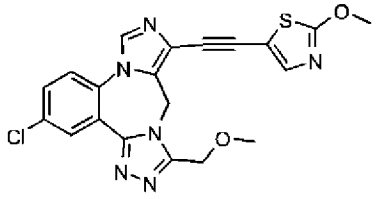
[0118] Используемый в изобретении термин "сольват" относится к комбинации растворителя с соединением по изобретению, где растворитель либо абсорбирован, адсорбирован, либо содержится внутри кристаллической решетки соединения.

[0119] Используемый в изобретении термин "безводная" относится к форме соединения по этому изобретению, которая совершенно не содержит растворителя, например, молекулы растворителя не содержатся внутри кристаллической решетки соединения.

[0120] Используемый в изобретении термин "полиморф" относится к различным кристаллическим формам одного и того же соединения и других молекулярных форм в твердом состоянии, включая псевдополиморфы, такие как гидраты (например, связанная вода, присутствующая в кристаллической структуре) и сольваты (например, связанные растворители, не являющиеся водой) одного и того же соединения. Различные кристаллические полиморфы имеют различные кристаллические структуры вследствие различной упаковки молекул в кристаллической решетке. Это приводит к различной симметрии кристаллов и/или параметрам элементарной ячейки, которые непосредственно влияют на их физические свойства, такие как характеристики рентгеновской дифракции кристаллов или порошков. Отличающийся полиморф, например, будет, как правило, дифрагировать при отличающимся наборе углов и будет давать отличающиеся величины интенсивностей. Поэтому, порошковый рентгеноструктурный анализ может быть использован для идентификации или распознавания различных полиморфов или твердой формы, которая включает более чем один полиморф, в качестве метода, позволяющего получать воспроизводимые и надежные результаты. Кристаллические полиморфные формы представляют интерес для производителей медицинских препаратов и, в частности, для тех производителей, которые занимаются разработкой подходящих лекарственных форм. Если полиморфная форма не сохраняется неизменной в процессе проведения клинических исследований или исследований на стабильность, используемая или исследуемая точная лекарственная форма может быть несопоставимой от одной партии к другой. Кроме того, необходимо иметь способы получения соединения с выбранной полиморфной формой с высокой чистотой, в случаях, когда соединение используют при клинических испытаниях или в выпускаемых промышленностью продуктах, так как присутствующие примеси могут оказывать нежелательные токсикологические воздействия. Конкретные полиморфные формы могут характеризоваться повышенной термодинамической стабильностью или могут быть более легко получены с высокой чистотой в больших количествах, и, следовательно, они более подходят для включения в фармацевтические композиции. Конкретные полиморфы могут характеризоваться другими благоприятными физическими свойствами, такими как

отсутствие склонности к гигроскопичности, улучшенная растворимость и повышенные скорости растворения вследствие различных энергий кристаллической решетки.

Соединения по изобретению

[0121] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению 1, имеющему структуру  , и его аморфным формам, солевым формам, безводным формам и сольватированным формам. Соединение 1 является положительным аллостерическим модулятором рецептора $GABA_A$ α5 и может применяться для лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушением центральной нервной системы (CNS), у субъекта, нуждающегося в этом лечении или с повышенным риском возникновения когнитивного нарушения, и/или для замедления прогрессирования когнитивного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом или с повышенным риском возникновения когнитивного нарушения, и/или для уменьшения степени снижения когнитивной функции нуждающегося в этом лечении или с повышенным риском возникновения когнитивного нарушения (смотрите патентный документ WO 2019/246300). Соединение 1 может также применяться при лечении рака головного мозга, когнитивного нарушения, ассоциируемого с раком головного мозга, и психотическое расстройства при болезни Паркинсона.

[0122] В некоторых случаях, желательно применять аморфную форму соединения 1 для улучшения растворимости и биодоступности. В других случаях, желательно применять кристаллическую форму соединения 1 для повышения стабильности.

[0123] Было обнаружено, что соединение 1 существует, по меньшей мере, в 5 кристаллических полиморфных формах (то есть в форме A, форме B, форме C, материале D, форме E и форме F). В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к кристаллической форме соединения 1, где кристаллическая форма соответствует форме A, форме B, форме C, материалу D, форме E или форме F, или любой их смеси. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к безводной кристаллической форме соединения 1, где кристаллическая форма соответствует форме A, форме B, материалу D или форме E. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к сольватированной кристаллической форме соединения 1, где кристаллическая форма соответствует форме C или форме F. В таких конкретных вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой метанолат или гидрат.

[0124] Солевые формы соединения 1 также предусмотрены этим изобретением. Величина pK_a для соединения 1 (в форме свободного основания) составляет 1,16 ± 0,04.

Следовательно, солевые формы могут быть образованы путем реакции соединения 1 в форме свободного основания с подходящей сильной кислотой, например, хлористоводородной, серной, бензолсульфоновой, этан-1,2-дисульфоновой, метансульфоновой, нафталин-1,5-дисульфоновой, нафталин-2-сульфоновой и толуолсульфоновой кислотами. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к кристаллической солевой форме соединения 1, где соль представляет собой гидрохлоридную, безилатную, мезилатную, нападизилатную, напсилатную, сульфатную или тозилатную соль. Дополнительные солевые формы могут быть получены, используя другие сильные кислоты, известные специалистам в данной области.

[0125] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму A и характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из 3,0 и 21,0 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0126] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму A и характеризуется порошковой рентгенограммой, дополнительно включающей, по меньшей мере, один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 9,1, 10,7, 13,8, 22,0, 23,1, 23,9, 24,4, и 27,1 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0127] В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагается кристаллическая форма соединения 1, где кристаллическая форма является безводный. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму A. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма A характеризуется одним или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 5;

b. пространственной группой симметрии C2/c на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=58,1415(14) Å, b=4,03974(8) Å, c=17,1204(3) Å, α=90°, β=90,261(2)°, γ=90°, V=4021,15(14) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 3B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 207°C.

[0128] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма A характеризуется двумя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 5;

b. пространственной группой симметрии C2/c на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=58,1415(14) Å, b=4,03974(8) Å, c=17,1204(3) Å, α=90°, β=90,261(2), γ=90°, V=4021,15(14) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 3B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 207°C.

[0129] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма A характеризуется тремя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 5;

b. пространственной группой симметрии C2/c на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=58,1415(14) Å, b=4,03974(8) Å, c=17,1204(3) Å, α=90°, β=90,261(2), γ=90°, V=4021,15(14) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 3B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 207°C.

[0130] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма A характеризуется следующими свойствами:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 5;

b. пространственной группой симметрии C2/c на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=58,1415(14) Å, b=4,03974(8) Å, c=17,1204(3) Å, α=90°, β=90,261(2)°, γ=90°, V=4021,15(14) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 3B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 207°C.

[0131] В одном или более вариантов осуществления, кристаллическая форма A соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект в диапазоне температур от 200°C до 215°C. Например, форма A соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 200°C, 201°C,

202°C, 203°C, 204°C, 205°C, 206°C, 207°C, 208°C, 209°C, 210°C, 211°C, 212°C, 213°C, 214°C или 215°C. Например, форма A соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 200°C, приблизительно 201°C, приблизительно 202°C, приблизительно 203°C, приблизительно 204°C, приблизительно 205°C, приблизительно 206°C, приблизительно 207°C, приблизительно 208°C, приблизительно 209°C, приблизительно 210°C, приблизительно 211°C, приблизительно 212°C, приблизительно 213°C, приблизительно 214°C или приблизительно 215°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма A соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 207°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма A соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 207°C.

[0132] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму B и характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из 13,0 и 15,3 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0133] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму B и характеризуется порошковой рентгенограммой, дополнительно включающей, по меньшей мере, один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 7,0, 9,3, 10,2, 10,4, 12,5, 13,6, 14,0, 22,0, 23,0, 23,6 и 27,3 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0134] В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагается кристаллическая форма соединения 1, где кристаллическая форма является десольватированной. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму B. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма B характеризуется одним или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 7;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 497 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

[0135] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма B характеризуется двумя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 7;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы элементарной ячейки, составляющим приблизительно 497 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

[0136] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма B характеризуется тремя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 7;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 497 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

[0137] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма B характеризуется:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 7;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 497 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

[0138] В одном или более вариантов осуществления, кристаллическая форма B соединения 1 характеризуется объемом формульной единицы, составляющим приблизительно от 495 $Å^3$ до 500 $Å^3$, на основе результатов рентгеноструктурного анализа. Например, форма B соединения 1 может быть охарактеризована объемом формульной единицы, составляющим 495 $Å^3$, 496 $Å^3$, 497 $Å^3$, 498 $Å^3$, 499 $Å^3$ или 500 $Å^3$, на основе результатов рентгеноструктурного анализа. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма B соединения 1 характеризуется объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 497 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

[0139] В одном или более вариантов осуществления, кристаллическая форма B соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект в диапазоне температур от 185°C до 195°C. Например, форма B соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 185°C, 186°C,

187°C, 188°C, 189°C, 190°C, 191°C, 192°C, 193°C, 194°C, 195°C. Например, форма B соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 185°C, приблизительно 186°C, приблизительно 187°C, приблизительно 188°C, приблизительно 189°C, приблизительно 190°C, приблизительно 191°C, приблизительно 192°C, приблизительно 193°C, приблизительно 194°C, приблизительно 195°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма B соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 190°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма B соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 190°C.

[0140] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму C и характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из 8,5 и 18,9 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0141] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму C и характеризуется порошковой рентгенограммой, дополнительно включающей, по меньшей мере, один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 7,1, 9,4, 10,3, 12,3, 12,5, 14,2, 20,7, 22,1, 23,2, 23,7, 24,0 и 26,4 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0142] В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагается кристаллическая форма соединения 1, где кристаллическая форма является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой метанолат. В некоторых вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма C характеризуется одним или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 17;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 544 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 18B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

[0143] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма C характеризуется двумя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 17;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 544 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 18B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

[0144] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма C характеризуется тремя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 17;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 544 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 18B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

[0145] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма C характеризуется четырьмя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 17;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 544 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 18B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

[0146] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма C характеризуется:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 17;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 544 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 18B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

[0147] В одном или более вариантов осуществления, кристаллическая форма C соединения 1 характеризуется объемом формульной единицы, составляющим от 495 $Å^3$ до 505 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа. Например, форма C соединения 1 может быть охарактеризована объемом формульной единицы, составляющим 495 $Å^3$, 496 $Å^3$, 497 $Å^3$, 498 $Å^3$, 499 $Å^3$, 500 $Å^3$, 501 $Å^3$, 502 $Å^3$, 503 $Å^3$, 504 $Å^3$ или 505 $Å^3$. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма C соединения 1 характеризуется объемом формульной единицы, составляющим 497 $Å^3$.

[0148] В одном или более вариантов осуществления, кристаллическая форма C соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект в диапазоне температур от 185°C до 195°C. Например, форма C соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 185°C, 186°C, 187°C, 188°C, 189°C, 190°C, 191°C, 192°C, 193°C, 194°C или 195°C. Например, форма C соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 185°C, приблизительно 186°C, приблизительно 187°C, приблизительно 188°C, приблизительно 189°C, приблизительно 190°C, приблизительно 191°C, приблизительно 192°C, приблизительно 193°C, приблизительно 194°C или приблизительно 195°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма C соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 190°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма C соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 190°C.

[0149] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму E и характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из группы, состоящей из 11,4, 18,1 и 21,6 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0150] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму E и характеризуется порошковой рентгенограммой, дополнительно включающей, по меньшей мере, один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 7,2, 22,0, 23,0, 24,2, 25,0 и 26,6 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0151] В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагается кристаллическая форма соединения 1, где кристаллическая форма является безводной. В

некоторых вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму E. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма E характеризуется одним или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 11;

b. пространственной группой симметрии $P2_1/n$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=11,83974(13) Å, b=23,5195(2) Å, c=14,48807(17) Å, α=90°, β=101,5333(11), γ=90°, V=3952,96(7) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 12B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 201°C.

[0152] В некоторых вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму E. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма E характеризуется двумя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 11;

b. пространственной группой симметрии $P2_1/n$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=11,83974(13) Å, b=23,5195(2) Å, c=14,48807(17) Å, α=90°, β=101,5333(11), γ=90°, V=3952,96(7) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 12B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 201°C.

[0153] В некоторых вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму E. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма E характеризуется тремя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 11;

b. пространственной группой симметрии $P2_1/n$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=11,83974(13) Å, b=23,5195(2) Å, c=14,48807(17) Å, α=90°, β=101,5333(11), γ=90°, V=3952,96(7) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 12B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 201°C.

[0154] В некоторых вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму E. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма E характеризуется четырьмя или более из свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 11;

b. пространственной группой симметрии $P2_1/n$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=11,83974(13) Å, b=23,5195(2) Å, c=14,48807(17) Å, α=90°, β=101,5333(11), γ=90°, V=3952,96(7) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 12B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 201°C.

[0155] В некоторых вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму E. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма E характеризуется:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 11;

b. пространственной группой симметрии $P2_1/n$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=11,83974(13) Å, b=23,5195(2) Å, c=14,48807(17) Å, α=90°, β=101,5333(11), γ=90°, V=3952,96(7) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 12B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 201°C.

[0156] В одном или более вариантов осуществления, кристаллическая форма E соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект в диапазоне температур от 195°C до 205°C. Например, форма E соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 195°C, 196°C, 197°C, 198°C, 199°C, 200°C, 201°C, 202°C, 203°C, 204°C или 205°C. Например, форма E соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 195°C,

приблизительно 196°C, приблизительно 197°C, приблизительно 198°C, приблизительно 199°C, приблизительно 200°C, приблизительно 201°C, приблизительно 202°C, приблизительно 203°C, приблизительно 204°C или приблизительно 205°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма E соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 190°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма E соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 190°C.

[0157] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму F и характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из группы, состоящей из 9,9, 11,9, 17,3, 19,4 и 25,7 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0158] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму F и характеризуется порошковой рентгенограммой, дополнительно включающей, по меньшей мере, один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 9,7, 12,1, 20,8, 23,2, 23,7, 24,2, 25,0 и 26,4 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

[0159] В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагается кристаллическая форма соединения 1, где кристаллическая форма является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления, сольватированная кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму F. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма F характеризуется одним или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 13;

b. элементарной ячейкой триклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа; and

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 511 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 120°C.

[0160] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма F характеризуется двумя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 13;

b. элементарной ячейкой триклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа; and

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 511 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 120°C.

[0161] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма F характеризуется тремя или более из приведенных ниже свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 13;

b. элементарной ячейкой триклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа; and

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 511 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 120°C.

[0162] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма F характеризуется:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 13;

b. элементарной ячейкой триклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

c. объемом формульной единицы, составляющим приблизительно 511 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 120°C.

[0163] В одном или более вариантов осуществления, кристаллическая форма F соединения 1 характеризуется объемом формульной единицы, составляющим от 506 $Å^3$ до 516 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа. Например, форма F соединения 1 может быть охарактеризована объемом формульной единицы, составляющим 506 $Å^3$, 507 $Å^3$, 508 $Å^3$, 509 $Å^3$, 510 $Å^3$, 511 $Å^3$, 512 $Å^3$, 513 $Å^3$, 514 $Å^3$, 515 $Å^3$, 516 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма F соединения 1 характеризуется объемом формульной единицы, составляющим 511 $Å^3$ на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

[0164] В одном или более вариантов осуществления, кристаллическая форма F соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект в диапазоне температур от 115°C до 130°C. Например, форма F соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 115°C, 116°C, 117°C, 118°C, 119°C, 120°C, 121°C, 122°C, 123°C, 124°C, 125°C, 126°C, 127°C, 128°C, 129°C или 130°C. Например, форма F соединения 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 115°C, приблизительно 116°C, приблизительно 117°C,

приблизительно 118°C, приблизительно 119°C, приблизительно 120°C, приблизительно 121°C, приблизительно 122°C, приблизительно 123°C, приблизительно 124°C, приблизительно 125°C, приблизительно 126°C, приблизительно 127°C, приблизительно 128°C, приблизительно 129°C или приблизительно 130°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма F соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при 120°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма F соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при приблизительно 120°C. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма F соединения 1 характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект при температуре выше приблизительно 120°C.

[0165] В одном или более вариантов осуществления, изобретение относится к кристаллической форме соединения 1, характеризующейся более высокой термодинамической стабильностью по сравнению с другими кристаллическими формами соединения 1. Было проведено исследование термодинамической стабильности кристаллических форм A, B, C, E и F, в результате чего было обнаружено, что полиморфная форма A соединения 1 обладает самой высокой термодинамической стабильностью по сравнению с формой B, материалом D, формой C, формой E и формой F. Она имеет также ограниченную гигроскопичность, сохраняющуюся во времени кристалличность и активность и легкость применения. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения 1, где кристаллическая форма соответствует форме A.

Фармацевтические композиции и комбинации

[0166] В одном аспекте, в этом изобретении предлагаются фармацевтические композиции и комбинации, включающие кристаллическую форму соединения 1 (например, форму A, форму B, форму C, форму E или форму F) и, необязательно, одно или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагаются фармацевтические композиции и комбинации, включающие кристаллическую форму соединения 1, где кристаллическая форма представляет собой форму A, и, необязательно, одно или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, одно или более дополнительных терапевтических средств выбирают из группы, состоящей из антипсихотического средства, мемантина, ингибитора SV2A, и ингибитора ацетилхолинэстеразы (AchEI), или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства любого из указанных выше терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно из одного или более дополнительных терапевтических средств представляет собой ингибитор SV2A, выбранный из группы, состоящей из леветирацетама, селетрацетама и бриварацетама или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства

любого из указанных выше терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно из одного или более дополнительных терапевтических средств представляет собой антипсихотическое средство, выбранное из группы, состоящей из арипипразола, оланзапина и зипрасидона или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства любого из указанных выше терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно из одного или более дополнительных терапевтических средств представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно из одного или более дополнительных терапевтических средств представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы (AchEI), выбранный из группы, состоящий из донепезила, галантамина, амбенония и ривастигмина или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства любого из указанных выше терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, описанные в изобретении фармацевтические композиции и комбинации включают кристаллическую форму соединения 1 и одно или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, описанные в изобретении фармацевтические композиции и комбинации включают более чем одну кристаллическую форму соединения 1.

[0167] В некоторых вариантах осуществления, в изобретении предлагается фармацевтическая комбинация, включающая первую фармацевтическую композицию, содержащую описанную в изобретении кристаллическую форму соединения 1 (например, форму A, форму B, форму C, форму E или форму F), и одну или более фармацевтических композиций, содержащих терапевтическое средство, выбранное из групп, состоящих из антипсихотического средства, мемантина, ингибитора SV2A и ингибитора ацетилхолинэстеразы (AchEI) или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства любого из указанных выше терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, в изобретении предлагается фармацевтическая комбинацию, включающая первую фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму соединения 1, где кристаллическая форма представляет собой описанную в изобретении форму A, и одну или более фармацевтических композиций, содержащих одно или более терапевтических средств, выбранных из групп, состоящих из антипсихотического средства, мемантина, ингибитора SV2A и ингибитора ацетилхолинэстеразы (AchEI) или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства любого из указанных выше терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, первая фармацевтическая композиция включает более чем одну кристаллическую форму соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна из одной или более дополнительных фармацевтических композиций включает ингибитор SV2A, выбранный из группы, состоящей из леветирацетама, селетрацетама и бриварацетама или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства любого из указанных

выше терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна из одной или более дополнительных фармацевтических композиций включает антипсихотическое средство, выбранное из группы, состоящей из арипипразола, оланзапина и зипрасидона или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства любого из указанных выше терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна из одной или более дополнительных фармацевтических композиций включает мемантин или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна из одной или более дополнительных фармацевтических композиций включает ингибитор ацетилхолинэстеразы (AchEI), выбранный из группы, состоящий из донепезила, галантамина, амбенония и ривастигмина фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства любого из указанных выше терапевтических средств.

[0168] В некоторых вариантах осуществления, первую и одну или более дополнительных фармацевтических композиций приготавливают раздельно. В таких конкретных вариантах осуществления, первую и одну или более дополнительных фармацевтических композиций упаковывают вместе. В некоторых вариантах осуществления, первую и одну или более дополнительных фармацевтических композиций упаковывают раздельно. В некоторых вариантах осуществления, первую и одну или более дополнительных фармацевтических композиций приготавливают вместе.

[0169] В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические композиции и комбинации по этому изобретению или один или более из их компонентов приготавливают в твердой форме. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические композиции и комбинации по этому изобретению или один или более из их компонентов приготавливают в жидкой форме. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические композиции и комбинации по этому изобретению или один или более из их компонентов приготавливают в суспендированной форме. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические композиции и комбинации по этому изобретению или один или более из их компонентов приготавливают в лекарственной форме с разовой дозой. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические композиции и комбинации по этому изобретению или один или более из их компонентов приготавливают в форме капсулы или таблетки. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические композиции и комбинации по этому изобретению или один или более из их компонентов приготавливают в форме для перорального введения. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические композиции и комбинации по этому изобретению или один или более из их компонентов приготавливают в форме для парентерального введения.

[0170] В некоторых вариантах осуществления, описанные в изобретении фармацевтические композиции и комбинации или один или более из их компонентов

приготавливают с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтически приемлемые носители включают, но этим не ограничивая, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичные глицериды смесей насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях или комбинациях (или в их компонентах) по изобретению включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и другие подобные полиолы) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические эфиры, такие как этилолеат. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов для нанесения покрытий, таких как лецитин, путем поддерживания требуемого размера частиц в случае дисперсий, и путем использования поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах осуществления, носитель не используют. Описанные в изобретении фармацевтические композиции и комбинации для использования при лечении людей могут быть приготовлены любым удобным способом.

[0171] Описанные в изобретении фармацевтические композиции и комбинации или один или более их компонентов могут быть приготовлены для введения любым подходящим способом, описанным в изобретении и известным в данной области. Например, описанные в изобретении фармацевтические композиции и комбинации (или один или более их компонентов) для парентерального введения (например, подкожного, внутривенного, артериального, интрадермального, внутримышечного, интраперитонеального) или интраспинального или интрацеребрального введения включают стерильные водные и неводные инъекционные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки, которые ресуспендируют в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые делают фармацевтическую композицию или комбинацию (или ее компонент) изотонической с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие средства. При парентеральном введении, описанная в изобретении кристаллическая форма соединения 1 и/или одно или более дополнительных терапевтических средств могут быть в апирогенной физиологически приемлемой форме. Технические приемы и композиции обычно можно найти в руководстве Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA.

[0172] Фармацевтические композиции или комбинации по изобретению для введения через рот и перорально (включая сублингвальное и буккальное введение, например, смотрите публикацию Danckwerts et al, и пероральное введение) включают, но этим не ограничивая, биоадгезивные полимеры, таблетки, пластыри, тонкие пленки, жидкости и полутвердые вещества (смотрите, например, публикацию Smart et al).

[0173] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции или комбинации (или один или более их компонентов) по этому изобретению могут находиться в твердой лекарственной форме, такой как капсула, таблетка, драже, пилюля, леденец, облатка, порошок, пастилка, капсула-имплантат или гранула. В твердых лекарственных формах для перорального введения, описанная в изобретении кристаллическая форма соединения 1 и/или одно или более дополнительное терапевтическое средство может быть смешано с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или с любыми из следующих: (1) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнителями, такими как глицерин; (4) веществами для улучшения распадаемости таблеток, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или кукурузный крахмал, альгиновая кислота, конкретные силикаты и карбонат натрия; (5) добавками для замедления растворения, такими как парафин; (6) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеролмоностеарат; (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) окрашивающими веществами. В случае капсул, таблеток и пилюль, фармацевтические композиции или комбинации (или их компоненты) по изобретению могут также включать буферные вещества. Твердые фармацевтические композиции или комбинации (или их компоненты) аналогичного типа могут быть также использованы в качестве содержимого в мягких и твердых наполняемых желатиновых капсул, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вещества.

[0174] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции или комбинации (или один или более их компонентов) по этому изобретению могут также находиться в водной или неводной жидкой лекарственной форме, включающей раствор, эмульсию, микроэмульсию, суспензию, сироп, или эликсир. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция или комбинация по изобретению находится в форме водного раствора. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция или комбинация по изобретению находится в форме суспензии. В соответствующих случаях, фармацевтическая композиция или комбинация

по изобретению может быть приготовлена с нанесенными покрытиями, такими как кишечнорастворимые покрытия, или они могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечивать замедленное высвобождение (например, контролируемое высвобождение, пролонгированное высвобождение, устойчивое высвобождение, отсроченное высвобождение или медленное высвобождение) кристаллической формы соединения 1, и/или одного или более дополнительных терапевтических средств, хорошо известными методами. Жидкие лекарственные формы могут также включать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт (этанол), изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бктиленгликоль, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло из семян, оливковое масло, касторовое масло и сезамовое масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные фармацевтические композиции или комбинации могут также включать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, вещества, корригирующие вкус и запах, окрашивающие вещества, ароматизаторы и консерванты. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции или комбинации по этому изобретению (или один или более их компонентов) могут включать суспендирующие средства, такие как этоксилированные изостеариловые спирты, эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовая камедь, и их смеси.

[0175] Фармацевтические композиции или комбинации по изобретению или один или более их компонентов для респираторной доставки (легочной и назальной доставки) включают, но этим не ограничивая, самые разнообразные аэрозольные дозирующие ингаляторы, порошковые ингаляторы, небулайзеры, ингаляторы с водным аэрозолем, капли, растворы, суспензии, распылители, порошки, гели, мази и специальные системы, такие как липосомы и микросферы (смотрите, например, Owens et al, "Alternative Routes of Insulin Delivery" and Martini et al). Фармацевтические композиции или комбинации (или их компоненты) по изобретению для трансдермальной доставки включают, но этим не ограничивая, коллоидные системы, пластыри и микроэмульсии.

[0176] Другие подходящие формы введения для фармацевтических композиций или комбинаций (или одного или более их компонентов) по изобретению включают инъекционные депо-препараты, суппозитории, спреи, мази, кремы, гели, лекарственные формы для ингаляции, дермальные пластыри, импланты, устройства, лекарственные формы для окулярного введения, и так далее.

[0177] Фармацевтические композиции или комбинации по изобретению или один или более их компонентов могут также включать вспомогательные вещества, такие как консерванты, увлажняющие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов может быть осуществлено путем введения в

композиции или комбинации различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и других подобных средств. Может быть также желательно вводить в фармацевтические композиции или комбинации или их компоненты изотонические вещества, такие как сахара, хлорид натрия и другие подобные вещества. Кроме того, может быть приготовлена инъекционная фармацевтическая форма с пролонгированным всасыванием путем введения веществ, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[0178] Фармацевтические композиции или комбинации по изобретению могут быть приготовлены хорошо известными в фармацевтике методами, смотрите, например, публикации Goodman et al., 2001; Ansel, et al., 2004; Stoklosa et al., 2001; и Bustamante, et al., 1993.

[0179] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции и/или комбинации по этому изобретению включают кристаллическую форму соединения 1 (например, форму A, форму B, форму C, форму E или форму F) в количестве от 0,05 мг до 5000 мг или от 5 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может включать приблизительно 0,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 2500 мг, приблизительно 3500 мг, или 5000 мг кристаллической формы соединения 1.

[0180] В некоторых вариантах осуществления фармацевтических композиций и/или комбинаций, включающих ингибитор SV2A (например, леветирацетам, бриварацетам или селетрацетам) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или изомер, ингибитор SV2A (например, леветирацетам, бриварацетам или селетрацетам) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморф или изомер присутствует в количестве 0,07 мг - 60 мг, 0,07 мг - 350 мг, 3 мг - 50 мг, 3 мг - 60 мг, 25 мг - 60 мг, 25 мг - 125 мг, 50 мг - 250 мг, 5 мг - 140 мг, 0,7 мг - 180 мг, 125 мг - 240 мг, или 190-220 мг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтических композиций и/или комбинаций, включающих ингибитор SV2A (например, леветирацетам, бриварацетам или селетрацетам) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или изомер, ингибитор SV2A (например, леветирацетам, бриварацетам или селетрацетам) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморф или изомер присутствует в количестве 220 мг.

Способы получения кристаллических форм соединения 1

[0181] Приводимый в качестве примеров способы по настоящему изобретению могут применяться для получения кристаллической формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения 1, где кристаллическая форма представляет собой форму A, форму B, форму C, форму E или форму F. В некоторых вариантах

осуществления, способы по настоящему изобретению относятся к получению кристаллической формы A соединения 1.

[0182] В некоторых вариантах осуществления, способы по настоящему изобретению относятся к получению безводной кристаллической формы, формы A, соединения 1, где способ включает:

a. растворение соединения в первом растворителе с получением раствора при первой температуре;

b. добавление второго растворителя к раствору с образованием смеси;

c. необязательно охлаждение смеси до второй температуры; и

d. извлечение образовавшегося осадка с получением безводной кристаллической формы, формы A, соединения.

[0183] В некоторых вариантах осуществления по этому изобретению, первый и второй растворители выбирают из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, тетрагидрофурана, дихлорметана, диметилформамида, этанола, метанола, этилацетата, диэтилового эфира, толуола, воды или любых их смесей.

[0184] В некоторых вариантах осуществления, первый растворитель представляет собой дихлорметан, диметилформамид, тетрагидрофуран, или любые их смеси. В некоторых вариантах осуществления, первый растворитель представляет собой диметилформамид.

[0185] Первый растворитель может быть добавлен к соединению 1, используя целый ряд методов, известных специалистам в данной области. Например, растворитель может быть добавлен к соединению 1 путем наливания, капания из пипетки или переноса с помощью канюли растворителя в контейнер, содержащий соединение 1. В качестве варианта, соединение 1 может быть добавлено в контейнер, содержащий растворитель. В некоторых вариантах осуществления, раствор, включающий первый растворитель и соединение 1, взбалтывают, например, путем перемешивания, для облегчения растворения соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, раствор, включающий первый растворитель и соединение 1, доводят до первой температуры для облегчения растворения соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, первая температура представляет собой температуру окружающей среды, например, от приблизительно 20°C до приблизительно 22°C. В некоторых вариантах осуществления, первая температура составляет, по меньшей мере 20°C. В некоторых вариантах осуществления, раствор, включающий первый растворитель и соединение 1 является разбавленным, концентрированным, почти насыщенным или насыщенным. В некоторых вариантах осуществления, раствор, включающий первый растворитель и соединение 1 является почти насыщенным или насыщенным.

[0186] В некоторых вариантах осуществления, второй растворитель в способах по этому изобретению представляет собой антирастворитель (то есть, растворитель, в котором соединение 1 частично растворимо или нерастворимо), и его выбирают для того, чтобы вызвать осаждение кристаллической формы соединения 1 (например,

кристаллической формы А) из раствора. Специалист в данной области может определить, в каких растворителях соединение 1 растворимо, путем проведения обычного эксперимента. В некоторых вариантах осуществления, второй растворитель представляет собой этанол, метанол, этилацетат, диэтиловый эфир, толуол или воду. В некоторых вариантах осуществления, второй растворитель представляет собой воду. Второй растворитель может быть добавлен к смеси, используя методы, известные специалистам в данной области. Например, второй растворитель может быть добавлен к раствору путем наливания, капания из пипетки или переноса с помощью канюли второго растворителя в раствор с образованием смеси.

[0187] В некоторых вариантах осуществления, способы необязательно дополнительно включают доведение первой температуры до второй температуры, которая отличается от первой температуры, для того чтобы вызвать осаждение кристаллической формы соединения 1 (например, кристаллической формы А). В некоторых вариантах осуществления, вторая температура является более низкой, чем первая температура. В некоторых вариантах осуществления, вторая температура представляет собой температуру окружающей среды (то есть приблизительно от 20°С до 22°С). В некоторых вариантах осуществления, вторая температура является более низкой чем 20°С. В некоторых вариантах осуществления, эта температура находится в диапазоне от приблизительно -30°С до приблизительно 20°С. В некоторых вариантах осуществления, вторая температура находится в диапазоне от 0°С до 20°С, например, составляет 1°С, 2°С, 3°С, 4°С, 5°С, 6°С, 7°С, 8°С, 9°С, 10°С, 11°С, 12°С, 13°С, 14°С, 15°С, 16°С, 17°С, 18°С или 19°С. В некоторых вариантах осуществления, вторая температура находится в диапазоне от 0°С до 20°С, например, составляет приблизительно 1°С, приблизительно 2°С, приблизительно 3°С, приблизительно 4°С, приблизительно 5°С, приблизительно 6°С, приблизительно 7°С, приблизительно 8°С, приблизительно 9°С, приблизительно 10°С, приблизительно 11°С, приблизительно 12°С, приблизительно 13°С, приблизительно 14°С, приблизительно 15°С, приблизительно 16°С, приблизительно 17°С, приблизительно 18°С, или приблизительно 19°С. В некоторых вариантах осуществления, смесь не доводят до второй температуры. Для специалиста в данной области является очевидным, что период времени, в течение которого смесь выдерживают при второй температуре, может изменяться в зависимости от концентрации раствора и температуры, при которой находился раствор. В некоторых вариантах осуществления, смесь выдерживают при второй температуре в течение от 1 часа до 7 дней. В некоторых вариантах осуществления, смесь выдерживают при второй температуре в течение, по меньшей мере, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 12 часов, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней. В некоторых вариантах осуществления, смесь выдерживают при второй температуре в течение, по меньшей мере, 1 дня, 2 дней или 3 дней. В некоторых вариантах осуществления, смесь выдерживают при второй температуре в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 7 дней.

[0188] Способы по этому изобретению дополнительно включают извлечение образовавшегося осадка из смеси. Осадок может быть извлечен, используя методы, известные специалистам в данной области, например, отфильтровывание осадка, декантирование маточного раствора в отдельный контейнер с целью отделения его от осадка, или удаление маточного раствора с помощью пипетки.

[0189] В другом варианте осуществления, в этом изобретении предлагается способ получения кристаллической формы соединения 1 (например, формы A), где способ включает:

a. растворение соединения с образованием раствора;

b. испарение растворителя с получением осадка; и

c. извлечение осадка с получением кристаллической формы соединения 1 (например, безводной кристаллической формы A).

[0190] В некоторых вариантах осуществления, растворитель выбирают из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, тетрагидрофурана, дихлорметана, диметилформамида, этанола, метанола, этилацетата, диэтилового эфира, толуола, воды или любых их смесей. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой дихлорметан, диметилформамид, тетрагидрофуран или любые их смеси.

[0191] Растворитель может быть испарен из раствора, используя целый ряд методов, известных специалистам в данной области, например, испарением в потоке инертного газа, например, азота, быстрым испарением (то есть, испарением при пониженном давлении), испарением при повышенной температуре, или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления, испаритель испаряют в потоке инертного газа, например, азота. В некоторых вариантах осуществления, растворитель испаряют при пониженном давлении. В некоторых вариантах осуществления, растворитель испаряют при нагревании раствора при пониженном давлении. Температура, при которой нагревают раствор, может зависеть от температуры кипения растворителя. В некоторых вариантах осуществления, раствор нагревают, по меньшей мере, до температуры кипения растворителя. В некоторых вариантах осуществления, раствор нагревают до температуры ниже температуры кипения растворителя. В некоторых вариантах осуществления, раствор нагревают до температуры в диапазоне от приблизительно 30°C до приблизительно 170°C. В некоторых вариантах осуществления, раствор нагревают до температуры в диапазоне от приблизительно 50°C до приблизительно 150°C, от приблизительно 70°C до приблизительно 120°C, или от приблизительно 80°C до приблизительно 110°C. В некоторых вариантах осуществления, раствор нагревают, по меньшей мере, до 80°C. Степень испарения растворителя может изменяться. В некоторых вариантах осуществления, растворитель испаряют досуха (то есть, так что, остаются не более чем только следовые количества растворителя). В некоторых вариантах осуществления, растворитель испаряют до тех пор, пока не образуется осадок.

[0192] Способы дополнительно включают извлечение осадка с получением кристаллической формы соединения 1 (то есть, безводной кристаллической формы A).

Осадок может быть собран, используя методы, известные специалистам в данной области, например, собирание с помощью шпателя, фильтрование оставшегося растворителя, декантирование оставшегося растворителя или удаление оставшегося растворителя из осадка с помощью пипетки.

[0193] В еще одном варианте осуществления, в изобретении предлагается способ получения метанолатной кристаллической формы, формы C, соединения 1, где способ включает:

a. объединение соединения с метанолом с образованием смеси;

b. перемешивание смеси в течение периода времени;

c. необязательно испарение метанола из смеси; и

d. извлечение осадка с получением метанолатной кристаллической формы, формы C, соединения.

[0194] Метанол может быть добавлен к соединению 1, используя целый ряд методов, известных специалистам в данной области. Например, метанол может быть добавлен к соединению 1 путем наливания, капания из пипетки или переноса с помощью канюли метанола в контейнер, содержащий соединение 1. В качестве другого примера, соединение 1 может быть добавлено в контейнер, содержащий уже метанол. В некоторых вариантах осуществления, метанол и соединение 1 объединяют с образованием суспензии.

[0195] Смесь может быть подвергнута перемешиванию в течение периода времени в диапазоне от 30 минут до 1 дня. В некоторых вариантах осуществления, смесь перемешивают в течение 30 минут или в течение 1 дня.

[0196] В некоторых вариантах осуществления, метанол испаряют после того, как смесь перемешивали в течение периода времени. Метанол может быть испарен, используя целый ряд методов, известных специалистам в данной области. Например, смесь может быть подвергнута сушки путем удаления растворителя при пониженном давлении или в потоке инертного газа, например, азота. В качестве варианта, смесь может быть подвергнута сушки при пониженном давлении и повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления, смесь сушат при пониженном давлении при температуре, по меньшей мере, 40°C. В таких конкретных вариантах осуществления, температура составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 70°C. В некоторых вариантах осуществления, смесь не подвергают сушке. В некоторых вариантах осуществления, растворитель испаряют досуха (то есть, так что, остаются не более чем только следовые количества метанола). В других вариантах осуществления, растворитель удаляют для концентрирования смеси с целью вызвать осаждение, то есть, путем образования насыщенного раствора.

[0197] Осадок может быть извлечен, используя любые методы, известные специалистам в данной области. Например, осадок может быть извлечен путем фильтрования раствора с выделением осадка. В качестве варианта, осадок может быть извлечен путем декантирования маточного раствора или удаления маточного раствора с помощью пипетки.

[0198] В еще одном варианте осуществления, в изобретении предлагается способ получения десольватированной кристаллической формы, формы B, соединения 1, где способ включает:

a. получение метанолатной формы C соединения;

b. нагревание соединения в течение периода времени с образованием десольватированной кристаллической формы, формы B, соединения.

[0199] Метанолантная форма C соединения 1 может быть получена, используя описанные в изобретении способы.

[0200] Способы включают нагревание метанолатной формы C для вытеснения растворителя с получением десольватированной формы B. В некоторых вариантах осуществления, метанолатную форму C нагревают до температуры выше температуры окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления, метанолатную форму C нагревают до температуры, по меньшей мере, 60°C. В некоторых вариантах осуществления, метанолатную форму C нагревают до температуры в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 150°C. В некоторых вариантах осуществления, метанолатную форму C нагревают до температуры в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 100°C. В некоторых вариантах осуществления, метанолатную форму C нагревают до температуры, по меньшей мере, 80°C.

[0201] В некоторых вариантах осуществления, метанолатную форму C нагревают в течение, по меньшей мере, 1 часа, 2 часов, 4 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов или 6 часов. В некоторых вариантах осуществления, метанолатную форму C нагревают в течение от 1 часа до 24 часов, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 or 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, метанолатную форму C нагревают в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 24 часов, например, в течение приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23 или приблизительно 24 часов.

[0202] В еще одном варианте осуществления, в изобретении предлагается способ получения моногидрата кристаллической формы, формы F, соединения 1, где способ включает:

a. получение гидрохлоридной соли соединения;

b. добавление гидрохлоридной соли соединения в растворитель с образованием смеси;

c. перемешивание смеси в течение периода времени;

d. извлечение осадка с получением моногидрата кристаллической формы, формы F, соединения.

[0203] В некоторых вариантах осуществления, гидрохлоридную соль соединения 1 получают реакцией соединения 1 с хлористоводородной кислотой. Соединение 1 может быть подвергнута реакции с хлористоводородной кислотой путем растворения соединения 1 в растворителе и добавления стехиометрических количеств или избытка HCl к смеси. Растворитель может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, тетрагидрофурана, дихлорметана, диметилформамида, этанола, метанола, этилацетата, диэтилового эфира, толуола, воды, или любых их смесей. В некоторых вариантах осуществления, гидрохлоридную соль выделяют перед ее использованием при получении моногидратной кристаллической формы, формы F. Гидрохлоридная соль может быть выделена методами, известными специалистам в данной области, например, фильтрованием, сушкой при пониженном давлении, перекристаллизацией, и так далее.

[0204] Растворитель, в которую добавляют гидрохлоридную соль на стадии (b) способа, может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, тетрагидрофурана, дихлорметана, диметилформамида, этанола, метанола, этилацетата, диэтилового эфира, толуола, воды, или любых их смесей. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой воду. Смесь затем последовательно смешивают (то есть, взбалтывают или перемешивают) в течение периода времени в диапазоне от 1 дня до 14 дней. В некоторых вариантах осуществления, смесь перемешивают в течение, по меньшей мере, 1 дня. В еще одном варианте осуществления, смесь перемешивают в течение, по меньшей мере 6 дней.

[0205] Осадок затем извлекают, используя методы, известные специалистам в данной области. Например, осадок может быть извлечен путем фильтрования раствора с выделением осадка. В качестве варианта, осадок может быть извлечен путем декантирования маточного раствора или удаления маточного раствора с помощью пипетки.

[0206] В еще одном варианте осуществления, в изобретении предлагается способ получения безводной кристаллической формы, формы E, соединения 1, где способ включает:

a. растворение соединения в тетрагидрофуране при первой температуре с образованием раствора;

b. доведение первой температуры до второй температуры для образования осадка;

c. извлечение осадка с получением безводной кристаллической формы, формы E, соединения.

[0207] В некоторых вариантах осуществления, первая температура представляет собой температуру окружающей среды, например, приблизительно от 20°C до 22°C. В некоторых вариантах осуществления, первая температура составляет, по меньшей мере, 20°C. В некоторых вариантах осуществления, первая температура составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 66°C. В некоторых вариантах осуществления, раствор, включающий первый растворитель и соединение 1, является разбавленным, концентрированным, почти насыщенным или насыщенным. В некоторых вариантах

осуществления, раствор, включающий первый растворитель и соединение 1, является почти насыщенным или насыщенным.

[0208] В некоторых вариантах осуществления, способы необязательно дополнительно включают доведение первой температуры до второй температуры, которая отличается от первой температуры, для того чтобы вызвать осаждение кристаллической формы соединения 1 (например, безводной кристаллической форма E). В некоторых вариантах осуществления, вторая температура является более низкой, чем первая температура. В некоторых вариантах осуществления, вторая температура составляет менее 66°C. В некоторых вариантах осуществления, вторая температура составляет менее 20°C. В некоторых вариантах осуществления, температура составляет от приблизительно -30°C до приблизительно 30°C. В некоторых вариантах осуществления, вторая температура составляет от 0°C до 20°C, например, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C или 19°C. В некоторых вариантах осуществления, вторая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно 20°C, например, приблизительно 1°C, приблизительно 2°C, приблизительно 3°C, приблизительно 4°C, приблизительно 5°C, приблизительно 6°C, приблизительно 7°C, приблизительно 8°C, приблизительно 9°C, приблизительно 10°C, приблизительно 11°C, приблизительно 12°C, приблизительно 13°C, приблизительно 14°C, приблизительно 15°C, приблизительно 16°C, приблизительно 17°C, приблизительно 18°C или приблизительно 19°C. Для специалистов в данной области является очевидным, что продолжительность времени, в течение которого смесь выдерживается при второй температуре, может изменяться в зависимости от концентрации раствора и температуры, при которой выдерживают раствор. В некоторых вариантах осуществления, смесь выдерживают при второй температуре в течение от 1 часа до 7 дней. В некоторых вариантах осуществления, смесь выдерживают при второй температуре в течение, по меньшей мере, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 12 часов, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней. В некоторых вариантах осуществления, смесь выдерживают при второй температуре в течение, по меньшей мере, 1 дня, 2 дней или 3 дней. В некоторых вариантах осуществления, смесь выдерживают при второй температуре в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 7 дней.

[0209] Для специалиста в данной области является очевидным, что описанные в настоящем изобретении способы могут быть адаптированы и модифицированы в соответствии с рассматриваемым применением, и что описанные в изобретении способы могут быть использованы в случае других подходящих применений, и что такие другие дополнения и модификации не выходят за пределы объема настоящего изобретения.

[0210] Это изобретение станет более понятным после ознакомления с приведенными далее примерами и подробными описаниями экспериментов. Однако для специалиста в данной области является очевидным, что обсуждаемые конкретные способы и результаты являются только иллюстрациями изобретения, более подробно описанного в вариантах осуществления, которым они соответственно следуют.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез соединения 1

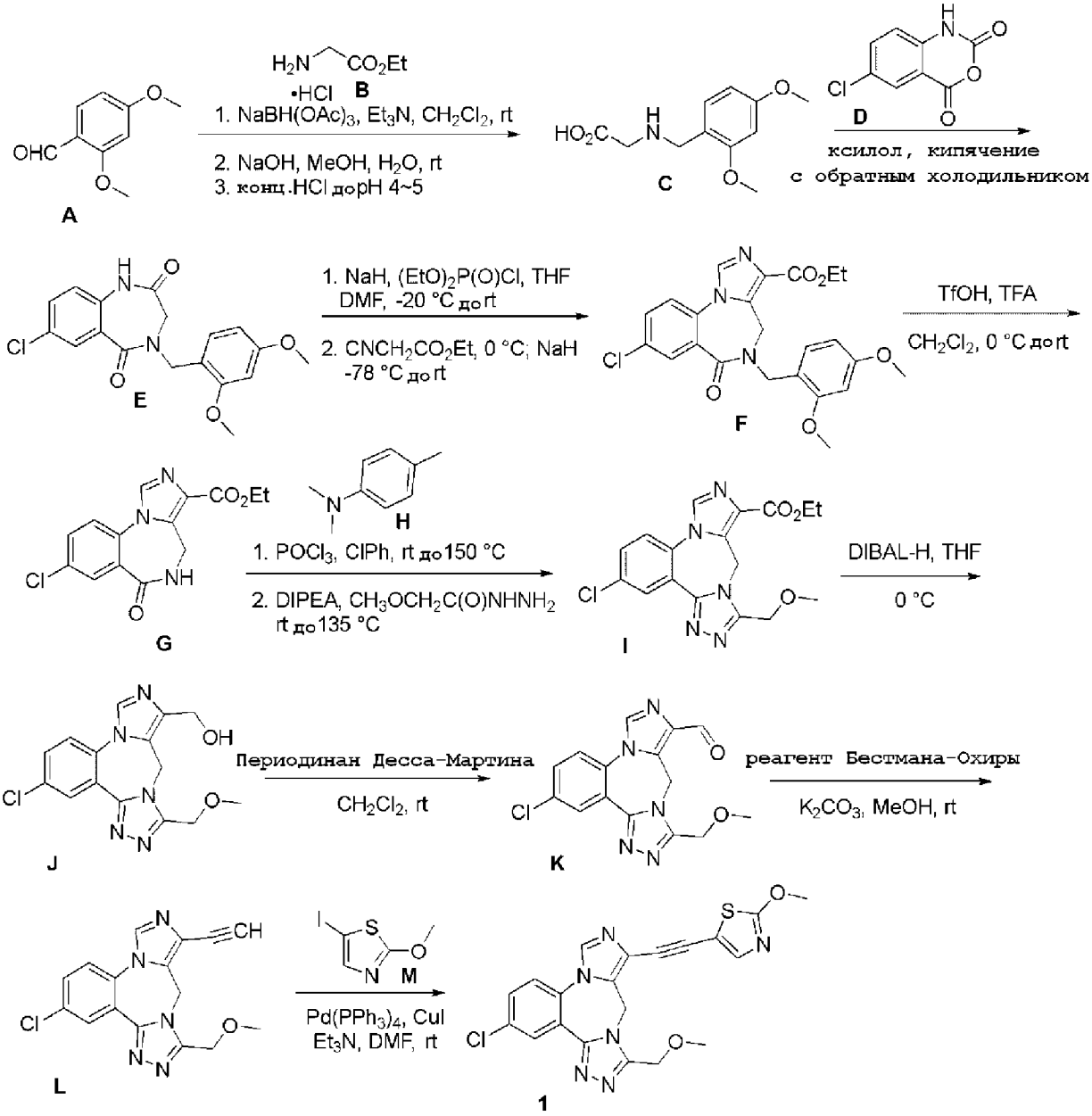
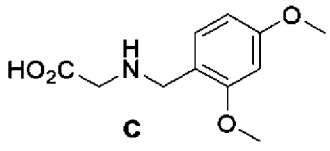


Схема 1. Синтез соединения 1

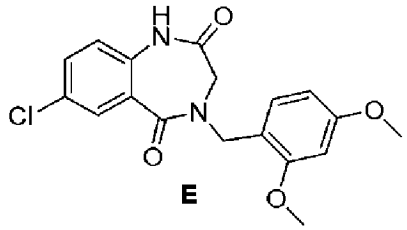
[0211] Синтез 2-((2,4-диметоксибензил)амино)уксусной кислоты (C).



[0212] Смесь соединения A (40,0 г, 240 ммоль), соединения B (50,2 г, 360 ммоль) и Et_3N (50,2 мл, 360 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (800 мл) перемешивали при комнатной температуре атмосфере N_2 в течение 1 часа. Затем добавляли порциями $NaBH(OAc)_3$ (76,4 г, 360 ммоль) в течение 20 минут при охлаждении на бане с ледяной водой (экзотермическая реакция). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали на водяной бане со льдом и гасили путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (~ 800 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (300 мл) и водой (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (320 мл). Добавляли водный раствор NaOH (2 N, 360 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали на водяной бане со льдом и подкисляли путем медленного добавления концентрированной HCl (~12 N) до pH 4-5. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли в воду (80 мл) и перемешивали при температуре бани 70°C до тех пор, пока полностью не растворялось твердое вещество. Полученный раствор охлаждали на водяной бане со льдом и подвергали ультразвуковой обработке в течение 10 минут. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили под высоким вакуумом с получением соединения C в виде белого твердого вещества (44,3 г, 82%): ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,26 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,04 (с, 2H).

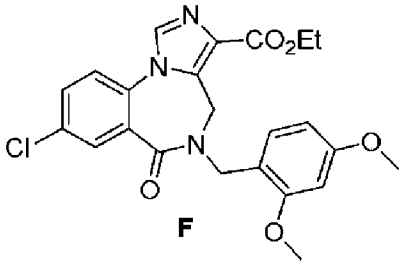
Синтез 7-хлор-4-(2,4-диметоксибензил)-3,4-дигидро-1H-бензо-[e][1,4]диазепин-2,5-диона (E).



E

[0213] Суспензию соединения C (12,5 г, 55,5 ммоль) и соединения D (10,0 г, 50,6 ммоль) в ксилолах (140 мл) кипятили с обратным холодильником при перемешивании в атмосфере N_2 в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растирали с EtOAc/метанол (10:1, ~40 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили под высоким вакуумом с получением соединения E в виде желтовато-белого твердого вещества (14,0 г, 77%): ESI MS, m/z=361 $[M+H]^+$.

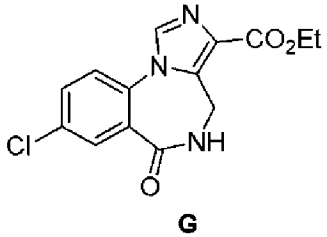
Синтез этил 8-хлор-5-(2,4-диметоксибензил)-6-оксо-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,4]диазепин-3-карбоксилата (F).



F

[0214] К перемешиваемому раствору соединения E (23,0 г, 63,7 ммоль) в безводном THF (250 мл) и безводном DMF (125 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 3,82 г, 95,5 ммоль) при -20°C в атмосфере N_2. Полученную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем, реакционную смесь охлаждали до -20°C и добавляли $(EtO)_2P(O)Cl$ (13,8 мл, 95,5 ммоль). Полученную смесь затем подогревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали на водяной бане со льдом и добавляли $CNCH_2CO_2Et$ (10,4 мл, 95,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут и затем охлаждали до -78 °C. Добавляли NaH (60% в минеральном масле, 3,82 g, 95,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и медленно подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили полунасыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (400 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×400 мл). Объединенные экстракты промывали 10% водным раствором LiCl (2×100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью смеси от 80% до 100% $EtOAc/CH_2Cl_2$, с получением соединения F в виде желтовато-белого твердого вещества (18,3 г, 63%): ESI MS, m/z=456 $[M+H]^+$.

Синтез этил 8-хлор-6-оксо-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо-[1,5-a][1,4]диазепин-3-карбоксилата (G).

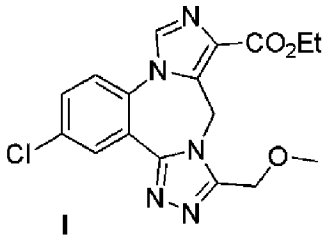


G

[0215] К перемешиваемому раствору соединения F (18,3 г, 40,1 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (96 мл) добавляли TFA (48 мл), затем TfOH (7,1 мл, 80,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (300 мл), охлаждали на водяной бане со льдом, и подщелачивали путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ до pH>7. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (2×30 мл). Слои

фильтрата разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (4×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Объединенные осадки на фильтре сушили под высоким вакуумом с получением соединения G в виде желтовато-белого твердого вещества (12,9 г, >99%): ESI MS, m/z=306 $[M+H]^+$.

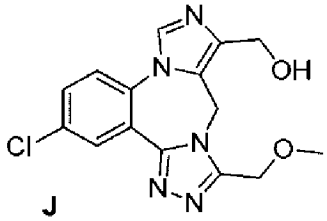
Синтез этил 3-хлор-7-(метоксиметил)-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата (I).



I

[0216] К перемешиваемой суспензии соединения G (12,9 г, приблизительно 40,1 ммоль) и соединения H (23,1 мл, 160 ммоль) в хлорбензоле (400 мл) добавляли $POCl_3$ (7,5 мл, 80,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Реакционную смесь кипятили при 150°C на масляной бане (с обратным холодильником) при перемешивании в течение 2,5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли $CH_3OCH_2C(O)NHNH_2$ (25,0 г, 240 ммоль), затем DIPEA (35 мл, 201 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем нагревали на масляной бане с температурой 135°C в течение 1,5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (500 мл), гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (500 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (4×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью смеси от 0% до 8% MeOH/EtOAc, с получением соединения I в виде светло-желтого твердого вещества (11,5 г, 77%): ESI MS, m/z=374 $[M+H]^+$. Также извлекали соединение G (1,80 г).

Синтез (3-хлор-7-(метоксиметил)-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a]-[1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-ил)метанола (J).

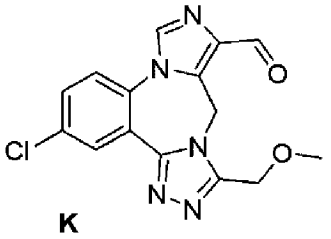


J

[0217] К перемешиваемому раствору соединения I (3,74 г, 10,0 ммоль) в безводном THF (40 мл) добавляли по каплям DIBAL-H (1 M в THF, 30 мл, 30 ммоль) в течение 10 минут при 0°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5

часов. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором сегнетовой соли (40 мл) и водой (50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои фильтрата разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с EtOAc (5 мл) и фильтровали. Объединенные осадки на фильтре сушили под высоким вакуумом с получением соединения G в виде светло-желтого твердого вещества (2,95 г, 89%): ESI MS, m/z=354 $[M+Na]^+$.

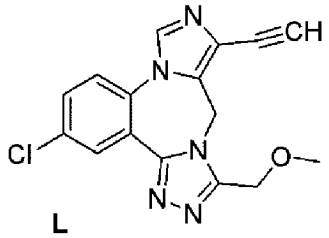
Синтез 3-хлор-7-(метоксиметил)-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a]-[1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбальдегида (K).



K

[0218] К перемешиваемой суспензии соединения J (2,95 г, 8,89 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (4,53 г, 10,7 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем подогревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Затем реакционную смесь гасили метанолом (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К полученной смеси добавляли солевой раствор (50 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью EtOAc; затем смесью от 0% до 10% MeOH/CH_2Cl_2, с получением соединения K в виде белого твердого вещества (2,62 г, 89%): ESI MS, m/z=330 $[M+H]^+$.

Синтез 3-хлор-10-этинил-7-(метоксиметил)-9H-бензо[f]-имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепина (L).

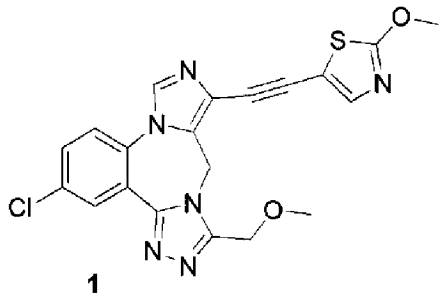


L

[0219] К перемешиваемому раствору соединения K (2,62 г, 7,95 ммоль) в безводном MeOH (70 мл) добавляли K_2CO_3 (2,20 г, 15,9 ммоль), затем реагент Бестмана-Охиры (2,29 г, 11,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь

экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (200 мл), промывали водой (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с CH_2Cl_2 (10 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 2% до 4% MeOH/EtOAc. Продукт, полученный очисткой колоночной хроматографией, объединяли с осадком на фильтре и сушили под высоким вакуумом с получением соединения L в виде белого твердого вещества (1,96 г, 76%): ESI MS, m/z=326 $[M+H]^+$.

Синтез 5-((3-хлор-7-(метоксиметил)-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-ил)этинил)-2-метокси-тиазола (1).



1

[0220] Суспензию соединения L (500 мг, 1,53 ммоль), соединения M (смотрите синтез ниже) (1,10 г, 4,60 ммоль) и CuI (87 мг, 0,460 ммоль) в безводном DMF (15 мл) барботировали аргоном в течение 5 минут. Затем добавляли Et_3N (1,07 мл, 7,65 ммоль), затем $Pd(PPh_3)_4$ (353 мг, 0,306 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Объединенные экстракты промывали 10% водным раствором LiCl (2×20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 0% до 5% MeOH/CH_2Cl_2, с получением соединения 1 в виде светло-серого твердого вещества (468 мг, 69%): ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (с, 1H), 8,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,31 (с, 3H); ESI MS, m/z=439 $[M+H]^+$.

Общие методики проведения скрининга солей и полиморфов

Добавления антирастворителя

[0221] Растворы контактировали с антирастворителями. Эти антирастворители вводили для того, чтобы снизить растворимость в системе растворителей и вызвать кристаллизацию.

Охлаждение и медленное охлаждение

[0222] Растворы готовили в выбранном растворителе или системе растворитель/антирастворитель. Эти растворы охлаждали до температуры ниже комнатной температуры в холодильнике в течение разных по продолжительности периодов времени с целью вызвать зародышеобразование. Регистрировали наличие или

отсутствие твердых веществ. При обнаружении твердых веществ в количествах, достаточных для анализа, проводили выделение материала. Если твердые вещества присутствовали в недостаточных количествах, то проводили дополнительное охлаждение в морозильной камере. Образцы выделяли для анализа либо влажными, либо в виде сухих порошков.

Быстрое испарение

[0223] Растворы готовили в выбранных растворителях, и смеси перемешивали в периоды времени между добавлениями аликвот, для того чтобы растворение происходило более эффективно. Как только в смеси достигалось полное растворение, которое фиксировали визуально, раствор фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,2 мкм и проводили его испарение при температуре окружающей среды в открытом флаконе или при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Выделяли образовавшиеся твердые вещества для последующего анализа.

Медленное испарение

[0224] Растворы готовили в выбранных растворителях, и смеси перемешивали в периоды времени между добавлениями аликвот, для того чтобы растворение происходило более эффективно. Как только в смеси достигалось полное растворение, которое фиксировали визуально, раствор фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,2 мкм во флакон для образцов. Флакон закрывали с помощью крышки из фольги и прокалывали в ней 3 отверстия для обеспечения медленного испарения в условиях окружающей среды. Образовавшиеся твердые вещества выделяли для последующего анализа.

Суспензия

[0225] Растворы готовили путем добавления к данному растворителю достаточного количества твердых веществ, так чтобы присутствовал избыток твердых веществ. Затем смесь перемешивали в герметизированном флаконе либо при температуре окружающей среды, либо при повышенной температуре. Через заданный период времени твердые вещества выделяли для последующего анализа.

Оценка растворимости

[0226] К измеренным количествам данного материала добавляли аликвоты различных растворителей при перемешивании (как правило, при обработке ультразвуком) при указанных температурах до тех пор, пока не достигалось полное растворение, которое фиксировали визуально. Если растворение происходило после добавления первой аликвоты, то результаты обозначены как ">". Если растворение не происходило, то результаты обозначены как "<".

Общие инструментальные методы для проведения скрининга солей и полиморфов

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

[0227] Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили на дифференциальном сканирующем калориметре Mettler-Toledo DSC3+. Корректировку постоянной времени термического равновесия между температурой печи и референсной

температурой (tau lag) проводят с использованием индия, олова и цинка. Температуру и энтальпию корректируют с использованием октана, фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Затем корректировку проверяют с использованием октана, фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в герметически закрытую алюминиевую кювету для DSC, точно регистрировали массу и помещали образец в ячейку для DSC. Взвешенную алюминиевую кювету, сконфигурированную также как кювета для образца, помещали на контрольную сторону ячейки. В крышке кюветы прокалывали отверстие перед анализом пробы. Образцы анализировали в диапазоне температур от -25°C до 250°C со скоростью увеличения температуры 10°C/мин.

Динамическая сорбция паров (DVS)

[0228] Данные по динамической сорбции паров регистрировали в системе для измерения поверхности методом динамической сорбции паров. Образцы не подвергали сушке перед анализом. Данные по сорбции и десорбции регистрировали в диапазоне относительной влажности от 5% до 95% RH с шагом 10% RH в токе азота. Используемыми при анализе критериями равновесия были изменение массы на 0,001 dm/dt за 5 минут с минимальной продолжительностью шага 30 минут и максимальным временем достижения равновесия 180 минут с интервалом регистрации данных 3 минуты. Данные не корректировали на начальное содержание влаги в образце. Образцы идентифицировали в качестве имеющих низкую, ограниченную или значительную гигроскопичность на основании определений, приведенных в таблице ниже.

Термин	Определение
Низкая гигроскопичность	Материал характеризуется < 0,5 масс.% поглощения влаги в указанном диапазоне относительной влажности (RH).
Ограниченная гигроскопичность	Материал характеризуется < 2,0 масс.% поглощения влаги в указанном диапазоне относительной влажности (RH).
Значительная гигроскопичность	Материал характеризуется ≥ 2,0 масс.% поглощение влаги в указанном диапазоне относительной влажности (RH).

Термогравиметрия (TGA или TGA/DSC)

[0229] Термогравиметрические анализы проводили на анализаторе Mettler-Toledo TGA/DSC3+. Калибровку температуры проводили с использованием оксалата кальция, индия, олова и цинка. Образец помещали в алюминиевую кювету. Кювету герметически закрывали крышкой, в крышке прокалывали отверстие, и кювету затем помещали в печь для термогравиметрии. Взвешенную алюминиевую кювету, сконфигурированную также как кювета для образца, помещали на контрольную платформу. Печь нагревали в атмосфере азота. Образцы анализировали в диапазоне температур от 25°C до 350°C со скоростью увеличения температуры 10°C/мин.

[0230] При проведении термогравиметрических анализов обычно требуется период времени для достижения равновесия в начале каждого анализа, обозначенный красными скобками на термограммах. Для большей точности, начальную температуру для

соответствующих расчетов потери массы выбирают за пределами этого диапазона (обычно выше 35 °C).

[0231] Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) на этом приборе является менее чувствительным, чем на дифференциальном сканирующем калориметре DSC3+. Поэтому, образцы с достаточным содержанием твердых веществ были проанализированы на обоих приборах, а представлена только термограмма TGA, полученная на этом приборе.

Порошковый рентгеноструктурный анализ (XRPD)

Геометрия пропускания (большая часть образцов)

[0232] Порошковые рентгенограммы регистрировали на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD или PANalytical Empyrean, используя падающий пучок излучения Cu, полученного с помощью длиннофокусного остро сфокусированного источника Optix. Многослойное эллиптическое зеркало использовали для фокусировки через образец на детектор рентгеновских лучей Cu Kα. Перед проведением анализа, анализировали образец кремния (NIST SRM 640e), для того чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 совпадает с положением, сертифицированным NIST. Пробу образца помещали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали на геометрию пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, использовали поглотитель пучка, короткий антирассеивающий удлинитель и антирассеивающий ножевой коллиматор. Для падающего и дифрагированного пучков использовали щели Соллера с целью минимизации уширения от расхождения осей расхождения. Дифрактограммы регистрировали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 5.5. Параметры сбора данных для каждого паттерна отображаются над изображением в разделе данных. На всех изображениях в качестве дифрактометра указан X'Pert PRO MPD, независимо от фактически используемого дифрактометра.

Пример 2. Скрининг солевых форм соединения 1

[0233] Если не указано иное, то ссылка на использование соединения 1 в приведенных ниже методах относится к смеси формы A и формы B, которая обнаруживается при некоторых обстоятельствах после проведения синтеза соединения 1 (смотрите фигуру 19), именуемого в настоящем изобретении "неочищенным".

[0234] На основании величин pKa слабоосновного соединения 1 выбирали сильные кислоты для образования солей. Используемые восемь сильных кислот представляли собой хлористоводородную кислоту, серную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту метансульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту и толуолсульфоновую кислоту.

[0235] Эти эксперименты обычно включали непосредственное добавление 0,5, 1 или 2 молярных эквивалентов растворов кислот к растворам или суспензиям соединения 1 в форме свободного основания. Материалы собирали немедленно, если осаждалось

достаточное количество соли. В случае необходимости, проводили дополнительные стадии, включая (но этим не ограничивая) охлаждение, добавление антирастворителя, плавление/охлаждение, испарение и/или суспендирование, с целью увеличения выхода или кристалличности полученного материала.

[0236] Проводили качественную оценку продуктов на кристалличность методом микроскопии в поляризованном свете (PLM) и/или методом порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD). Кристаллические материалы были успешно выделены в случае всех восьми используемых сильных кислот. Однако, по результатам анализа методом ^{1}H ЯМР было обнаружено разложение эдизилатной соли. За исключением эдизилата, для каждого противоиона была выделена, по меньшей мере, одна характерная кристаллическая соль.

Пример 3. Скрининг полиморфов соединения 1 в форме свободного основания

[0237] Если не указано иное, то ссылка на использование соединения 1 в приведенных ниже методах относится к смеси формы A и формы B, которая обнаруживается при некоторых обстоятельствах после проведения синтеза соединения 1 (смотрите фигуру 19), именуемого в настоящем изобретении "неочищенным".

[0238] Результаты проведения скрининга на основе использования различных растворителей, целью которого было выявление кристаллических форм соединения 1, представлены в таблице 1. Было проведено более 60 экспериментов по испарению, суспендированию, осаждению, ускоренному осаждению и охлаждению. В некоторых случаях, твердые вещества целенаправленно анализировали во влажном состоянии, для того чтобы еще больше повысить вероятность идентификации гидратных или сольватных форм. Активность воды в суспензиях использовали для оценки предрасположенности соединений 1 к образованию гидратов и для определения диапазона стабильности, в котором они могут возникать. Также применяли не основанные на растворителях методы, позволяющие выявить трансформации в результате воздействия тепла. Кроме того, проводили эксперименты, позволяющие определить относительную термодинамическую стабильность между безводными формами при различных температурах (смотрите пример 4).

Таблица 1. Эксперименты по выявлению полиморфов соединения 1

Растворитель	Метод	Результат наблюденияN1	Результат (обнару-живаемая форма)
Ацетон	суспензия, условия окружающей среды, 1 день	желтовато-белая, желтый раствор	A+B
ACN	суспензия, условия окружающей среды, 1 день	белая, желтый раствор	A+B
DCM	1. растворение 2. обработка с помощью древесного угля 3. быстрое испарение	1. желтый раствор 2. ослабление оттенка 3. игольчатые кристаллы, B	A

	быстрое испарение при 80°C	быстро образующиеся твердые вещества, тонкие игольчатые кристаллы, B	A
	испарение в токе N_2	желтовато-белые твердые вещества, мелкозернистые частицы, маслянистые области	A
	растворитель/антирастворитель 1. 1 мл DCM раствора, отфильтрованного в 10 мл Et_2O 2. добавлено 10 мл Et_2O	1. мутный 2. тонкие игольчатые кристаллы, B	E+A
	роторное испарение	желтовато-белые мелкозернистые частицы, B	D+A+пики
	роторное испарение	мелкозернистые частицы, B	D+A
	1. затравка с помощью формы E соединения 1 2. быстрое испарение в токе N_2	1. - 2. -	A
	1. насыщенный раствор при условиях окружающей среды, отфильтрованный 2. затравка с помощью формы E соединения 1 3. добавление Et_2O	1. прозрачный раствор 2. оставшаяся затравка 3. тонкие игольчатые кристаллы, B	A
	1. уменьшение объема путем нагревания 2. затравка с помощью формы E соединения 1 3. добавление холодного Et_2O 4. фильтрование	1. прозрачный раствор 2. оставшаяся затравка 3. образование осадков 4. игольчатые кристаллы, B	A
	1. насыщенный раствор при условиях окружающей среды, отфильтрованный 2. затравка с помощью формы E соединения 1 в холодном Et_2O 3. фильтрование	1. прозрачный раствор 2. - 3. тонкие игольчатые кристаллы, B	A+E
DMF	растворитель/антирастворитель 1. 80°C DMF раствор, отфильтрованный в EtOH (при комнатной температуре) с формой A соединения 1 2. перемешивание, 1 час	1. отсутствие изменений 2. зародыше-образование, ~ 2 мин. 3. желтовато-	A

	3. фильтрацию, сушка под вакуумом в течение ночи	белые твердые вещества	
	растворитель/антирастворитель 1. 80°C DMF раствор, отфильтрованный в EtOH (при комнатной температуре) с 8010-94-03 (форма E) 2. фильтрация, промывка EtOH 3. вакуумирование в течение ночи	1. зародыше-образование ~10 мин. 2. - 3. -	A+E

Растворитель	Метод	Результат наблюденияN2	Результат (обнаруживаемая форма)
DMF	медленное охлаждение, 80°C обработка древесным углем	белые тонкие игольчатые кристаллы, B	A
	растворитель/антирастворитель 1. DMF раствор, отфильтрованный в воду 2. аналитическая навеска, выделенная на стекло, измельченная 3. затравка в объеме с помощью материала на стекле 4. суспензия, условия окружающей среды, 1 день 5. центрифугированная аналитическая навеска	1. гель, небольшое количество мелкозернистых частиц B 2. распад геля, мелкозернистые частицы 3. - 4. - 5. гель	диффузное рассеивание
	5. центрифугирование суспензии соединения 1, декантирование, сушка в атмосфере N_2	без необходимости фильтрации	A
	растворитель/антирастворитель 1. DMF раствор, отфильтрованный в этанол 2. охлаждение в холодильнике, 3 дня	1. прозрачный раствор 2. пластинчатые кристаллы	AN3
	растворитель/антирастворитель 1. 80°C DMF раствор, отфильтрованный в этанол (комнатная температура) 2. перемешивание 3. фильтрование, сушка под вакуумом в течение ночи	1. прозрачный раствор 2. образование зародыша через ~2 минуты 3. желтовато-белые твердые вещества	A

	1. кипячение с обратным холодильником с удалением EtOH 2. добавление воды 3. суспензия, 6 дней 4. фильтрование, промывка водой, сушка в токе N_2	1. прозрачный раствор 2. отсутствие изменений 3. игольчатые кристаллы через 2 дня 4. светло-коричневые игольчатые кристаллы, B	A
Et_2O	суспензия, условия окружающей среды, 1 день	желтовато-белая, желтый раствор	A+B
EtOH	медленное охлаждение, 50 °C	игольчатые кристаллы, дымчатые, B	A
EtOAc	суспензия, условия окружающей среды, 1 день	желтовато-белая, желтый раствор	A+B
MeOH	суспензия, условия окружающей среды, 1 день	белая, желтый раствор	C
	1. многократная промывка 2. Промывка осадка на фильтре с помощью DCM	1. белые твердые вещества 2. -	C+пики
	суспензия, условия окружающей среды, 30 минут, сушка в токе N_2 при 60 °C	-	C
	1. форма F MeOH, обработка ультразвуком 2. центрифугирование, декантирование	1. гель, затем распад геля 2. -	C+пики
THF	быстрое испарение	желтые кристаллы с дендритной структурой, B	A
	медленное охлаждение	белые мелкозернистые частицы, B	E
Толуол	суспензия, условия окружающей среды, 1 день	желтовато-белая, желтый раствор	A+B

Растворитель	Метод	Результат наблюденияN4	Результат (обнару-живаемая форма)
Вода	суспензия, условия окружающей среды, 1 день	бежевые твердые вещества, желтый раствор	A+B
	суспензия напсилатной соли соединения 1 и формы E соединения 1, условия окружающей среды, 8 дней	гель и мелкозернистые частицы, B	разупоря-доченная E

	разупорядоченная E из упомянутой выше аналитической навески через 2 дня, центрифугирование, остаточная влажность	гель	диффузное рассеивание
	суспензия HCl соли соединения 1, условия окружающей среды, 6 дней	бежевые твердые вещества	разупоря-доченная F
Вода/DMF 90:10 по объему (0,97 a_w)	суспензия, условия окружающей среды, 19 дней	-	A+B
	суспензия смеси формы A и B соединения 1, условия окружающей среды, 6 дней	-	A
	1. медленное добавление 2 мл DMF раствора (12 мг/мл) к 18 мл H_2O с затравкой с помощью 13,8 мг формы F соединения 1 2. разделение на порции	1. неоднородная масса, ограниченное количество мелкозернистых частиц, B 2. фильтрат pH 4,5	диффузное рассеяние +F
	выдерживание формы F соединения 1 при условиях окружающей среды, 5 дней	-	диффузное рассеяние +F
	выдерживание формы F соединения 1 при условиях окружающей среды, 14 дней	-	диффузное рассеяние +F
	форма F соединения 1 1. 55°C суспензия, 1 день 2. продолжение суммарно в течение 5 дней 3. фильтрование, сушка в токе N_2	1. осаждение твердых веществ, пластинчатые кристаллы 2. отсутствие изменений 3. низкая степень извлечения	форма E
	форма F соединения 1 1. добавление разбавленной HCl 2. разделение на порции 3. условия окружающей среды, 5 дней	1. pH: 1,5 2. - 3. -	диффузное рассеяние+ F
	2. форма F соединения 1 3. условия окружающей среды, 9 дней	2. - 3. -	диффузное рассеяние+ F
Вода/DMF 50:50 по объему (0,70 a_w)	суспензия, условия окружающей среды, 19 дней	-	A+B
	суспензия смеси формы A и B соединения 1, условия окружающей среды, 6 дней	-	A+B

	медленное добавление 0,5 мл DMF раствора (12 мг/мл) к 0,5 мл H_2O с затравкой с помощью 6,7 мг формы F	игольчатые кристаллы, B	A
Вода/DMF 25:75 по объему (0,45 a_w)	медленное добавление 1 мл воды к 3 мл DMF раствора (12 мг/мл)	игольчатые кристаллы через 5 минут, B	A
	добавление 1 мл воды с затравкой с помощью 8010-85-03 (формы F) к 3 мл DMF раствора (12 мг/мл)	игольчатые кристаллы, B	A

[0239] Формы A, B, материал D и форма E представляют собой безводные формы соединения 1; форма F представляет собой гидрат; и форма C представляет собой метанолат. Сравнение порошковых рентгенограмм этих форм представлено на фигурах 1 и 2. Кристаллическая форма A ангидрата соединения 1 характеризуется ограниченной гигроскопичностью, температурой начала разложения 207°C, и она было идентифицирована как наиболее термодинамически стабильная, по сравнению с другими безводными формами соединения 1. Кристаллическая форма B соединения 1 представляет собой метастабильный десольват, и ее получают путем десольватирования кристаллической формы C метанолата в результате воздействия температуры 80°C в течение ночи. Кристаллическая форма E соединения 1 представляет собой метастабильный ангидрат, и она наиболее часто обнаруживается при диспропорционировании различных солей соединения 1 в воде. Кристаллическая форма F соединения 1 представляет собой гидрат, и она образуется при суспендировании HCl соли соединения 1 в воде. По-видимому, гидрат образуется в результате вытеснения Cl^- из кристаллической структуры, которое вряд ли происходит без присутствия HCl соли в качестве промежуточного соединения. Было показано, что гидрат остается в неизменном виде в течение 5 дней под вакуумом при температуре окружающей среды, но при воздействии температуры 100°C в результате разложения он превращается в дегидрат. Характеристики этих форм обсуждаются более подробно ниже.

Безводные формы

Форма A, стабильный ангидрат

[0240] Кристаллическая форма A представляет собой ангидрат соединения 1 с началом разложения при температуре 207°C (фигура 3A и фигура 3B). Форма A является наиболее термодинамически стабильной по сравнению с другими безводными формами при температуре окружающей среды (смотрите пример 4).

[0241] Образование формы A обнаруживали стандартными методами в различных растворителях, и она может быть получена путем суспендирования в растворителях с адекватной растворимостью, выпаривания, охлаждения насыщенных растворов и добавки растворителя/антирастворителя (смотрите таблицу 1). Например, растворение соединения 1 в дихлорметане (DCM) с последующим мгновенным испарением при 80°C или в атмосфере N_2 приводило к выделению формы A соединения 1. Дополнительное введение

затравки в виде раствора формы E соединения 1 в DCM и затем быстрое испарением в атмосфере N_2 также приводило к выделению чистой формы A соединения 1. Проведение других различных экспериментов в диметилформамиде (DMF), тетрагидрофуране (THF), этаноле (EtOH) и смесях вода/DMF также позволяло выделять чистую форму A соединения 1.

[0242] Порошковая рентгенограмма и список пиков для формы A соединения 1 представлены на фигуре 5 (экспериментальная рентгенограмма, верхняя) и в таблице 2, соответственно.

Таблица 2. Наблюдаемые пики для формы A соединения 1.

°2θ	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
3,02 ± 0,20	29,232 ± 1,935	100
9,10 ± 0,20	9,710 ± 0,213	71
10,74 ± 0,20	8,231 ± 0,153	43
11,95 ± 0,20	7,400 ± 0,123	10
12,16 ± 0,20	7,273 ± 0,119	15
13,79 ± 0,20	6,416 ± 0,093	32
15,22 ± 0,20	5,817 ± 0,076	12
15,93 ± 0,20	5,559 ± 0,069	8
18,46 ± 0,20	4,802 ± 0,052	4
20,74 ± 0,20	4,279 ± 0,041	11
20,97 ± 0,20	4,233 ± 0,040	30
21,36 ± 0,20	4,156 ± 0,038	6
21,62 ± 0,20	4,107 ± 0,038	11
22,04 ± 0,20	4,030 ± 0,036	33
22,66 ± 0,20	3,921 ± 0,034	16
23,06 ± 0,20	3,854 ± 0,033	27
23,86 ± 0,20	3,726 ± 0,031	29
24,40 ± 0,20	3,645 ± 0,029	59
25,03 ± 0,20	3,555 ± 0,028	10
25,55 ± 0,20	3,484 ± 0,027	16
26,51 ± 0,20	3,360 ± 0,025	11
27,07 ± 0,20	3,291 ± 0,024	28
27,43 ± 0,20	3,249 ± 0,023	19
27,85 ± 0,20	3,201 ± 0,023	7

28,29 ± 0,20	3,152 ± 0,022	5
29,09 ± 0,20	3,067 ± 0,021	11
29,52 ± 0,20	3,023 ± 0,020	6
30,44 ± 0,20	2,934 ± 0,019	5
30,76 ± 0,20	2,904 ± 0,018	4

[0243] Определяли монокристаллическую структуру формы A (фигура 4). Монокристаллы, подходящие для рентгеноструктурного анализа формы A, получали путем растворения соединение 1 в диметилформамиде, фильтрования раствора в этанол и охлаждения смеси в холодильнике (4°C) в течение 3 дней с инициированием кристаллизации формы A. Кристаллическая система является моноклинной, а группа симметрии относится к C2/c. Параметры ячеек и рассчитанный объем составляют: a=58,1415(14) Å, b=4,03974(8) Å, c=17,1204(3) Å, α=90°, β=90,261(2)°, γ=90°, V=4021,15(14) $Å^3$. Молекулярная масса составляет 438,89 $г \cdot моль^{-1}$ с Z=8, что дает в результате рассчитанную плотность 1,450 $г \cdot см^{-3}$. Дополнительные данные по кристаллам и собранные параметры кристаллографических данных представлены в таблице 3. Асимметричная элементарная ячейка содержит одну молекулу соединения 1. Тиазол и эфир вращают на 180°, уточняя до 88% заполненности в преобладающей ориентации. Графическое изображение эллипсоида атомного смещения формы A соединения 1 в преобладающей ориентации представлено на фигуре 4. Порошковую рентгенограмму, рассчитанную по данным, полученным для монокристалла, сравнивают с экспериментальной рентгенограммой на фигуре 5.

Таблица 3. Данные по кристаллам и собранные параметры кристаллографических данных для формы A.

Эмпирическая формула	$C_{20}H_{15}ClN_6O_2S$
Молекулярная масса по формуле соединения ($г \cdot моль^{-1}$)	438,89
Температура (K)	293(9)
Длина волны (Å)	1,54184
Кристаллическая система	моноклинная
Группа симметрии	C2/c
Параметры элементарной ячейки	
a=58,1415(14) Å	α=90°
b=4,03974(8) Å	β=90,261(2)°
c=17,1204(3) Å	γ=90°
Объем элементарной ячейки ($Å^3$)	4021,15(14)
Число формульных единиц в ячейке, Z	8
Рассчитанная плотность ($г \cdot см^{-3}$)	1,450

Коэффициент поглощения ($мм^{-1}$)	2,917
F(000)	1808
Размер кристалла (mm^3)	0,38 × 0,04 × 0,02
Отражения, используемые для измерения ячейки	6912
θ диапазон для измерения ячейки	5,1510°-76,6050°
Собранные полные отражения	9098
Диапазоны индексов	$-53 \leq h \leq 71$; $-4 \leq k \leq 4$; $-21 \leq l \leq 21$
θ диапазон для сбора данных	θ_{min}=4,563°, θ_{max}=77,412°
Завершенность для $\theta_{макс}$	95%
Завершенность для $\theta_{полный}$=67,684°	99,8%
Коррекция поглощения	мультисканирование
Диапазон коэффициента пропускания	0,681-1,000
Метод уточнения	метод наименьших квадратов в полноматричном приближении по F^2
Независимые отражения	4047 [R_{int}=0,0225, R_σ=0,0298]
Отражения [$I>2\sigma(I)$]	3294
Отражения/ограничения/параметры	4047/7/299
Критерий соответствия по F^2	S=1,03
Конечные остаточные погрешности [$I>2\sigma(I)$]	R=0,0381, R_w=0,1057
Конечные остаточные погрешности [все отражения]	R=0,0471, R_w=0,1125
Наибольший дифференциальный пик и дырка ($e \cdot Å^{-3}$)	0,247, −0,281
Максимум/сдвиг среднего значения/стандартная неопределенность	0,001/0,000

[0244] Термограммы формы A представлены на фигуре 3A и фигуре 3B. Термогравиметрический анализ (TGA) не показывает потери массы вплоть до 207°C, что соответствует безводной форме. На кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) проявляется экзотермический эффект, обусловленный разложением, с началом возникновения при 207°C.

[0245] Изотерма динамической сорбции паров (DVS) позволяет предположить, что форма A характеризуется низкой гигроскопичностью (фигура 6). Гигроскопичность может быть отчасти охарактеризована как низкая, ограниченная или значительная в соответствии с методологией, представленной в соответствующей публикации (смотрите раздел "Эксперименты по динамической абсорбции паров"). Изменение массы в процессе проведения цикла сорбция/десорбция было незначительным при ~0,3% с отсутствием гистерезиса. Материал, извлекаемый после проведения эксперимента по динамической

сорбции паров (DVS), был идентифицирован методом порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) таким же, как и исходный материал.

Форма B, метастабильный десольват

[0246] Форма B представляет собой метастабильный ангидрат соединения 1, получаемый путем десольватирования полиморфной формы C метанолата соединения 1 путем воздействия температуры 80°C в течение ночи. В соответствии с термограммами для формы C, десольватированная форма (форма B) характеризуется началом разложения при температуре приблизительно 190°C. Было показано, что форма B превращается в форму A при проведении экспериментов с использованием различных растворителей при температуре окружающей среды (смотрите пример 4), что подтверждает, что форма B является метастабильной относительно формы A при этих условиях.

[0247] Порошковая рентгенограмма и список ее пиков для формы B соединения 1 приведены на фигуре 7 и в таблице 4, соответственно. Порошковая рентгенограмма формы B была успешно индексирована, и она обеспечивает обоснованное описание кристаллической формы с помощью полученных в эксперименте кристаллографических параметров элементарной ячейки и убедительное доказательство того, что рентгенограмма соответствует монокристаллической фазе (фигура 7). Форма имеет моноклинную элементарную ячейку, по-видимому содержащую четыре молекулы соединения 1. Следовательно, объем формульной единицы 497 $Å^3$, рассчитанный по результатам индексирования, должен соответствовать безводной форме.

Таблица 4. Наблюдаемые пики для формы B соединения 1.

°2θ	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
5,09 ± 0,20	17,347 ± 0,681	5
6,99 ± 0,20	12,636 ± 0,361	47
9,34 ± 0,20	9,461 ± 0,202	39
10,23 ± 0,20	8,640 ± 0,168	46
10,40 ± 0,20	8,499 ± 0,163	41
12,48 ± 0,20	7,087 ± 0,113	58
12,97 ± 0,20	6,820 ± 0,105	30
13,62 ± 0,20	6,496 ± 0,095	35
14,01 ± 0,20	6,316 ± 0,090	32
15,28 ± 0,20	5,794 ± 0,075	47
17,03 ± 0,20	5,202 ± 0,061	5
18,38 ± 0,20	4,823 ± 0,052	16
18,76 ± 0,20	4,726 ± 0,050	9
19,23 ± 0,20	4,612 ± 0,048	3
19,68 ± 0,20	4,507 ± 0,045	3

20,57 ± 0,20	4,314 ± 0,041	23
20,92 ± 0,20	4,243 ± 0,040	15
21,98 ± 0,20	4,041 ± 0,036	81
22,54 ± 0,20	3,941 ± 0,035	9
22,92 ± 0,20	3,877 ± 0,033	39
23,29 ± 0,20	3,816 ± 0,032	22
23,60 ± 0,20	3,767 ± 0,031	81
24,31 ± 0,20	3,658 ± 0,030	23
24,78 ± 0,20	3,590 ± 0,029	12
25,11 ± 0,20	3,544 ± 0,028	12
25,60 ± 0,20	3,477 ± 0,027	23
25,94 ± 0,20	3,432 ± 0,026	18
27,28 ± 0,20	3,266 ± 0,023	100
28,07 ± 0,20	3,176 ± 0,022	30
28,52 ± 0,20	3,127 ± 0,021	9
29,09 ± 0,20	3,067 ± 0,021	7
30,17 ± 0,20	2,960 ± 0,019	12
31,07 ± 0,20	2,876 ± 0,018	10

Материал D, метастабильный ангидрат

[0248] Материал D соединения 1 экспериментально идентифицирован в качестве ангидрата. Материал D получали только в виде смеси с формой A (и дополнительные неидентифицированные пики) при неудавшихся попытках выделить аморфное соединение 1 путем роторного испарения из DCM. Несмотря на то, что дополнительные неидентифицированные пики на порошковых рентгенограммах больше не появлялись через 7 недель хранения в условиях окружающей среды, тем не менее, материал D все еще присутствовал (фигура 8). Из этого следует, что материал D проявляет некоторую кинетическую стабильность при температуре окружающей среды. Тем не менее, было показано, что материал D превращается в форму A при проведении экспериментов с использованием различных растворителей при температуре окружающей среды (смотрите пример 4), что подтверждает, что материал D является метастабильным относительно формы A при этих условиях.

[0249] Термограммы материала D (в виде смеси с формой A) представлены на фигуре 9A и фигуре 9B. Термогравиметрический анализ (TGA) не показывает потери массы вплоть до 237°C, что соответствует смеси безводных форм. На кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) проявляется экзотермический эффект, обусловленный разложением, с началом возникновения при приблизительно 174°C.

Форма E, метастабильный ангидрат

[0250] Форма E представляет собой ангидрат соединения 1 с температурой начала разложения 201°C (фигура 12a и фигура 12 B). Форма E является метастабильной относительно формы A; относительное термодинамическое соотношение подтверждали с помощью экспериментов по взаимному превращению суспензии, проводимых при температуре окружающей среды, температурах 55°C и 77°C (смотрите пример 4). Форма E чаще всего обнаруживали при диспропорционировании различных солей соединения 1 в воде. Кристалл, подходящий для проведения рентгеноструктурного анализа, получали путем медленного охлаждения насыщенного раствора аморфного соединения 1 в THF.

[0251] Порошковая рентгенограмма и список пиков для формы E соединения 1 представлены на фигуре 11 (экспериментальная, верхняя) и в таблице 5, соответственно.

Таблица 5. Наблюдаемые пики для формы E соединения 1.

°2θ	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
7,24 ± 0,20	12,198 ± 0,336	65
7,49 ± 0,20	11,788 ± 0,314	27
8,48 ± 0,20	10,413 ± 0,245	14
9,73 ± 0,20	9,079 ± 0,186	17
10,71 ± 0,20	8,255 ± 0,154	5
11,40 ± 0,20	7,757 ± 0,136	50
11,57 ± 0,20	7,640 ± 0,132	16
12,43 ± 0,20	7,116 ± 0,114	16
13,00 ± 0,20	6,806 ± 0,104	8
13,13 ± 0,20	6,738 ± 0,102	9
13,61 ± 0,20	6,500 ± 0,095	18
14,32 ± 0,20	6,181 ± 0,086	3
14,53 ± 0,20	6,092 ± 0,083	4
15,04 ± 0,20	5,885 ± 0,078	10
15,27 ± 0,20	5,797 ± 0,075	4
15,74 ± 0,20	5,624 ± 0,071	45
16,30 ± 0,20	5,435 ± 0,066	20
16,82 ± 0,20	5,268 ± 0,062	13
17,05 ± 0,20	5,197 ± 0,061	38
17,44 ± 0,20	5,080 ± 0,058	23
18,07 ± 0,20	4,906 ± 0,054	58
18,53 ± 0,20	4,784 ± 0,051	9
19,03 ± 0,20	4,660 ± 0,049	51

19,19 ± 0,20	4,621 ± 0,048	39
19,51 ± 0,20	4,546 ± 0,046	10
19,85 ± 0,20	4,469 ± 0,045	11
20,09 ± 0,20	4,416 ± 0,044	21
21,01 ± 0,20	4,225 ± 0,040	22
21,54 ± 0,20	4,122 ± 0,038	42
21,62 ± 0,20	4,106 ± 0,038	44
22,01 ± 0,20	4,035 ± 0,036	86
22,64 ± 0,20	3,924 ± 0,034	16
22,92 ± 0,20	3,877 ± 0,033	100
23,29 ± 0,20	3,816 ± 0,032	10
24,18 ± 0,20	3,678 ± 0,030	36
25,04 ± 0,20	3,554 ± 0,028	33
25,33 ± 0,20	3,513 ± 0,027	17
25,69 ± 0,20	3,465 ± 0,027	14
25,93 ± 0,20	3,434 ± 0,026	9
26,21 ± 0,20	3,397 ± 0,025	12
26,64 ± 0,20	3,344 ± 0,025	51
26,93 ± 0,20	3,309 ± 0,024	24
27,24 ± 0,20	3,271 ± 0,024	12
27,64 ± 0,20	3,225 ± 0,023	15
27,97 ± 0,20	3,187 ± 0,022	10
28,35 ± 0,20	3,145 ± 0,022	9
28,99 ± 0,20	3,078 ± 0,021	14
29,37 ± 0,20	3,038 ± 0,020	11
30,72 ± 0,20	2,908 ± 0,018	16
31,07 ± 0,20	2,876 ± 0,018	7
31,57 ± 0,20	2,831 ± 0,017	17

[0252] Была успешно определена монокристаллическая структура формы E (фигура 10). Кристаллическая система является моноклинной, а группа симметрии относится к $P2_1/n$. Параметры ячеек и рассчитанный объем составляют: a=11,83974(13) Å, b=23,5195(2) Å, c=14,48807(17) Å, α=90°, β=101,5333(11)°, γ=90°, V=3952,96(7) $Å^3$. Молекулярная масса составляет 438,89 $г \cdot моль^{-1}$ с Z=8, что дает в результате рассчитанную плотность 1,475 $g \cdot см^{-3}$. Дополнительные данные по кристаллам и собранные параметры кристаллографических данных представлены в таблице 6. Графическое изображение

эллипсоида атомного смещения формы E соединения 1 представлено на фигуре 10. Показанная асимметричная элементарная ячейка содержит две молекулы соединения 1. Сравнение рассчитанной порошковой рентгенограммы с экспериментальной рентгенограммой приведено на фигуре 11.

Таблица 6. Данные по кристаллам и собранные параметры кристаллографических данных для формы E

Эмпирическая формула	$C_{20}H_{15}ClN_6O_2S$
Молекулярная масса по формуле соединения ($г \cdot моль^{-1}$)	438,89
Температура (K)	299,8(3)
Длина волны (Å)	1,54184
Кристаллическая система	моноклинная
Группа симметрии	$P2_1/n$
Параметры элементарной ячейки	
a=11,83974(13) Å	α=90°
b=23,5195(2) Å	β=101,5333(11)°
c=14,48807(17) Å	γ=90°
Объем элементарной ячейки ($Å^3$)	3952,96(7)
Число формульных единиц в ячейке, Z	8
Рассчитанная плотность ($г \cdot см^{-3}$)	1,475
Коэффициент поглощения ($мм^{-1}$)	2,968
F(000)	1808
Размер кристалла ($мм^3$)	0,19 × 0,1 × 0,04
Отражения, используемые для измерения ячейки	9088
θ диапазон для измерения ячейки	3,6260°-76,9860°
Собранные полные отражения	21119
Диапазоны индексов	$-14 \le h \le 12$; $-21 \le k \le 29$; $-18 \le l \le 18$
θ диапазон для сбора данных	θ_{min}=3,637°, θ_{max}=77,701°
Завершенность для θ_{max}	97,4%
Завершенность для θ_{full}=67,684°	100%
Коррекция поглощения	мультисканирование
Диапазон коэффициента пропускания	0,888-1,000
Метод уточнения	метод наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2
Независимые отражения	8184 [R_{int}=0,0266, R_σ=0,0339]

Отражения [I>2σ(I)]	6319
Отражения/ограничения/параметры	8184/0/545
Критерий соответствия по F^2	S=1,04
Конечные остаточные погрешности [I>2σ(I)]	R=0,0427, R_w=0,1155
Конечные остаточные погрешности [все отражения]	R=0,0572, R_w=0,1243
Наибольший дифференциальный пик и дырка ($e \cdot Å^{-3}$)	0,315, −0,321

[0253] Термограммы формы E представлены на фигуре 12A и фигуре 12B. Термогравиметрический анализ (TGA) не показывает потери массы вплоть до ~200 °C, что соответствует безводной форме. На кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) проявляется экзотермический эффект, обусловленный разложением, с началом возникновения при приблизительно 201°C.

Гидратные формы

Форма F гидрат

[0254] Форма F, по-видимому, представляет собой гидрат соединения 1. Форму F получали путем суспендирования HCl соли соединения 1 в воде (смотрите пример 2 и таблицу 1). Было показано, что гидрат остается неизменным в течение 5 дней под вакуумом при температуре окружающей среды, но дегидратируется под воздействием температуры 100°C. Термические характеристики позволяют предположить, что разложение происходит сразу после дегидратации при повышенных температурах.

[0255] Порошковые рентгенограммы HCl соли соединения 1 и формы F гидрата соединения 1 в форме свободного основания являются аналогичными (фигура 13), что позволяет предположить, что кристаллические структуры также являются аналогичными. По-видимому, гидрат образуется в результате вытеснения Cl^- из кристаллической структуры. Многочисленные попытки кристаллизовать гидратированную форму непосредственно из раствора соединения в форме свободного основания были безуспешными, даже при внесении затравки вплоть до 50 масс.%. Вместо этого, в системах водных растворителей при высокой активности воды могли оставаться гели соединения в форме свободного основания или они в конечном итоге могли кристаллизоваться в форму A при активности воды 0,7 и ниже. Поэтому, маловероятно, что образование гидрата соединения в форме свободного основания будет происходить без HCl соли в качестве промежуточного соединения.

[0256] Порошковая рентгенограмма и список ее пиков для формы F соединения 1 приведены на фигуре 14 в таблице 7, соответственно. Порошковая рентгенограмма была успешно индексирована, и она обеспечивает убедительное доказательство того, что рентгенограмма соответствует монокристаллической фазе (фигура 14). Форма имеет моноклинную элементарную ячейку, по-видимому содержащую две молекулы соединения 1. Следовательно, объем формульной единицы 511 $Å^3$, рассчитанный по результатам

индексирования, должен соответствовать гидрату, который может теоретически включать до одного моля соединения на моль воды.

Таблица 7. Наблюдаемые пики для формы F соединения 1.

°2θ	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
7,11 ± 0,20	12,423 ± 0,349	8
9,73 ± 0,20	9,083 ± 0,186	67
9,93 ± 0,20	8,900 ± 0,179	27
11,88 ± 0,20	7,443 ± 0,125	100
12,07 ± 0,20	7,327 ± 0,121	91
12,37 ± 0,20	7,150 ± 0,115	21
13,98 ± 0,20	6,330 ± 0,090	15
14,63 ± 0,20	6,050 ± 0,082	16
15,33 ± 0,20	5,775 ± 0,075	15
16,67 ± 0,20	5,314 ± 0,063	11
17,33 ± 0,20	5,113 ± 0,059	41
17,94 ± 0,20	4,940 ± 0,055	14
18,46 ± 0,20	4,802 ± 0,052	8
19,44 ± 0,20	4,562 ± 0,046	71
20,81 ± 0,20	4,265 ± 0,041	66
21,13 ± 0,20	4,201 ± 0,039	18
21,50 ± 0,20	4,130 ± 0,038	19
22,00 ± 0,20	4,037 ± 0,036	10
23,16 ± 0,20	3,837 ± 0,033	43
23,68 ± 0,20	3,754 ± 0,031	74
24,18 ± 0,20	3,678 ± 0,030	44
24,97 ± 0,20	3,563 ± 0,028	58
25,67 ± 0,20	3,468 ± 0,027	45
26,35 ± 0,20	3,380 ± 0,025	49
27,55 ± 0,20	3,235 ± 0,023	10
28,19 ± 0,20	3,163 ± 0,022	17
28,81 ± 0,20	3,096 ± 0,021	25
29,53 ± 0,20	3,022 ± 0,020	12
30,07 ± 0,20	2,969 ± 0,019	25
30,50 ± 0,20	2,929 ± 0,019	30

30,93 ± 0,20	2,889 ± 0,018	13
31,59 ± 0,20	2,830 ± 0,017	9
32,29 ± 0,20	2,770 ± 0,017	18

[0257] Результаты интерпретации ^{1}H ЯМР спектра согласуются с химической структурой соединения 1. Пики, которые могли бы быть отнесены к остаточному органическому растворителю, в явном виде не обнаруживаются. Несмотря на то, что форма F образуется из HCl соли, методом ионной хроматографии количественно определяется пренебрежимо малое количество Cl^-, что подтверждает, что форма F представляет собой кристаллическую форму соединения 1 в форме свободного основания.

[0258] Термограммы для формы F представлены на фигуре 15A и фигуре 15B. Термогравиметрический анализ (TGA) показывает изначальную потерю массы 3,2% вплоть до температуры 135°C и дополнительную потерю массы 0,8% в диапазоне температур от 135 до 187°C. Полагая, что вода является единственным легколетучим компонентом (остаточный органический растворитель не был обнаружен в ^{1}H ЯМР спектре, обсужденном выше), потеря массы на изначальной стадии является эквивалентной ~0,8 молям воды на моль соединения 1. На кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) проявляется широкий пик эндотермического эффекта в результате дегидратации, за которым сразу следуют экзотермические эффекты при температуре выше 120°C. Обнаруженные на кривой DSC экзотермические эффекты позволяют предположить, что разложение происходит сразу после дегидратации. Соответственно, нагревание образца до температуры 100°C в течение нескольких минут приводило к потере кристалличности, что обнаруживалось методом порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD).

[0259] Изотерма динамической сорбции паров (DVS) указывает на то, что форма F проявляет ограниченную гигроскопичность (фигура 16). Наблюдалось увеличение массы на 1,8% в диапазоне относительной влажности 5-95% RH и потеря массы на 1,5% со значительным гистерезисом при десорбции. Извлекаемый после проведения DVS образец все еще представлял собой форму F, что подтверждалось методом порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD).

Сольватированные формы

Форма C метанолат

[0260] Форма C представляет собой метанолат, обнаруживаемый при проведении экспериментов с использованием метанола. В частности, аморфное соединение 1 суспендировали в метанольном растворе при температуре окружающей среды в течение 30 минут в атмосфере N_2. Последующее удаление растворителя при 60°C приводило к выделению формы C (таблица 1). Сольват является кинетически стабильным, и было показано, что он остается неизменным в течение 9 недель при воздействии условий окружающей среды. Однако, метанолат будет десольватироваться в форму B (смотрите форму B) при воздействии температуры 80°C в течение ночи.

[0261] Порошковая рентгенограмма и список ее пиков для формы F соединения 1 представлены на фигуре 17 и в таблице 8, соответственно. Порошковая рентгенограмма была успешно индексирована, и она обеспечивает убедительное доказательство того, что рентгенограмма соответствует монокристаллической фазе (фигура 17). Эта форма имеет моноклинную элементарную ячейку, содержащую, по-видимому, четыре молекулы соединения 1. Соответственно, объем формульной единицы 544 $Å^3$, рассчитанный по результатам индексирования, будет соответствовать сольвату, который может теоретически включать до одного моля соединения на моль метанола.

Таблица 8. Наблюдаемые пики для формы C соединения 1.

°2θ	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
4,71 ± 0,20	18,746 ± 0,796	6
7,06 ± 0,20	12,511 ± 0,354	41
8,50 ± 0,20	10,394 ± 0,244	44
9,41 ± 0,20	9,391 ± 0,199	65
10,27 ± 0,20	8,606 ± 0,167	20
12,26 ± 0,20	7,214 ± 0,117	21
12,49 ± 0,20	7,081 ± 0,113	62
14,17 ± 0,20	6,245 ± 0,088	54
17,05 ± 0,20	5,196 ± 0,061	13
18,92 ± 0,20	4,687 ± 0,049	49
19,39 ± 0,20	4,574 ± 0,047	8
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	8
20,65 ± 0,20	4,298 ± 0,041	47
21,05 ± 0,20	4,217 ± 0,040	19
22,06 ± 0,20	4,026 ± 0,036	63
23,19 ± 0,20	3,832 ± 0,033	35
23,67 ± 0,20	3,756 ± 0,031	96
24,02 ± 0,20	3,702 ± 0,030	38
24,35 ± 0,20	3,652 ± 0,030	20
24,68 ± 0,20	3,604 ± 0,029	21
25,25 ± 0,20	3,524 ± 0,027	27
25,73 ± 0,20	3,460 ± 0,026	16
26,42 ± 0,20	3,371 ± 0,025	100
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	10
27,70 ± 0,20	3,218 ± 0,023	31

28,58 ± 0,20	3,121 ± 0,021	17
29,12 ± 0,20	3,064 ± 0,021	25
29,52 ± 0,20	3,023 ± 0,020	17
30,14 ± 0,20	2,963 ± 0,019	8
31,31 ± 0,20	2,855 ± 0,018	15
31,80 ± 0,20	2,812 ± 0,017	7

[0262] Термограммы для формы C представлены на фигуре 18A и фигуре 18B. Термогравиметрический анализ (TGA) показывает потерю массы 3,2% вплоть до температуры 196°C. Полагая, что MeOH является единственным легколетучим компонентом, потеря массы является эквивалентной 0,5 молям MeOH на моль соединения 1. Широкие пики эндотермических эффектов до температуры 60°C на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) обусловлены десольватацией и превращением этой формы в форму B. Начало возникновения экзотермического эффекта, обусловленного разложением десольватированной формы, проявляется при 190°C.

Пример 4. Относительная термодинамическая стабильность

[0263] Для выявления наиболее термодинамически стабильной безводной формы соединения 1 были проведены эксперименты по взаимопревращению (таблица 9). Эксперименты по взаимопревращению или по конкуренции при образовании суспензий представляют собой эксперимент с использованием раствора, в котором обеспечивается рост менее растворимого (более стабильного) кристалла за счет более растворимой кристаллической формы. Помимо образования сольвата или его разложения, более стабильный полиморф, полученный в результате проведения эксперимента по взаимопревращению, не зависит от используемого растворителя, в силу того что термодинамически стабильный полиморф имеет более низкую энергию и, следовательно, более низкую растворимость. Выбор растворителя влияет на кинетику превращения полиморфа, но не на термодинамическое соотношение между полиморфными формами.

Таблица 9. Эксперименты по конкурирующему взаимопревращению между кристаллическими формами при образовании суспензий

Формы	Температура	Растворитель (по объему) [11]	Время	Результат
A+B	Комнатная	DCM	2 дня	A+B
		DCM	8 дней	A+B(минорная)
		90:10 H_2O/DMF (0,97 a_w)	6 дней	A
A+D	Комнатная	DCM	11 дней	A
		EtOH	<1 минута	A

A+E	Комнатная	DCM	11 дней	A
	55°C	THF	1 день	A
		THF	1 день	A
	77°C	DMF	1 день	A разупоря-доченная
		DMF	1 день	A
A+B+F	Комнатная	60:40 H_2O/DMF (0,78 a_w)	9 дней	A
		07:93 H_2O/THF (0,91 a_w)	11 дней	A

[0264] Различные соединения форм B, E, F и материала D суспендировали с формой A в условиях окружающей среды и при повышенных температурах (в случае экспериментов с формой E). Использовали различные системы растворителей, которые характеризовались различными величинами активности воды. Получали насыщенные растворы, которые затем добавляли к смесям, состоящим из приблизительно эквивалентных количеств форм. Смеси перемешивали в течение определенного периода времени, и твердые вещества собирали и анализировали методом порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD).

[0265] Независимо от использованных смесей, в каждом эксперименте преобладала форма A. Это дает основание полагать, что форма A более термодинамически стабильна, чем форма B и материал D, при температуре окружающей среды, и более термодинамически стабильна, чем форма E, при температуре окружающей среды, температурах 55°C и 77°C.

Выводы

[0266] В связи с тем, что соединений 1 имеет величину pKa, характерную для соединений со слабоосновными свойствами, для образования солей были выбраны более сильные кислоты. Кристаллические материалы были успешно выделены в случае использования всех восьми сильных кислот, и был выделен, по меньшей мере, один репрезентативный кристаллический образец из предполагаемых солей безилата, HCl, мезилата, нападизилата, напсилата, сульфата и тозилата.

[0267] Формы свободного основания соединения 1, формы A, B, материала D и формы E, представляют собой безводные формы, форма F представляет собой гидрат, и форма C представляет собой метанолат. Форма A ангидрат имеет ограниченную гигроскопичность, температуру начало разложения 207°C и является наиболее термодинамически стабильной по сравнению с другими безводными формами. Метастабильный десольват формы B получают путем десольватации формы C метанолата в течение ночи при температуре 80°C. Форма E метастабильный ангидрат чаще всего обнаруживалась при диспропорционировании различных солей соединений 1 в воде. Форму F гидрат получали суспендированием соли HCl формы A в воде. Не ссылаясь в

качестве доказательства на какую-либо теорию, тем не менее, можно предположить, что гидрат образуется в результате вытеснения Cl- из кристаллической структуры, что вряд ли может происходить без участия соли HCl в качестве промежуточного продукта. Было показано, что гидрат остается неизменным в течение 5 дней в условиях вакуума при температуре окружающей среды, но дегидратируется с сопутствующим разложением при воздействии температуры 100°C. В результате этих экспериментов было установлено, что форма A соединения 1 обладает стабильностью, которая превосходит стабильность других изученных полиморфов соединения 1.

Пример 5. Воздействие соединения 1 на крыс с возрастными нарушениями

Субъекты исследования

[0268] Стареющих самцов крыс линии Long-Evans в возрасте 9 месяцев приобретали у компании Charles River Laboratories (Raleigh, NC)) и помещали в виварий Университета Джона Хопкинса (The Johns Hopkins University) до проведения фоновой поведенческой оценки в водном лабиринте при достижении ими возраста 24 месяцев. Молодых крыс, приобретенных у этой же компании, содержали в том же самом виварии, и их так же подвергали фоновой оценке в возрасте 6 месяцев, но не использовали в испытаниях воздействия лекарственного средства в задаче лабиринта с радиальными рукавами. Всех крыс содержали по отдельности при температуре 25°C и поддержании 12-часового цикла день/ночь. Пищу и воду предоставляли без ограничения, если не указано иное. На протяжении всего эксперимента проводили обследование крыс на предмет состояния их здоровья и отсутствия патогенов, а также при вскрытии после их умерщвлении. Все процедуры проводили в соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения США (NIH) с использованием протоколов, одобренных Институциональным комитетом по уходу и использованию животных Университета Джона Хопкинса.

Фоновая поведенческая оценка

[0269] Всех крыс подвергали стандартизированной оценке восприятия пространства перед началом исследований по воздействию лекарственного средства. Для фоновой оценки использовали общепризнанный протокол водного лабиринта Морриса, подробно описанный в другом месте (Gallagher et al, 1993). Вкратце, крыс обучали в течение 8 дней (три испытания в день) находить замаскированную спасательную платформу, которая оставалась в одном и том же месте на протяжении всего обучения в водном лабиринте. Каждое шестое испытание состояло из пробного испытания (свободное плавание без спасательной платформы), которое служило для оценки развития пространственно локализованного поиска спасательной платформы. Во время этих пробных испытаний, создавали индекс обучения на основе близости нахождения крысы к спасательной платформе и использовали его для определения нарушений у пожилых крыс. Индекс обучения представляет собой сумму взвешенных оценок близости нахождения к спасательной платформе, полученных во время пробных испытаний, при этом низкие оценки отражают поиск вблизи спасательной платформы, а высокие оценки

отражают поиски на более далеком расстоянии от платформы (Gallagher et al, 1993). Обучение ориентирам (видимая спасательная платформа) проводили в последний день обучения для проверки сенсомоторных и мотивационных факторов, не зависящих от пространственного обучения. Для исследований использовали пожилых крыс с нарушенной пространственной памятью (то есть с показателями индекса обучения, выходящим за пределы "нормативного" диапазона для молодых крыс), но успешно обучающихся по описанным ниже ориентирам.

1. Испытания в лабиринте с радиальным рукавом при кратковременном лечении путем перорального приема соединения 1

[0270] Пожилых крысы, лишенных корма, у которых поддерживали массу тела, которая составляла приблизительно 85% от массы тела при режиме свободного доступа к корму, подвергали испытаниям в отношении их памяти, зависящей от гиппокампа, при выполнении задачи в радиальном лабиринте при введении различных доз неочищенного Соединение 1 (агониста рецептора α5 $GABA_A$).

[0271] Используемая установка лабиринта с радиальными рукавами состояла из восьми равноотстоящих друг от друга рукавов. Приподнятый рукав лабиринта (7 см в ширину и 75 см в длину) выходил из каждой грани восьмигранной центральной платформы (диаметром 30 см, высотой 51,5 см). Прозрачные боковые стенки на рукавах имели высоту 10 см и наклон под углом 65°, образуя желоб. Лунка для пищевой приманки (диаметром 4 см, глубиной 2 см) располагалась на дальнем конце каждого рукава. В качестве пищевой приманки использовали Froot LoopsTM (Kellogg Company). Заграждения, изготовленные из PlexiglasTM (высота 30 см x ширина 12 см), могли быть располагаться таким образом, чтобы предотвратить проникновение в какой-либо рукав. Также были предусмотрены многочисленные дополнительные лабиринты, окружающие установку, которые являлись раздражающими стимулами. Сначала крыс подвергали предварительному обучению (Chappell et al., 1998). Предварительное обучение состояла из фазы привыкания, фазы обучения по стандартному заданию на выигрыш-переход и еще одной фазы обучения, в которой постепенно становилась более длительной задержка между показом подмножества рукавов, указанного экспериментатором (пять рукавов доступны и три рукава заблокированы) и выполнением задачи выигрыш-переход с восемью рукавами (то есть, со всеми восемью рукавами).

[0272] В фазе привыкания, крыс знакомили с лабиринтом в течение сеанса продолжительностью 10 минут в течение нескольких дней. В каждом из этих сеансов, пищевые вознаграждения распределяли по лабиринту сначала на центральной платформе и в рукавах, а затем постепенно ограничивались только рукавами. После этой фазы привыкания, использовали стандартный протокол обучения, в котором пищевые гранулы располагали на конце каждого рукава. Крыс подвергали одному испытанию каждый день. Каждое ежедневное испытание прерывали, когда крысы обнаруживали все восемь пищевых гранул, либо когда было сделано 16 выборов, либо когда истекало 10 минут. После завершения этой фазы обучения, проводили вторую фазу обучения, в которой

требование к памяти увеличивали за счет введения короткой задержки во время испытания. В начале каждого испытания блокировали три рукава из восьми рукавов лабиринта. Крысам давали возможность получать пищу в пяти рукавах, к которым был разрешен доступ во время этой начальной "информационной фазы" испытания. Затем крыс удаляли из лабиринта на все более длительные промежутки времени в течение нескольких дней (1 мин, 30 мин, 60 мин и так далее), в течение которых барьеры в лабиринте удалялись, что открывало доступ ко всем восьми рукавам. Затем крыс помещали обратно на центральную платформу и давали им возможность получить оставшиеся пищевые вознаграждения во время этой фазы испытания "теста на запоминание". В ходе испытаний изменяли идентичность и конфигурацию заблокированных рукавов.

[0273] Подсчитывали количество ошибок, допущенных крысами во время фазы испытания на запоминание. В испытании считали ошибкой, если крысы посещали рукав, из которого пища уже была извлечена в компоненте испытания с предварительной задержкой, или если они повторно посещали рукав в сеансе после задержки, который они уже посещали. После завершения предварительного обучающего испытания, крыс подвергали испытанию на выполнение задания при введении им различных доз соединения 1, используя задержку в течение 5 часов между вводимой информацией и испытанием на запоминание.

[0274] Эффективность соединения 1 оценивали с использованием перорального зонда (PO), через который вводили лекарственное средство в объеме 10 мл/кг за 30-40 минут до каждого испытания на запоминание информации. Испытываемые дозы составляли 0, 3, 10 и 30 мг/кг, используя возрастающие и убывающие серии доз, то есть сначала вводили серию доз в возрастающем порядке, а затем повторяли введение в убывающем порядке. Таким образом, эффект каждой дозы определяли два раза, для анализа использовали среднее количество ошибок, сделанных в двух определениях для каждой дозы. Каждое испытание лекарственного средства проводился через день, в промежутке между которыми вымывали лекарственное средства, а носитель, используемый для доставки лекарства, представлял собой 20% Tween-80.

[0275] Полученные результаты показывают, что крысы с возрастными нарушениями, которым вводили соединение 1 в дозе 10 мг/кг, выполняли задачи в лабиринте с радиальными рукавами с меньшим количеством ошибок (фигура 20). Эти результаты показывают, что соединение 1 улучшает когнитивные функции крыс с возрастными нарушениями.

2. Испытания в водном лабиринте при кратковременном и продолжительном лечении с помощью соединения 1

[0276] Крыс обучали и подвергали испытаниям в новой среде водного лабиринта для оценки эффектов лечения. Используемый в изобретении водный лабиринт располагали в другой комнате и окружали занавесками с новым набором узоров по сравнению с лабиринтом, использовавшимся для первоначальной оценки когнитивного

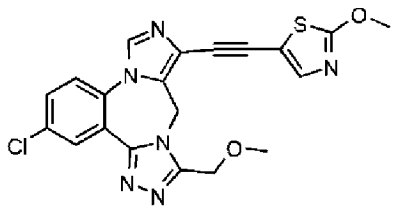
статуса. Используемый протокол обучения и тестирования был идентичен протоколу с активируемым пространственным обучением, описанному в публикации Haberman et al. (2008, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 105, 10601-10606). Задание заключалась в том, чтобы крысы доплыли до видимой спасательной платформы в фиксированном месте при наличии пространственных информационных сигналов в течение 8 тренировочных проб с интервалом между пробами 8 минут. Через час после последнего обучающего испытания, крысы проходили пробный тест при отсутствие спасательной платформы (свободное плавание) для оценки памяти о местоположении платформы, измеряемой временем, затраченным на поиск местоположения цели.

[0277] Для оценки эффектов кратковременного и долговременного лечения с помощью соединения 1, крысам инъекционно вводили лекарственное средство в течение 15-16 дней с оценкой на водном лабиринте в первый день (эффект кратковременного лечения) и в последний день (эффект долговременного лечения). Различные окружающие пространственные информационные сигналы и спасательные места в водном лабиринте использовали для начальной и последующих оценок. Соединение 1 вводили в дозе 10 мг/кг путем интраперитонеальной инъекции (IP) в объеме 1 мл/кг. В дни проведения оценки в водном лабиринте, лекарственное средство вводили за 30-40 минут до первого тренировочного испытания. Носитель, используемый для доставки соединения 1, состоял из 10% N-метил-2-пирролидона (NMP), 45% PEG-400, 11,25% 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина (HPCD) при концентрации 25% и при 33,75% дистиллированной воды.

[0278] Полученные результаты показывают, что крысы, которым вводили соединение 1 в дозе 10 мг/кг, проводили больше времени в целевом квадранте водного лабиринта Морриса (фигура 21). Результаты показывают, что соединение 1 улучшает когнитивные функции крыс с возрастными нарушениями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения, имеющая структуру



где кристаллическая форма представляет собой форму A.

2. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из 3,0 и 21,0 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

3. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), дополнительно включающей, по меньшей мере, один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 9,1, 10,7, 13,8, 22,0, 23,1, 23,9, 24,4 и 27,1 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

4. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 5.

5. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся пространственной группой симметрии C2/c, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

6. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=58,1415(14) Å, b=4,03974(8) Å, c=17,1204(3) Å, α=90°, β=90,261(2)°, γ=90°, V=4021,15(14) $Å^3$.

7. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 3B.

8. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 207 °C.

9. Кристаллическая форма по п. 1 характеризующаяся двумя или более из свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 5;

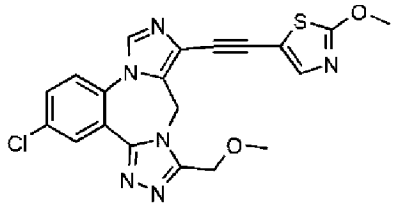
b. пространственной группой симметрии C2/c, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=58,1415(14) Å, b=4,03974(8) Å, c=17,1204(3) Å, α=90°, β=90,261(2)°, γ=90°, V=4021,15(14) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 3B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 207 °C.

10. Кристаллическая форма соединения, имеющая структуру



, где кристаллическая форма представляет собой форму B.

11. Кристаллическая форма по п. 10, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из 13,0 и 15,3 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

12. Кристаллическая форма по п. 10, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), дополнительно включающей, по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 7,0, 9,3, 10,2, 10,4, 12,5, 13,6, 14,0, 22,0, 23,0, 23,6 и 27,3 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

13. Кристаллическая форма по п. 10, характеризующаяся порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 7.

14. Кристаллическая форма по п. 10, характеризующаяся элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

15. Кристаллическая форма по п. 10, характеризующаяся объемом формульной единицы приблизительно 497 $Å^3$, определенным на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

16. Кристаллическая форма по п. 10, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

17. Кристаллическая форма по п. 10, характеризующаяся двумя или более из свойств:

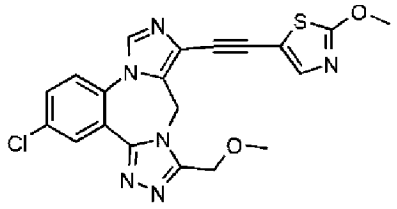
a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 7;

b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы приблизительно 497 $Å^3$, определенным на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

18. Кристаллическая форма соединения, имеющая структуру



, где кристаллическая форма представляет собой форму C.

19. Кристаллическая форма по п. 18, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из 8,5, и 18,9 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

20. Кристаллическая форма по п. 18, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), дополнительно включающей, по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 7,1, 9,4, 10,3, 12,3, 12,5, 14,2, 20,7, 22,1, 23,2, 23,7, 24,0 и 26,4 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

21. Кристаллическая форма по п. 18, характеризующаяся порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 17.

22. Кристаллическая форма по п. 18, характеризующаяся элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

23. Кристаллическая форма по п. 18, характеризующаяся объемом формульной единицы приблизительно 544 $Å^3$, определенным на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

24. Кристаллическая форма по п. 18, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 18B.

25. Кристаллическая форма по п. 18, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

26. Кристаллическая форма по п. 18, характеризующаяся двумя или более из свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 17;

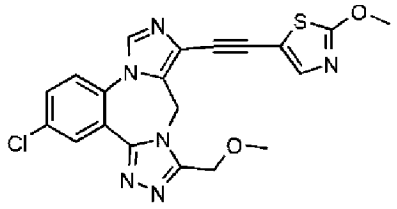
b. элементарной ячейкой моноклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. объемом формульной единицы приблизительно 544 $Å^3$, определенным на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 18B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 190°C.

27. Кристаллическая форма соединения, имеющая структуру



, где кристаллическая форма представляет собой форму E.

28. Кристаллическая форма по п. 27, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из группы, состоящей из 11,4, 18,1 и 21,6 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

29. Кристаллическая форма по п. 27, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), дополнительно включающей, по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 7,2, 22,0, 23,0, 24,2, 25,0 и 26,6 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

30. Кристаллическая форма по п. 27, характеризующаяся порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 11.

31. Кристаллическая форма по п. 27, характеризующаяся пространственной группой симметрии $P2_1/n$, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

32. Кристаллическая форма по п. 27, характеризующаяся элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=11,83974(13) Å, b=23,5195(2) Å, c=14,48807(17) Å, α=90°, β=101,5333(11)°, γ=90°, V=3952,96(7) $Å^3$.

33. Кристаллическая форма по п. 27, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 12B.

34. Кристаллическая форма по п. 27, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 201°C.

35. Кристаллическая форма по п. 27, характеризующаяся двумя или более из свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 11;

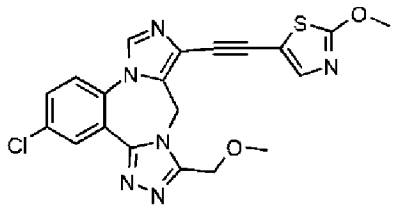
b. пространственной группой симметрии $P2_1/n$, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа;

c. элементарной ячейкой, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа, имеющей параметры: a=11,83974(13) Å, b=23,5195(2) Å, c=14,48807(17) Å, α=90°, β=101,5333(11)°, γ=90°, V=3952,96(7) $Å^3$;

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), практически такой же, как приведенная на фигуре 12B; и

e. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей экзотермический эффект, проявляющийся при температуре приблизительно 201°C.

36. Кристаллическая форма соединения, имеющая структуру



, где кристаллическая форма представляет собой форму F.

37. Кристаллическая форма по п. 36, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), включающей, по меньшей мере, один пик, выбранный из группы, состоящей из 9,9, 11,9, 17,3, 19,4 и 25,7 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

38. Кристаллическая форма по п. 36, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), дополнительно включающей, по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из группы, состоящей из 9,7, 12,1, 20,8, 23,2, 23,7, 24,2, 25,0 и 26,4 градусов 2θ ± 0,2 градусов 2θ.

39. Кристаллическая форма по п. 36, характеризующаяся порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 13.

40. Кристаллическая форма по п. 36, характеризующаяся элементарной ячейкой триклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

41. Кристаллическая форма по п. 36, характеризующаяся объемом формульной единицы приблизительно 511 $Å^3$, определенным на основе результатов рентгеноструктурного анализа.

42. Кристаллическая форма по п. 36, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющий экзотермический эффект при приблизительно 120°C.

43. Кристаллическая форма по п. 36, характеризующаяся двумя или более из свойств:

a. порошковой рентгенограммой (XRPD), практически такой же, как приведенная на фигуре 13;

b. элементарной ячейкой триклинной сингонии, определенной на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

c. объемом формульной единицы приблизительно 511 $Å^3$, определенным на основе результатов рентгеноструктурного анализа; и

d. кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющий экзотермический эффект при приблизительно 120°.

44. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую форму соединения, определенную в любом одном из пп. 1-43, и фармацевтически приемлемый носитель.

45. Фармацевтическая комбинация, включающая:

a. первую фармацевтическую композицию, определенную в п. 44; и

b. одну или более фармацевтических композиций, включающих одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из антипсихотического средства, мемантина, ингибитора SV2A и ингибитора ацетилхолинэстеразы (AchEI) или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарство любых из упомянутых выше терапевтических средств.

46. Фармацевтическая композиция по п. 45, где одна или более дополнительных фармацевтических композиций включают одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из:

a. ингибитора SV2A, выбранного из группы, состоящей из леветирацетама, селетрацетама и бриварацетама, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарство любых из упомянутых выше терапевтических средств;

b. антипсихотического средства, выбранного из группы, состоящей из арипипразола, оланзапина и зипрасидона, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарство любых из упомянутых выше терапевтических средств;

c. мемантина или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства; и

d. ингибитора ацетилхолинэстеразы (AchEI), выбранного из группы, состоящей из донепезила, галантамина, амбенония и ривастигмина, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарство любых из упомянутых выше терапевтических средств.

47. Фармацевтическая комбинация по любому одному из пп. 45 или 46, где первая фармацевтическая композиция и, по меньшей мере, одна из одной или более дополнительных фармацевтических композиций являются частью одной и той же композиции или упаковки.

48. Способ лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с нарушением центральной нервной системы (CNS), включающий стадию введения кристаллической формы соединения, определенной в любом одном из пп. 1-43, фармацевтической композиции, определенной в п. 44, или фармацевтической комбинации, определенной в любом одном из пп. 45-47.

49. Способ по п. 48, где нарушение центральной нервной системы (CNS) представляет собой возрастное когнитивное нарушение.

50. Способ по п. 48, где нарушение центральной нервной системы (CNS) представляет собой умеренное когнитивное нарушение (MCI).

51. Способ по п. 50, где нарушение центральной нервной системы (CNS) представляет собой амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI).

52. Способ по п. 48, где нарушение центральной нервной системы (CNS) представляет собой деменцию.

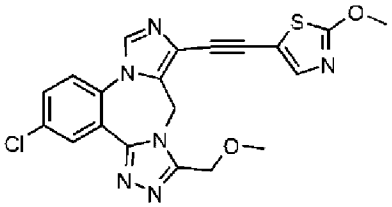
53. Способ по п. 48, где нарушение центральной нервной системы (CNS) представляет собой болезнь Альцгеймера.

54. Способ по п. 48, где нарушение центральной нервной системы (CNS) представляет собой шизофрению, амиотрофический боковой склероз (ALS), посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), умственную отсталость, болезнь Паркинсона (PD), аутизм, компульсивное поведение, наркоманию, биполярное расстройство или нарушение, связанное с проведением противораковой терапии.

55. Способ лечения рака головного мозга у субъекта, включающий стадию введения кристаллической формы соединения, определенной в пп. 1-43, фармацевтической композиции, определенной в п. 44, или фармацевтической комбинации, определенной в любом одном из пп. 45-47.

56. Способ лечения когнитивного нарушения, ассоциируемого с раком головного мозга, у субъекта, включающий стадию введения кристаллической формы соединения по любому одному из пп. 1-43, фармацевтической композиции, определенной в п. 44, или фармацевтической комбинации, определенной в любом одном из пп. 45-47.

57. Способ лечения психотического расстройства при болезни Паркинсона у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения кристаллической формы соединения, определенной в любом одном из пп. 1-43, фармацевтической композиции, определенной в п. 44, или фармацевтической комбинации, определенной в любом одном из пп. 45-47.

58. Способ получения безводной кристаллической формы, формы A, соединения, имеющего структуру  , включающий:

a. растворение соединения в дихлорметане с образованием раствора;

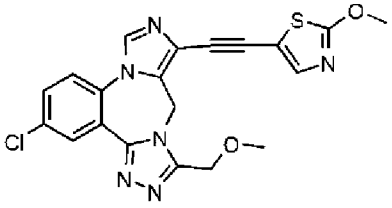
b. испарение дихлорметана с получением осадка; и

c. извлечение осадка с получением безводной кристаллической формы A соединения.

59. Способ по п. 58, где дихлорметан испаряют при пониженном давлении.

60. Способ по любому одному из пп. 58 или 59, где дихлорметан нагревают, по меньшей мере, до 80°C в процессе испарения.

61. Способ получения безводной кристаллической формы, формы A, соединения,



имеющего структуру , включающий:

a. растворение соединения в первом растворителе с получением раствора при первой температуре;

b. добавление второго растворителя к раствору с образованием смеси;

c. необязательно охлаждение смеси до второй температуры; и

d. извлечение образовавшегося осадка с получением безводной кристаллической формы, формы A, соединения.

62. Способ по п. 61, где первый растворитель представляет собой диметилформамид или дихлорметан.

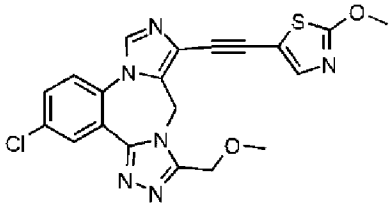
63. Способ по любому одному из пп. 61 или 62, где первая температура представляет собой температуру окружающей среды.

64. Способ по любому одному из пп. 61-63, где второй растворитель представляет собой этанол или воду.

65. Способ по любому одному из пп. 61-64, где смесь охлаждают, по меньшей мере, до 4°C.

66. Способ по п. 65, где смесь выдерживают при температуре 4°C или ниже в течение, по меньшей мере, 1 дня.

67. Способ получения метанолатной кристаллической формы, формы C,



соединения, имеющего структуру , где способ включает:

a. объединение соединения с метанолом с образованием смеси;

b. перемешивание смеси в течение периода времени;

c. необязательно испарение метанола из смеси; и

d. извлечение осадка с получением метанолатной кристаллической формы, формы C, соединения.

68. Способ по п. 67, где смесь перемешивают в течение, по меньшей мере, 30 минут.

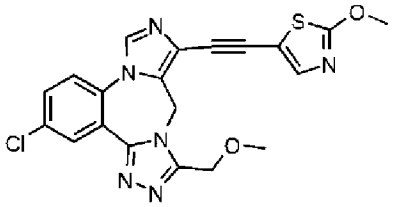
69. Способ по любому одному из пп. 67 или 68, где смесь перемешивают в течение, по меньшей мере 1 дня.

70. Способ по любому одному из пп. 67-69, где смесь сушат в токе азота.

71. Способ по п. 70, где суспензию сушат при температуре окружающей среды или при повышенной температуре.

72. Способ по п. 71, где повышенная температура составляет, по меньшей мере, 60°C.

73. Способ по любому одному из пп. 67-72, где осадок извлекают фильтрацией.

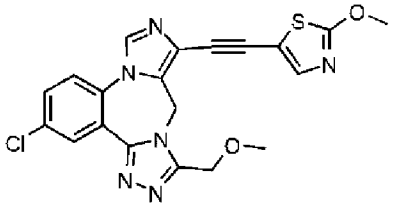
74. Способ получения десольватированной кристаллической формы, формы B, соединения, имеющего структуру  , где способ включает:

a. получение метанолатной формы C соединения;

b. нагревание соединения в течение периода времени с образованием десольватированной кристаллической формы, формы B, соединения.

75. Способ по п. 74, где форму C соединения нагревают, по меньшей мере, при 80°C.

76. Способ по любому одному из пп. 74 или 75, где форму C соединения нагревают в течение, по меньшей мере, 6 часов.

77. Способ получения моногидратной кристаллической формы, формы F, соединения, имеющего структуру  , где способ включает:

a. получение гидрохлоридной соли соединения;

b. добавление гидрохлоридной соли соединения в растворитель с образованием смеси;

c. перемешивание смеси в течение периода времени;

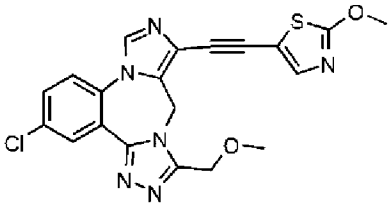
d. извлечение осадка с получением моногидратной кристаллической формы, формы F, соединения.

78. Способ по п. 77, где гидрохлоридную соль получают путем реакции соединения с хлористоводородной кислотой.

79. Способ по любому одному из пп. 77 или 78, где растворитель представляет собой воду.

80. Способ по любому одному из пп. 77-79, где смесь перемешивают в течение, по меньшей мере, 6 дней.

81. Способ по любому одному из пп. 77-80, где осадок выделяют фильтрацией.

82. Способ получения безводной кристаллической формы, формы E, соединения, имеющего структуру  , где способ включает:

a. растворение соединения в тетрагидрофуране при первой температуре с образованием раствора;

b. доведение первой температуры до второй температуры с инициированием осаждения;

c. извлечение осадка с получением безводной кристаллической формы, формы E, соединения.

83. Способ по п. 82, где первый раствор является насыщенным.

84. Способ по любому одному из пп. 82 или 83, где первая температура представляет собой температуру окружающей среды.

85. Способ по любому одному из пп. 82-84, где вторая температура является более низкой, чем первая температура.

86. Способ по любому одному из пп. 82-85, где осадок извлекают фильтрацией или декантированием маточного раствора.

По доверенности

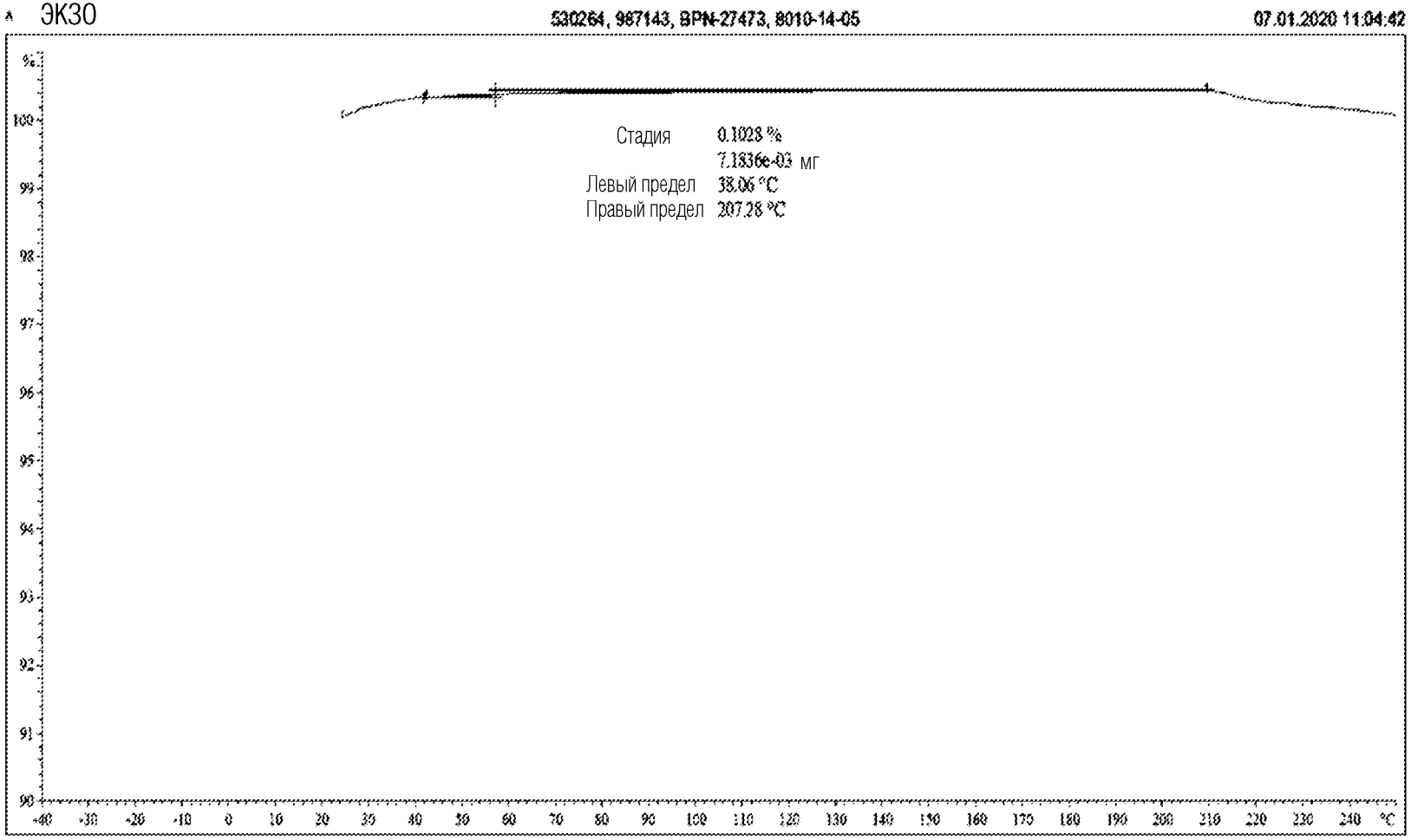
Файл: 977559] 530126, 8010-14-08 BPN-27473
Файл: 987228] 535296, 8069-23-01 BPN-27473
Файл: 989508] 533363, 8010-69-04 BPN-27473
Файл: 990949] 537385, 8069-57-02 BPN-27473
Произвольная шкала Y
θ-2θ (град)
Изображение получено с помощью PatternMatch v3.0.4

ФИГ. 1

[Файл: 978926] 330434, 8010-43-01 BPN-27473
[Файл: 981288] 332133, 8010-67-01 BPN-27473
Произвольная шкала Y
2
1.5
1
0.5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (град)
Изображение получено с помощью PatternMatch v3.0.4

ФИГ. 2

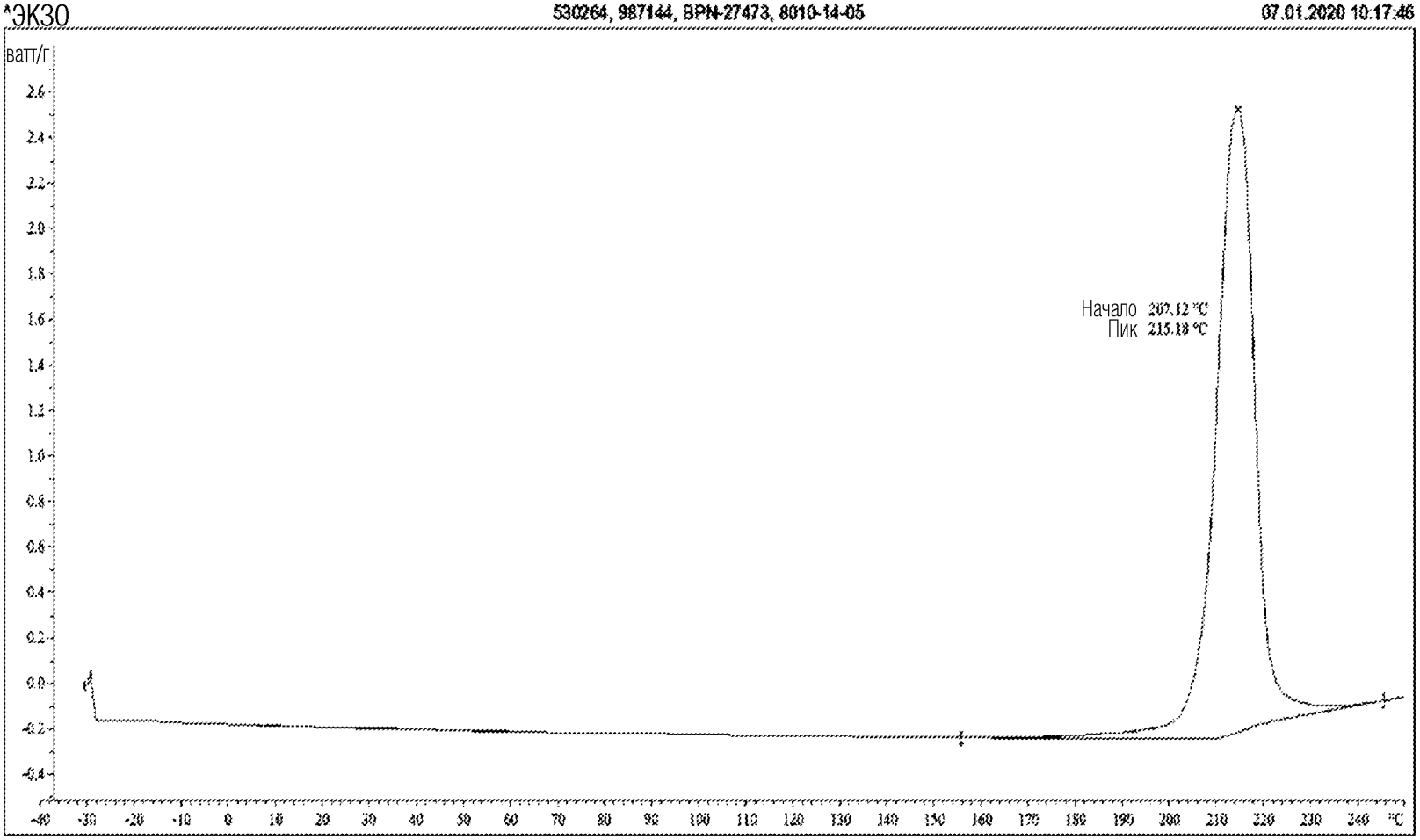
ФИГ. 3А



Лаборатория:
thouston

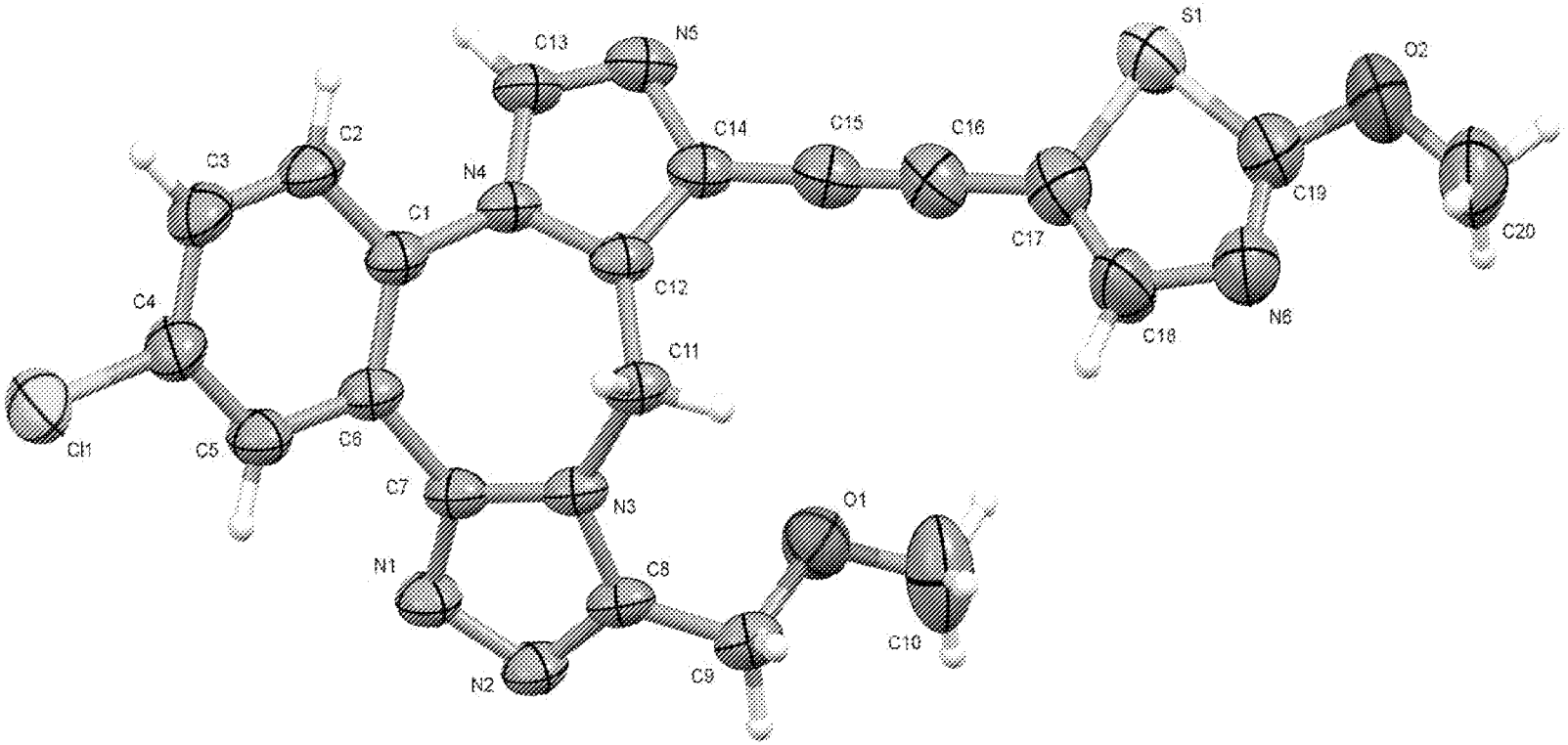
Не подписано

ФИГ. 3B

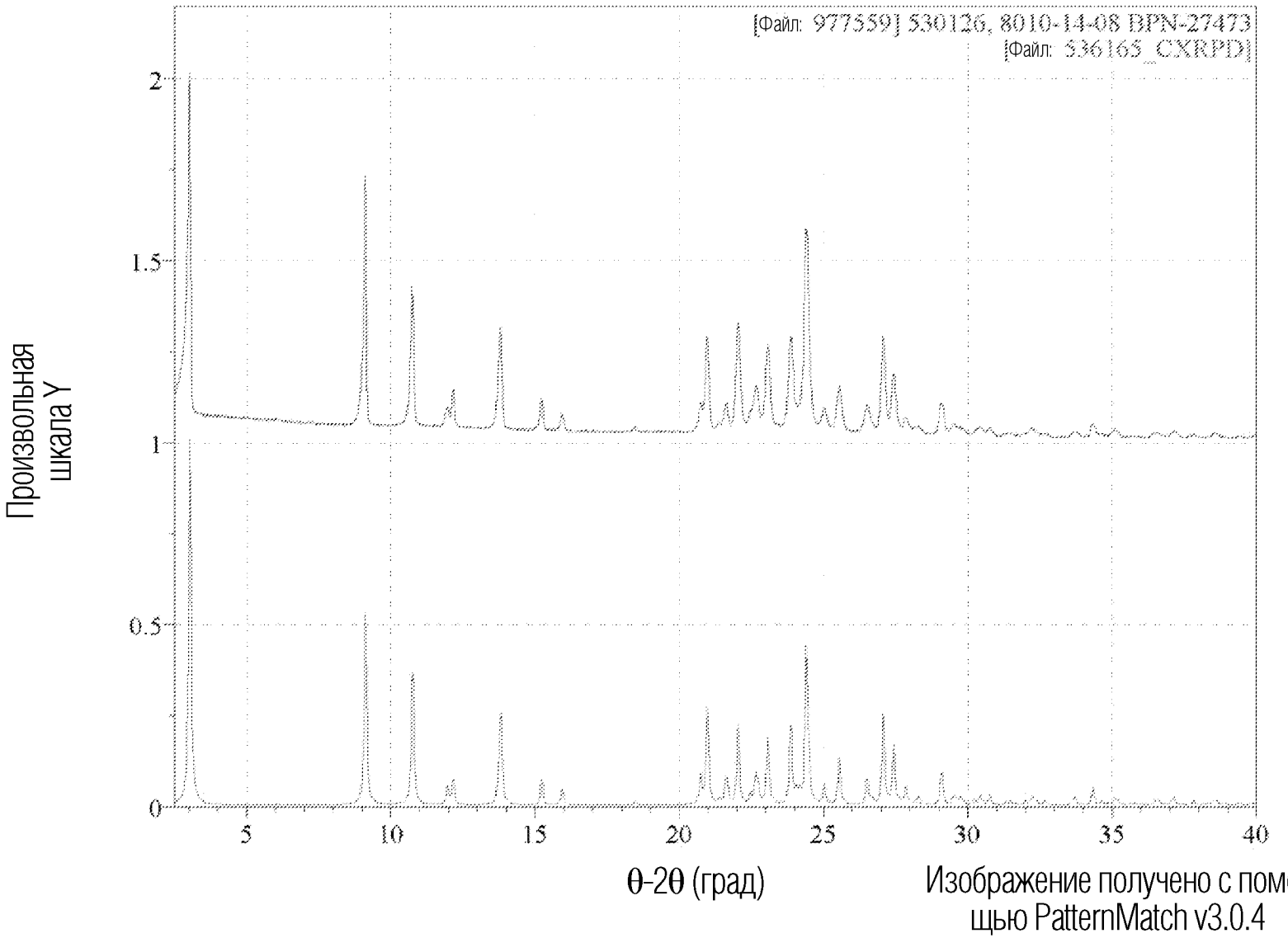


Лаборатория:
thouston

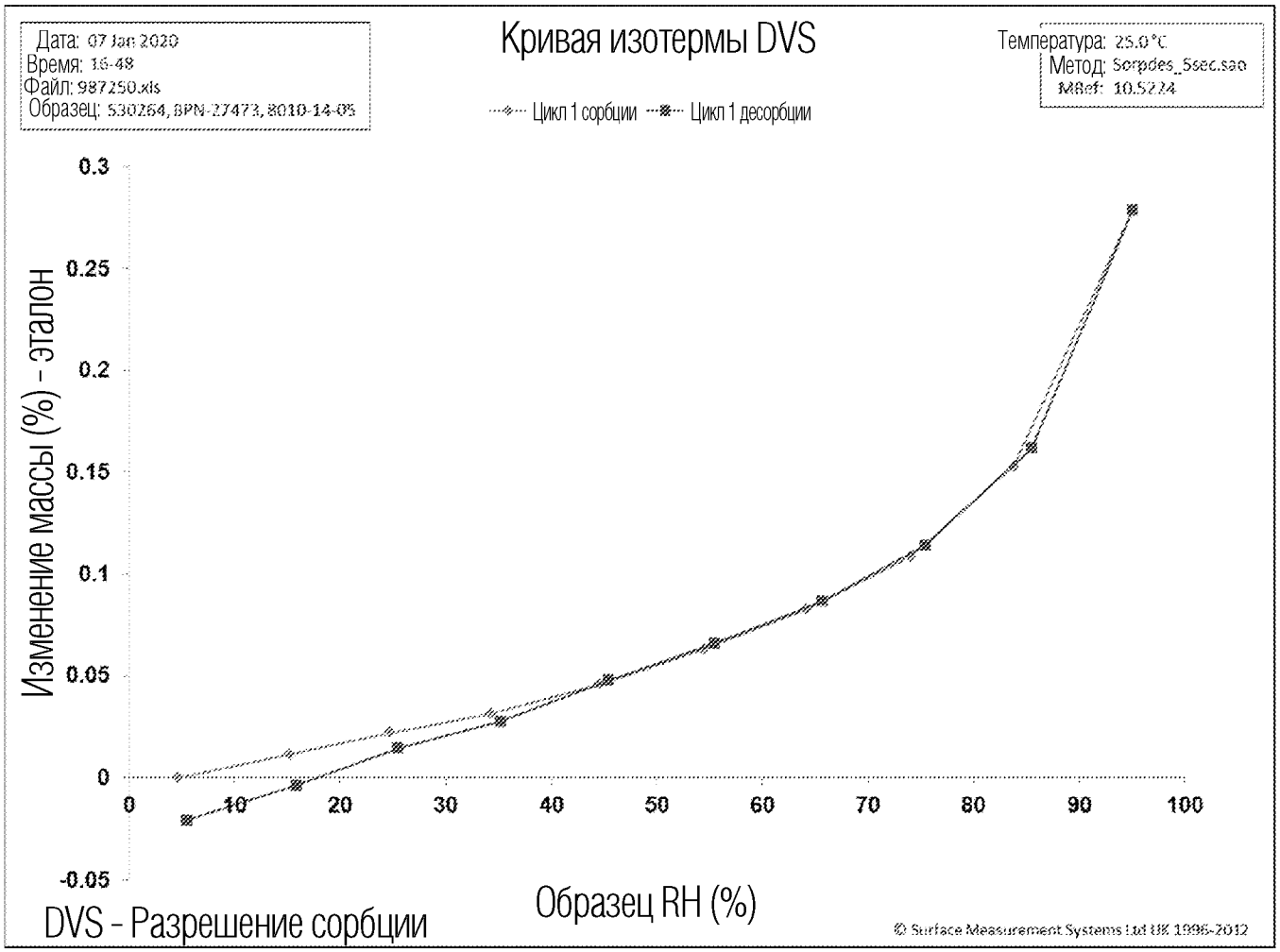
Не подписано


S1
O2
C13
N5
C14
C15
C16
C2
C3
N4
C1
C19
C17
C20
C12
C4
N6
C18
C11
Cl1
C5
C6
C7
N3
O1
N1
C8
C10
N2
C9

ФИГ. 4

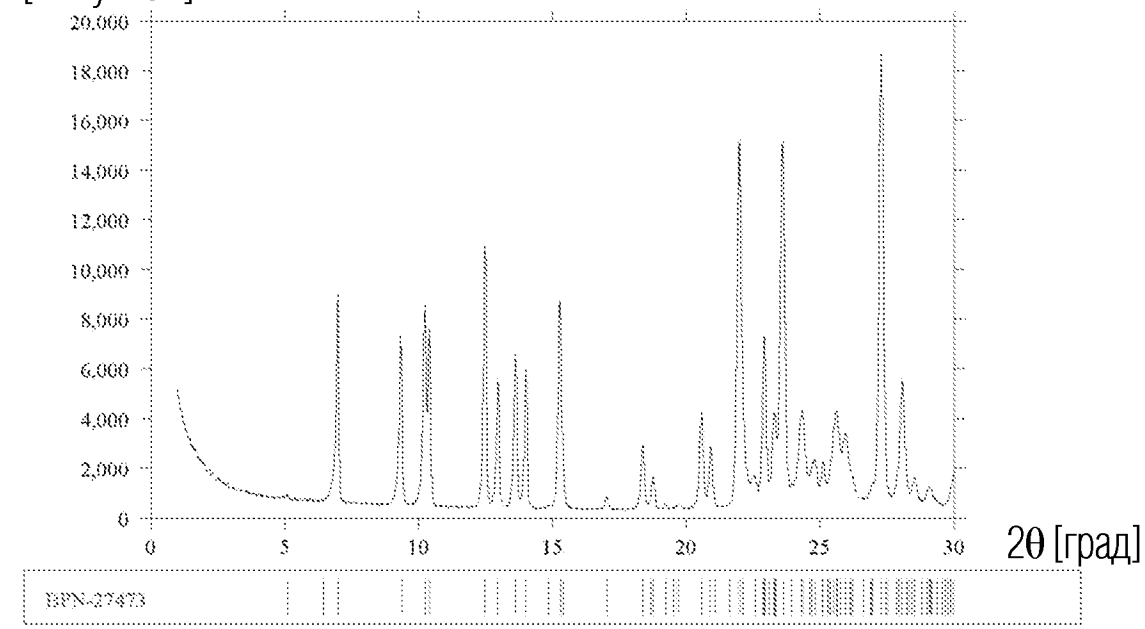

[Файл: 977559] 530126, 8010-14-08 BPN-27473
[Файл: 536165_CXRPD]
Произвольная шкала Y
2
1.5
1
0.5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (град)
Изображение получено с помощью PatternMatch v3.0.4

ФИГ. 5


Дата: 07 Jan 2020
Время: 16-48
Файл: 987250.xls
Образец: 530264, BPN-27473, 8010-14-05
Кривая изотермы DVS
Цикл 1 сорбции
Цикл 1 десорбции
Температура: 25.0 °C
Метод: Sorpdes_5sec.sao
Mref: 10.5224
Изменение массы (%) - эталон
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
-0.05
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
DVS - Разрешение сорбции
Образец RH (%)
© Surface Measurement Systems Ltd UK 1995-2012

ФИГ. 6

Результаты индексирования XRPD Файл 987228
собранные при Cu-Kα излучениип

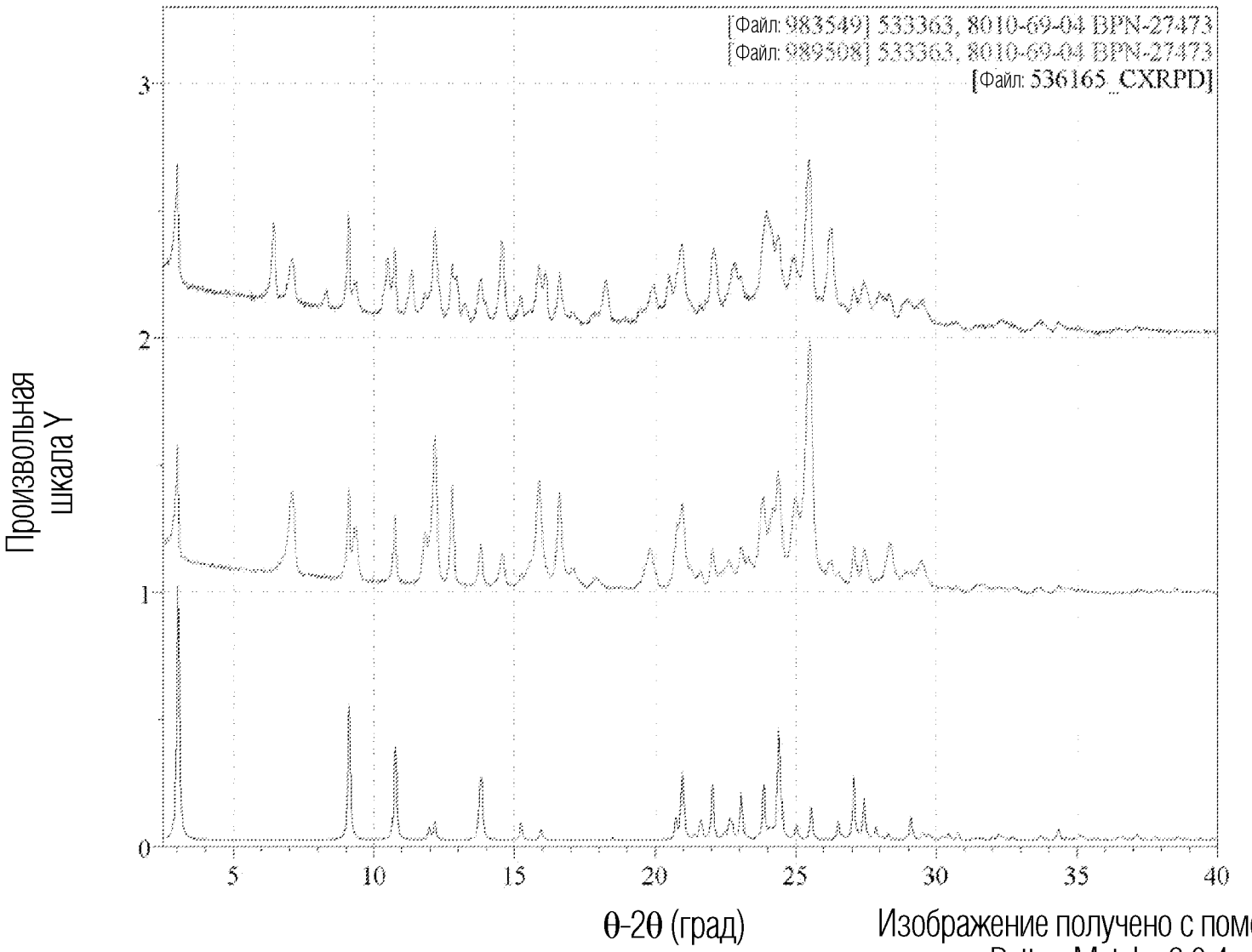


	BPN-27473
тип Браве	Примитивная моноклинная
a [Å]	14.254
b [Å]	4.041
c [Å]	36.069
α [deg]	90
β [deg]	106.84
γ [deg]	90
Объем [Å³/ячейка]	1,988.5
Наличие хиральности?	Не определено
Символ экстинкции	P 1 c 1
Группа (группы) симметрии	Pc (7), P2/c (13)
Источник	Ручной ввод

Индексирование не проводится в соответствии с текущими правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств

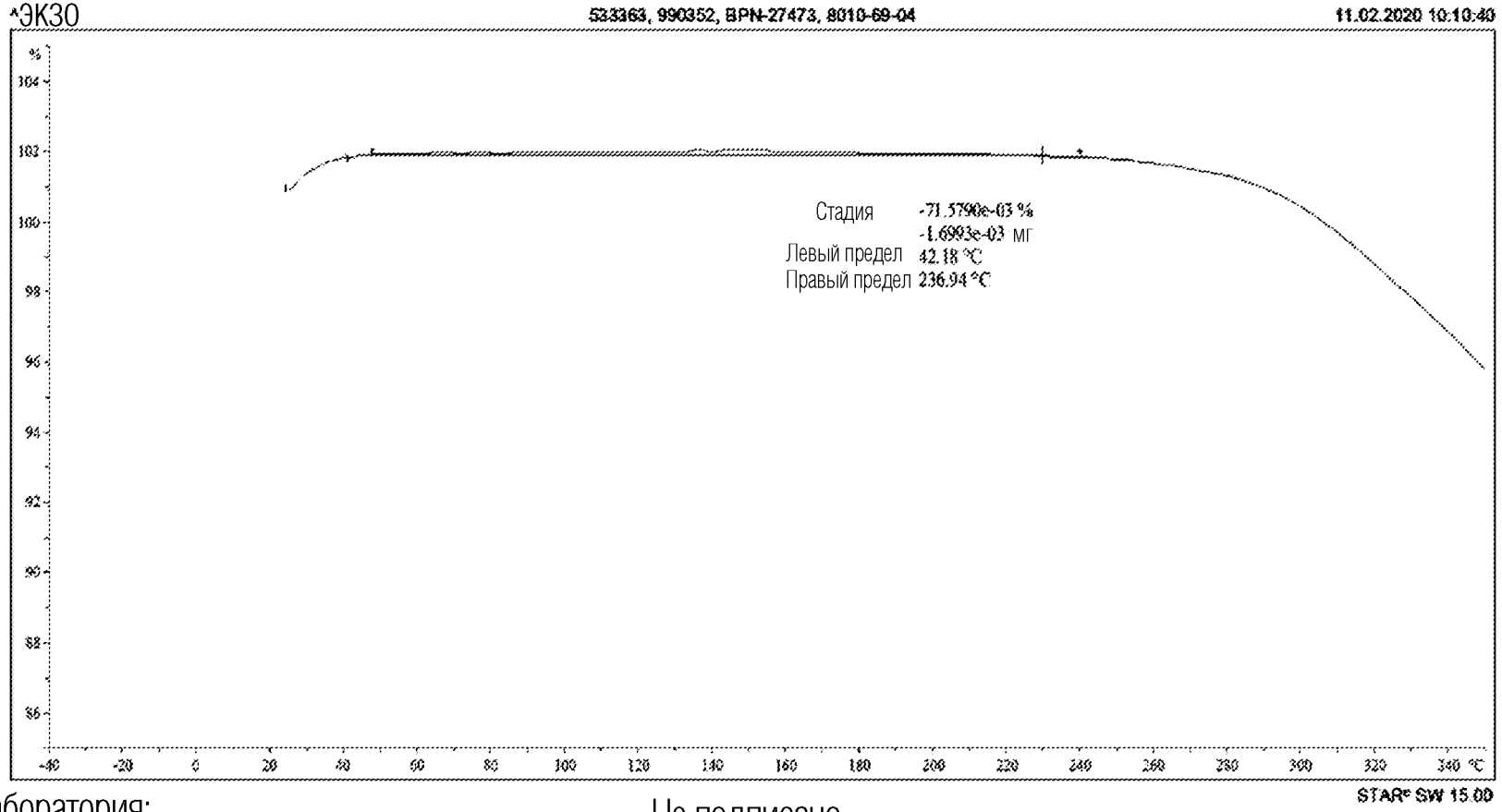
ФИГ. 7

Выведение результатов с использованием программы Triads v2.1.1


[Файл: 983549] 533363, 8010-69-04 BPN-27473
[Файл: 989508] 533363, 8010-69-04 BPN-27473
[Файл: 536165_CXRPD]
Произвольная шкала Y
0
1
2
3
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (град)
Изображение получено с помощью PatternMatch v3.0.4

ФИГ. 8

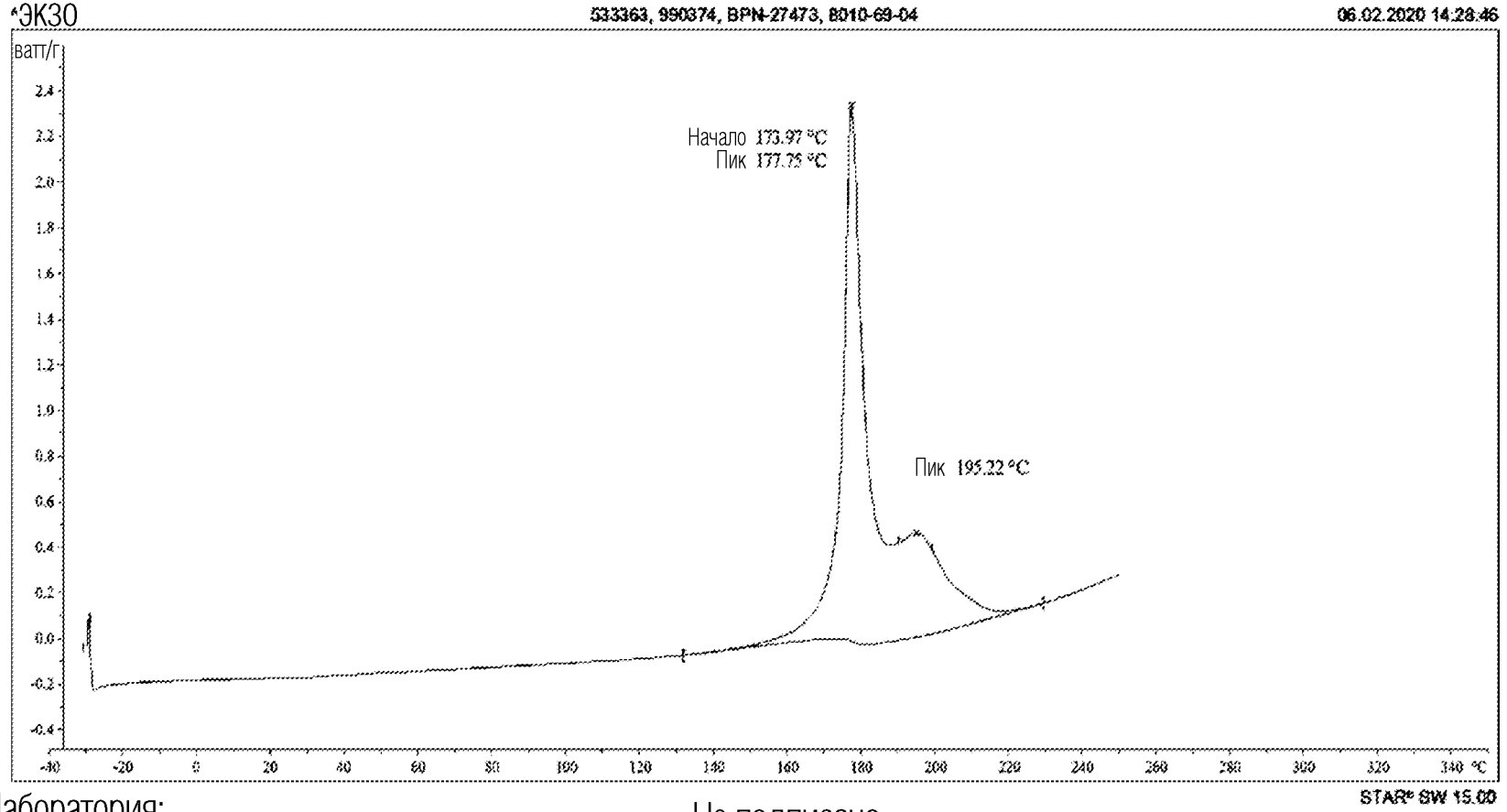
ФИГ. 9А



Лаборатория:
thouston

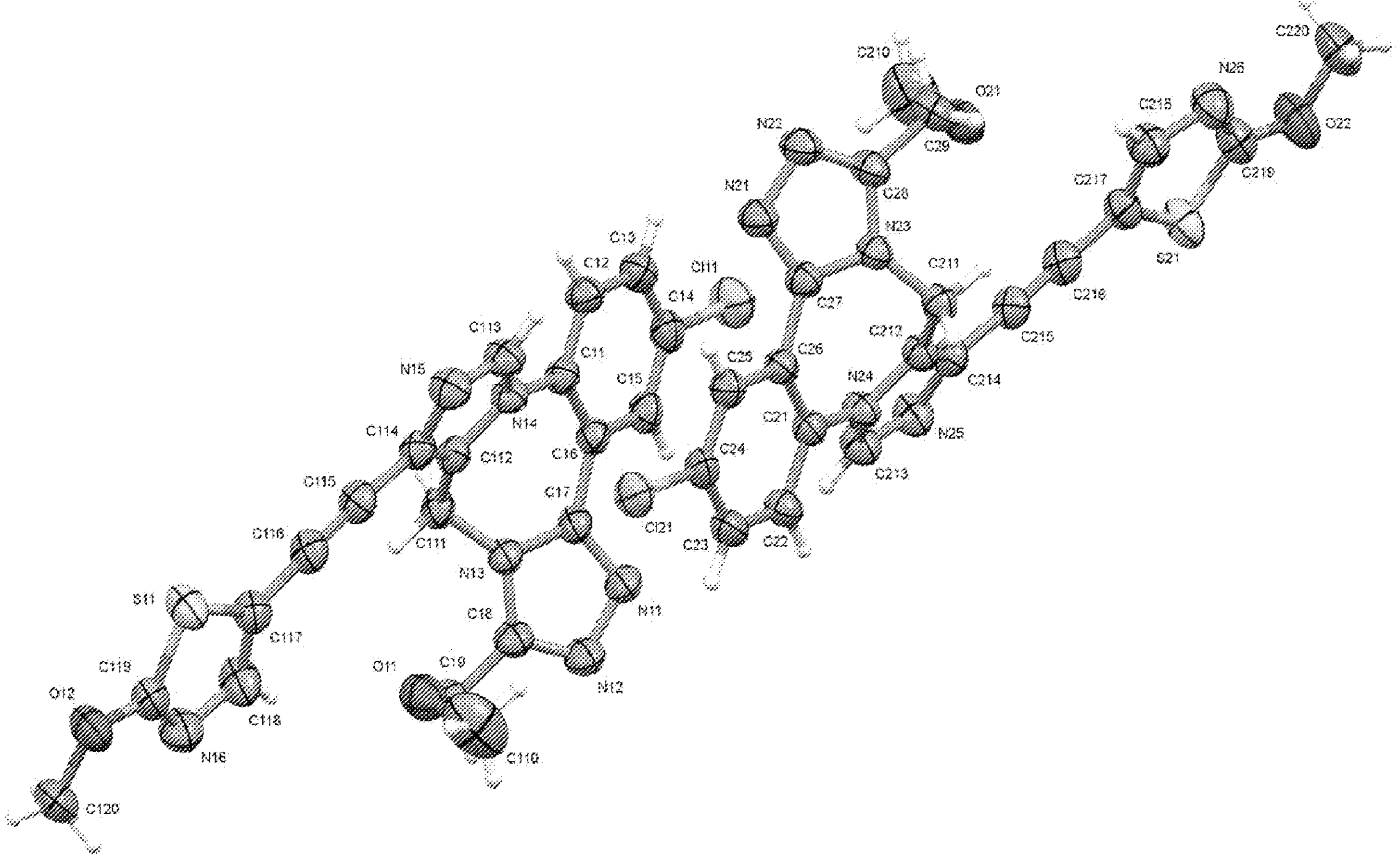
Не подписано

ФИГ. 9В

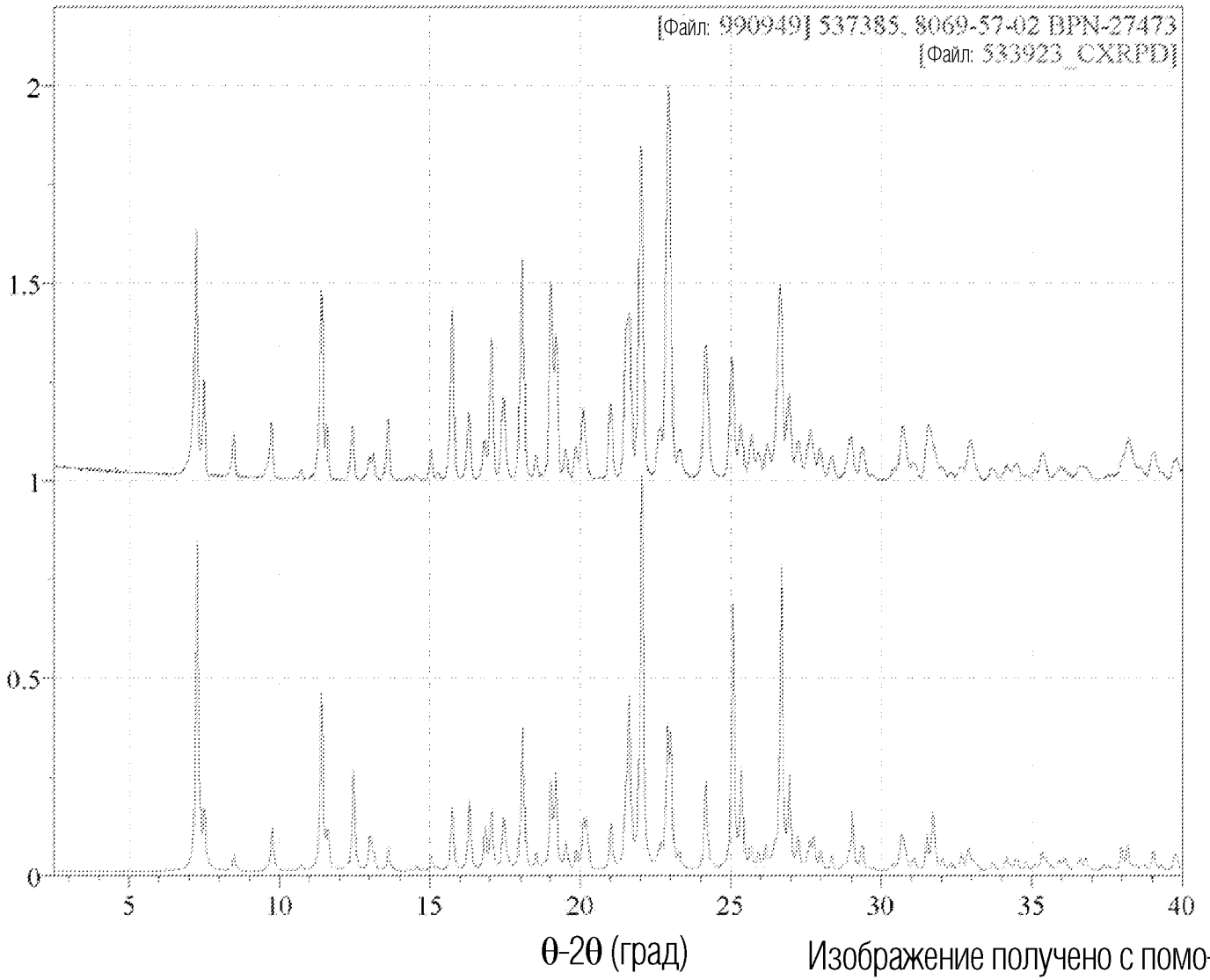


Лаборатория:
thouston

Не подписано

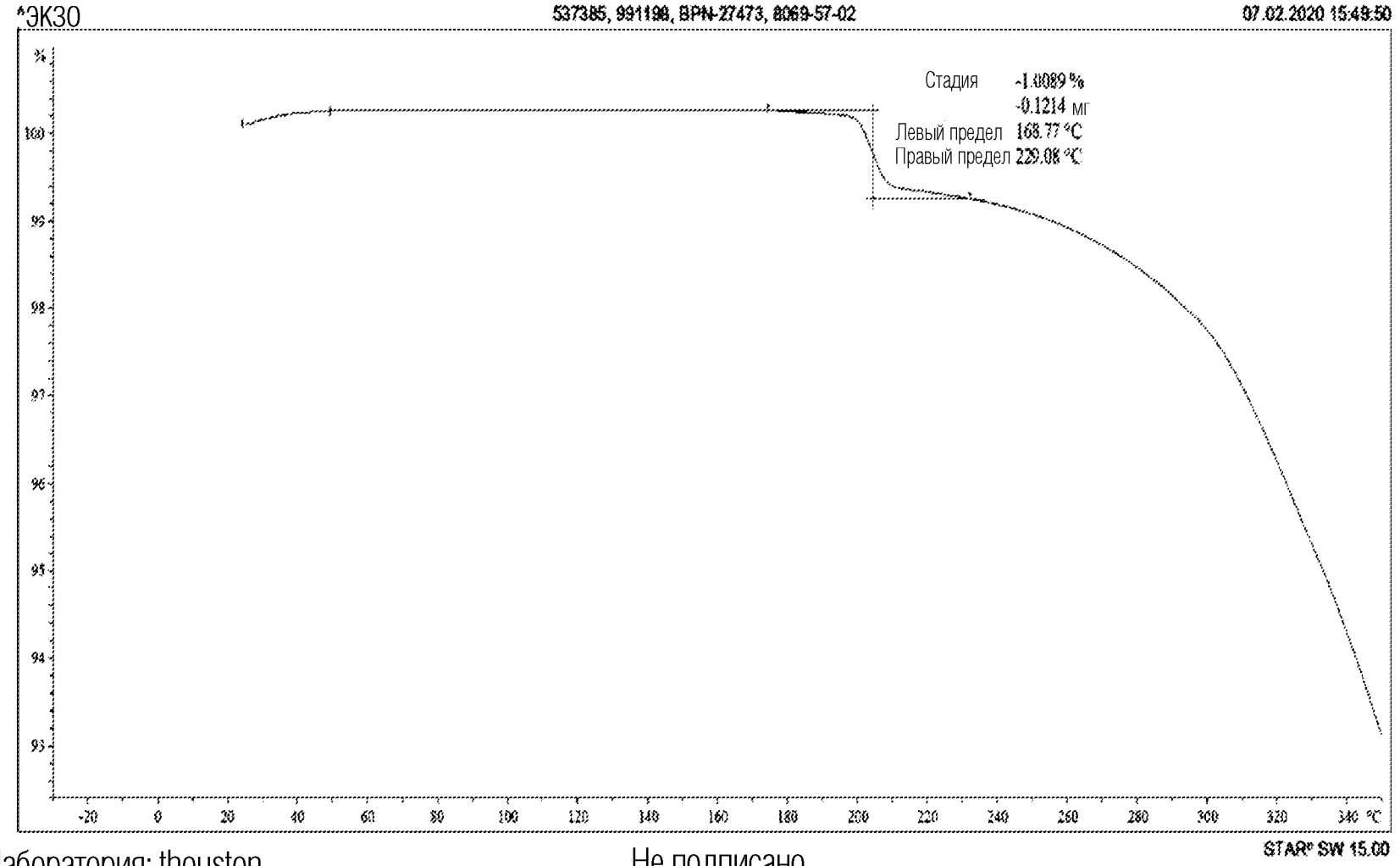

C220
C210
N26
O21
C218
O22
N22
C29
C219
C217
N21
C28
N23
S21
C13
C12
Cl11
C211
C14
C27
C216
C113
C212
C215
C11
C25
C26
N15
C15
N24
C214
C21
C114
N14
N25
C112
C16
C24
C115
C17
C213
C116
C111
Cl21
C23
C22
N13
S11
N11
C18
C117
O11
C19
C119
O12
N12
C118
N16
C110
C120

ФИГ. 10


[Файл: 990949] 537385, 8069-57-02 BPN-27473
[Файл: 533923_CXRPD]
Произвольная шкала Y
2
1.5
1
0.5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (град)
Изображение получено с помощью PatternMatch v3.0.4

ФИГ. 11

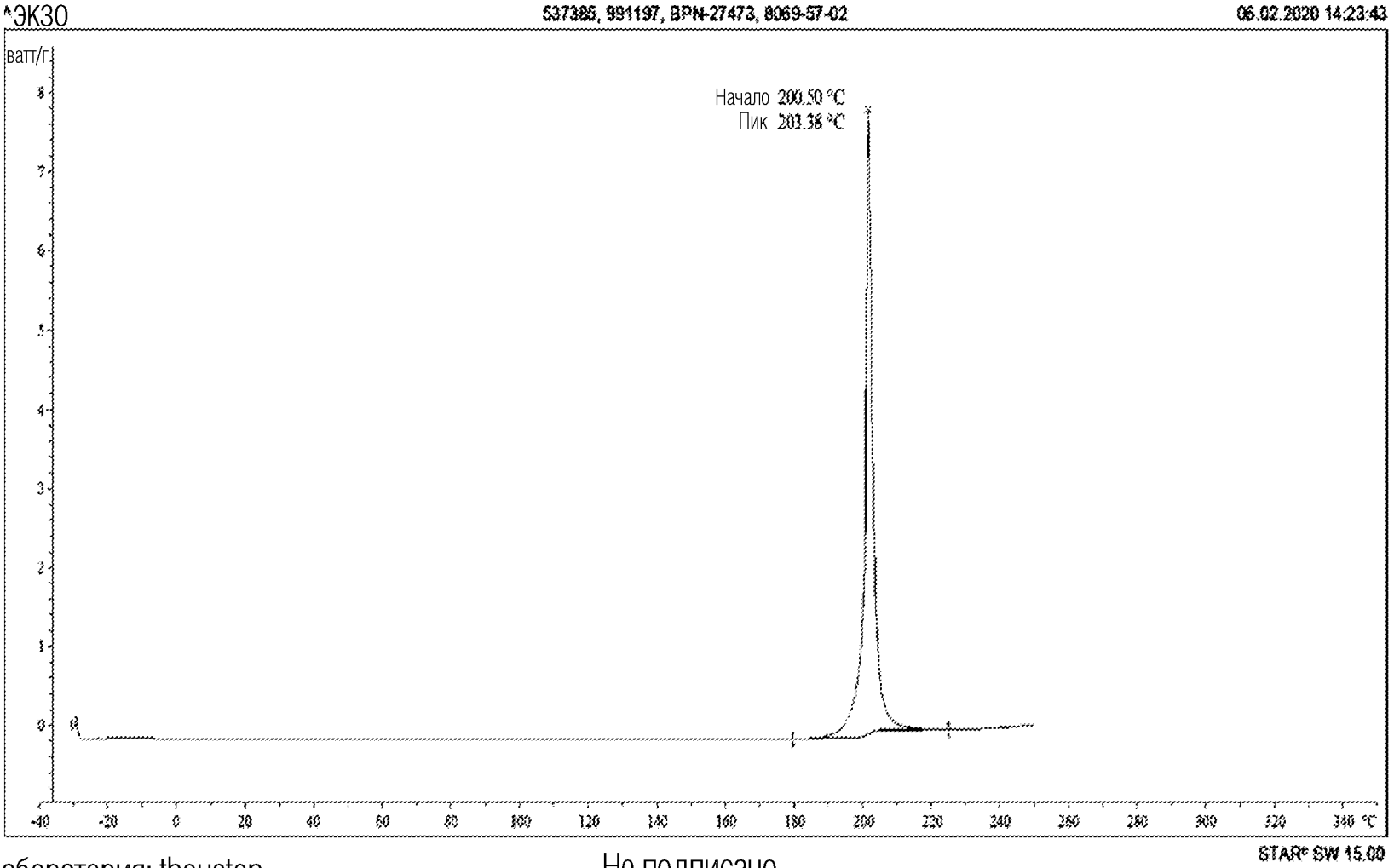
ФИГ. 12А



Лаборатория: thouston

Не подписано

ФИГ. 12B



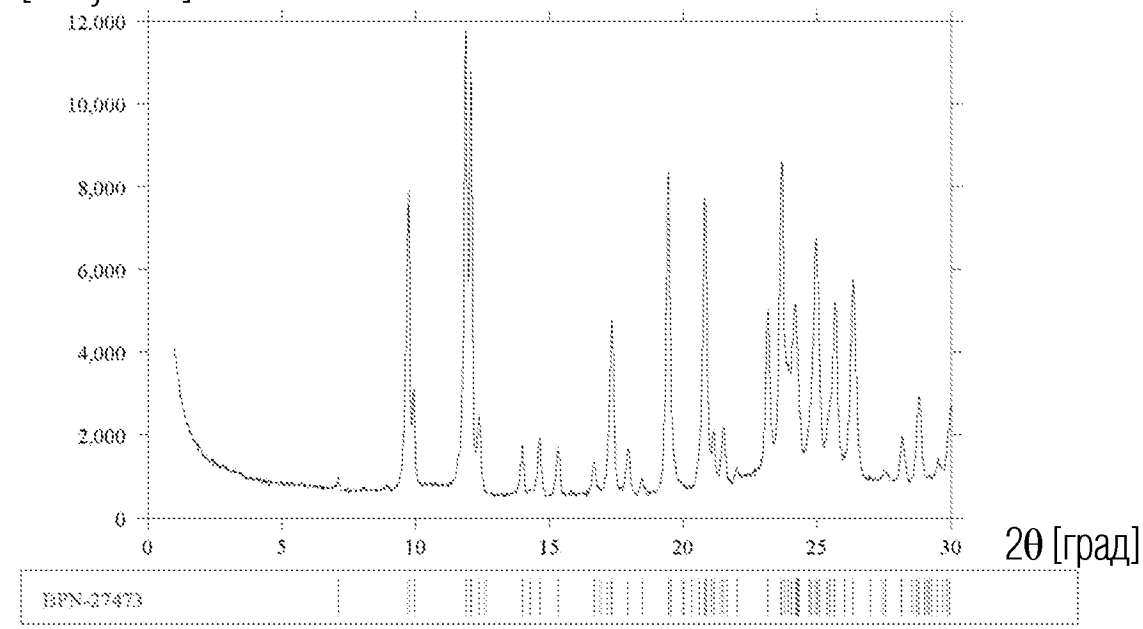
Лаборатория: thouston

Не подписано

[Файл: 981288] 532133, 8010-67-01 BPN-27473
[Файл: 978089] 530389, 8010-21-05 BPN-27473
Произвольная шкала Y
2
1.5
1
0.5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (град)
Изображение получено с помощью PatternMatch v3.0.4

ФИГ. 13

Результаты индексирования XRPD Файл 981288
собранные при Cu-Kα излучениип



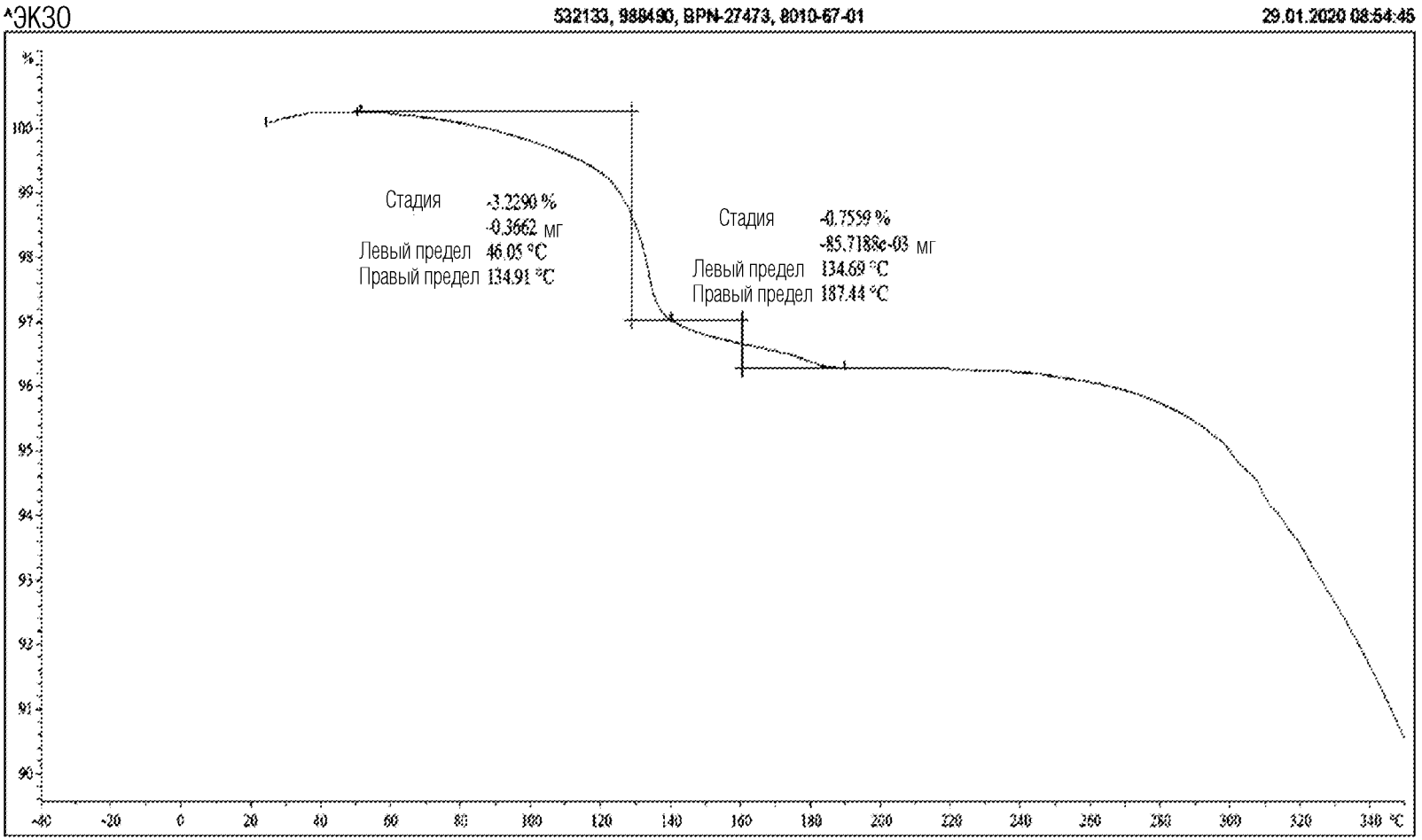
	BPN-27473
тип Браве	Примитивная моноклинная
a [Å]	9.104
b [Å]	9.279
c [Å]	12.416
α [deg]	89.06
β [deg]	86.31
γ [deg]	77.95
Объем [Å³:ячейка]	1,023.6
Наличие хиральности?	Не определено
Символ экстинкции	P -
Группа (группы) симметрии	P1 (1), P1̄ (2)
Источник	Алгоритм триад

Индексирование не проводится в соответствии с текущими правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств

ФИГ. 14

Выведение результатов с использованием программы Triads v2.1.1

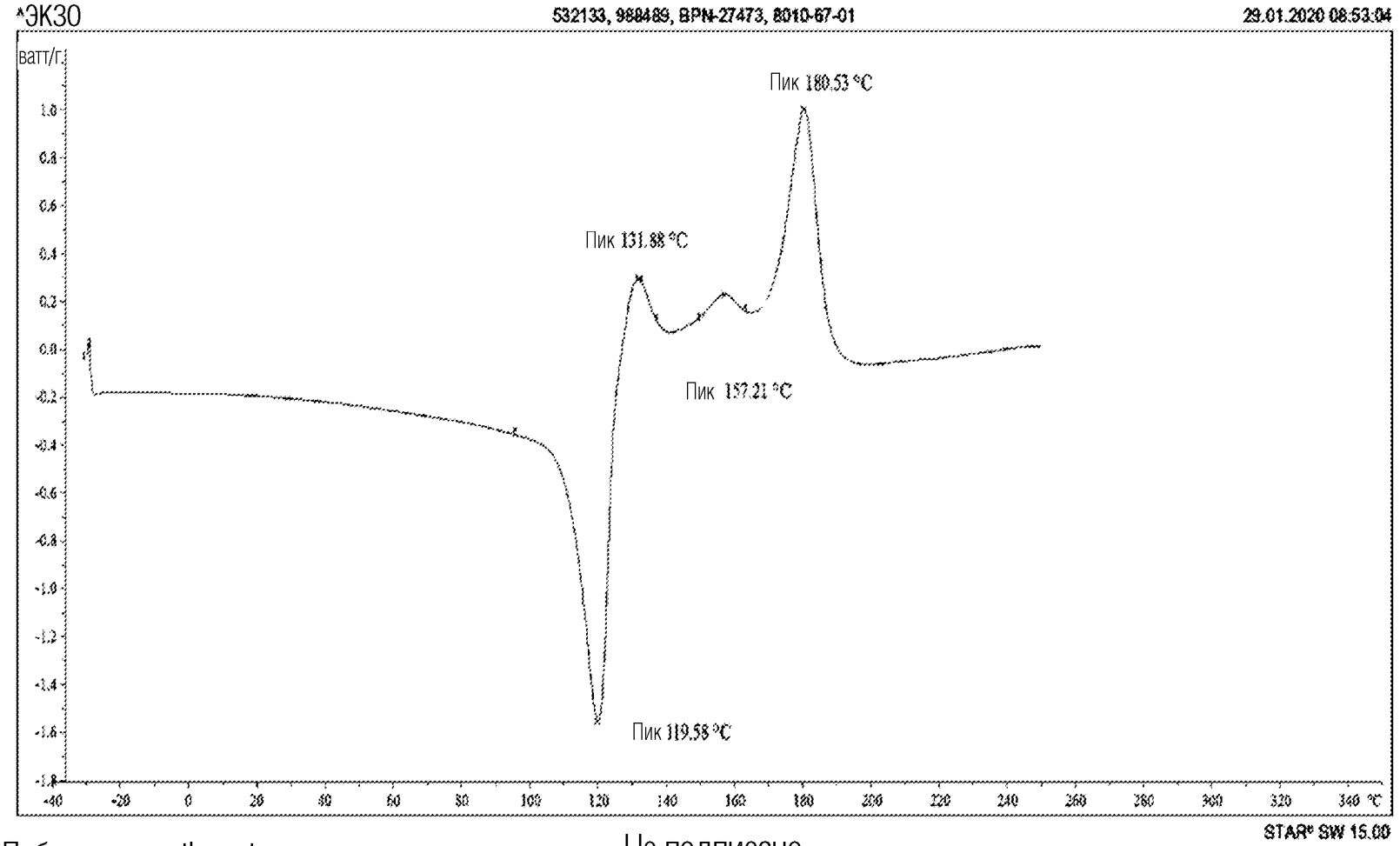
ФИГ. 15A



Лаборатория: thouston

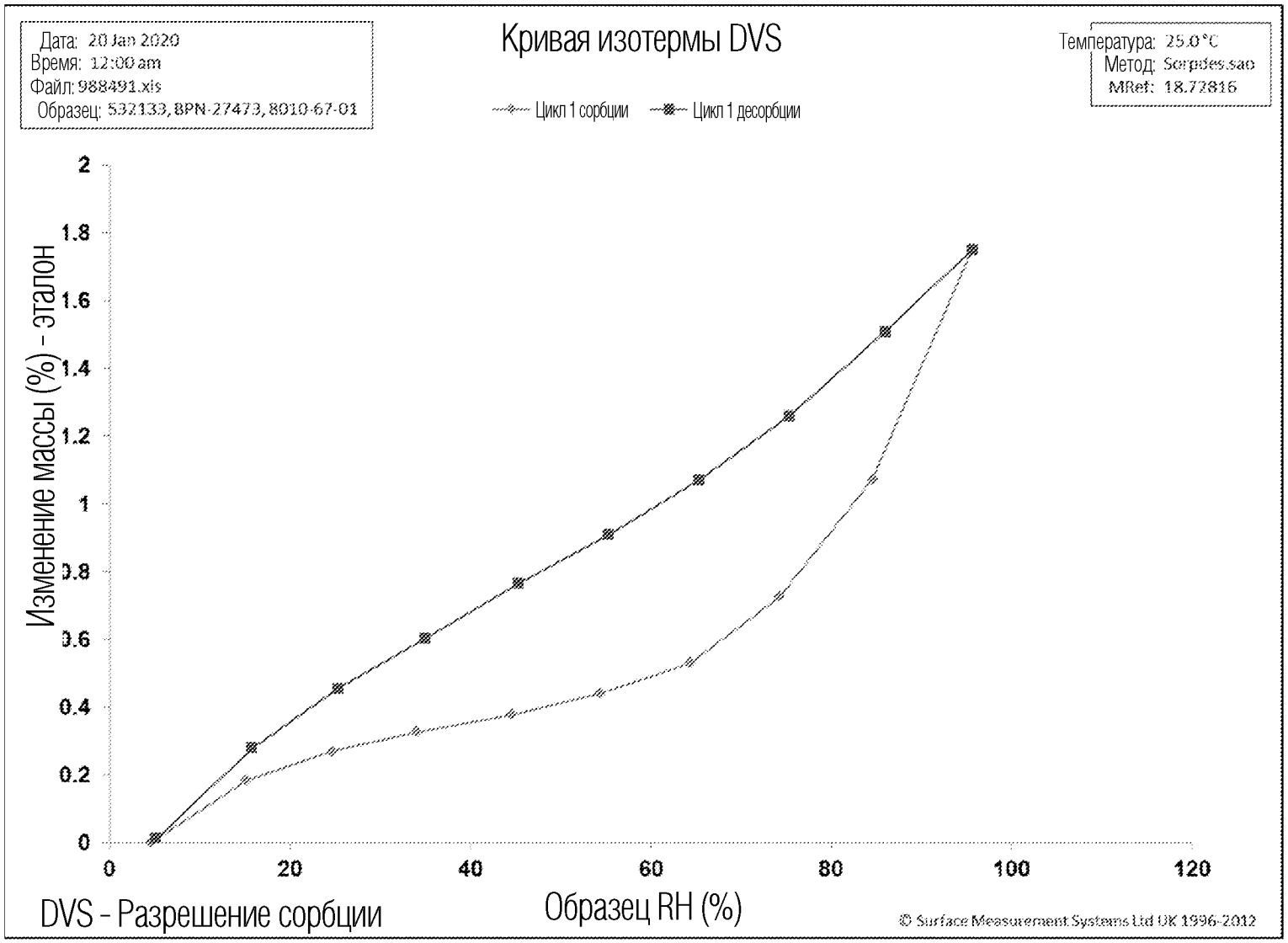
Не подписано

ФИГ. 15B



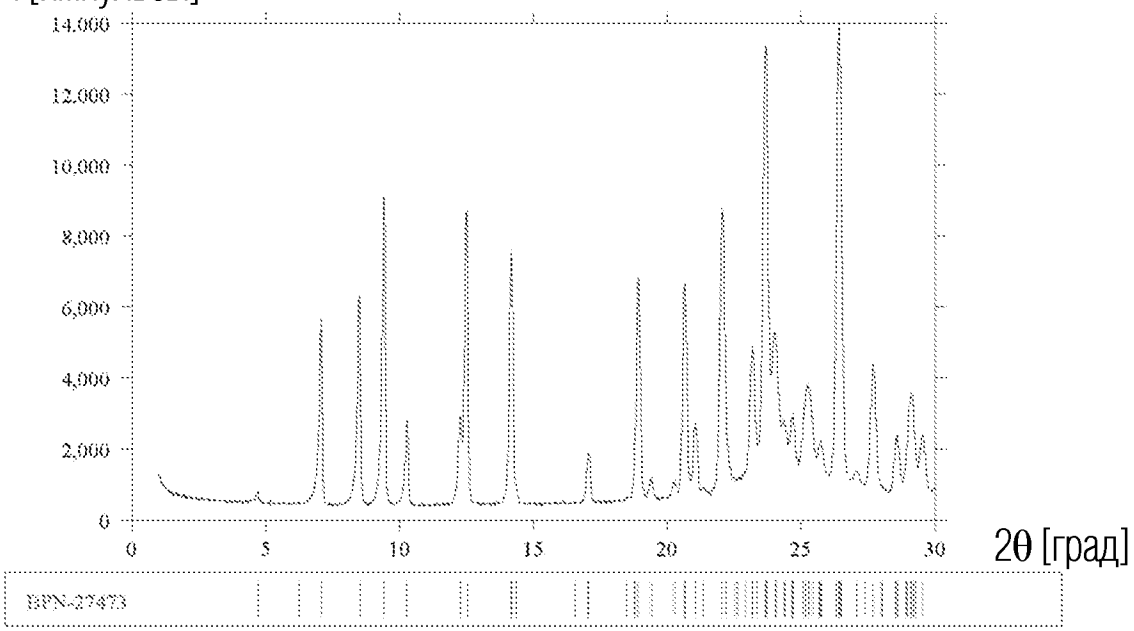
Лаборатория: thouston

Не подписано


Дата: 20 Jan 2020
Время: 12:00 am
Файл: 988491.xls
Образец: 532133, BPN-27473, 8010-67-01
Кривая изотермы DVS
Температура: 25.0 °C
Метод: Sorpdes.sao
MRef: 18.72816
Цикл 1 сорбции
Цикл 1 десорбции
Изменение массы (%) - эталон
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
20
40
60
80
100
120
DVS - Разрешение сорбции
Образец RH (%)
© Surface Measurement Systems Ltd UK 1996-2012

ФИГ. 16

Результаты индексирования XRPD Файл 978926
собранные при Cu-Kα излучениип



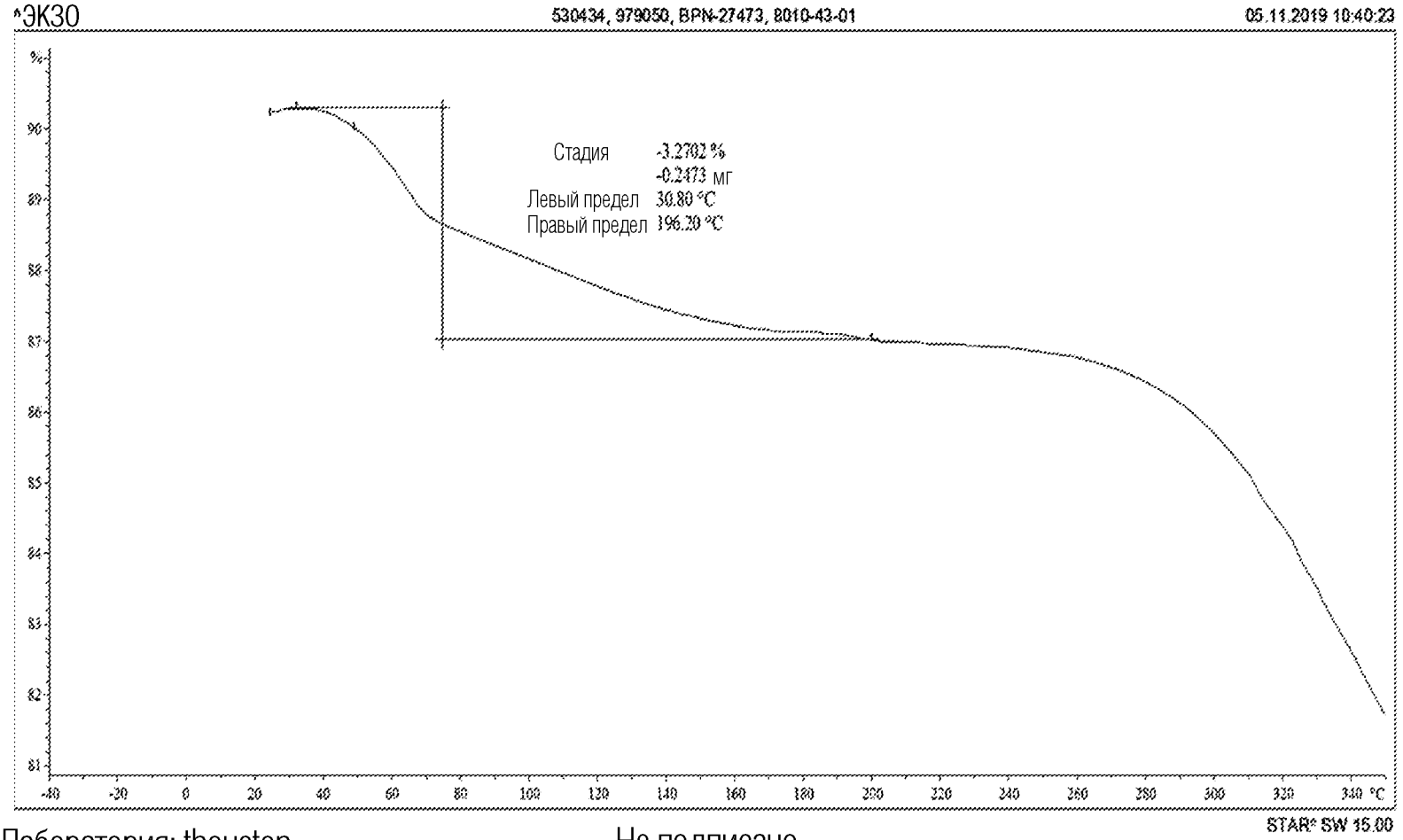
	BPN-27473
тип Браве	Примитивная моноклинная
a [Å]	14.406
b [Å]	4.028
c [Å]	38.206
α [deg]	90
β [deg]	100.94
γ [deg]	90
Объем [Å³/ячейка]	2,176.7
Наличие хиральности?	Не определено
Символ экстинкции	P 1 c 1
Группа (группы) симметрии	Pc (7), P2/c (13)
Источник	Ручной ввод

Indexing is a non-cGMP activity.

Output rendered using Triads® v2.1.3

ФИГ. 17

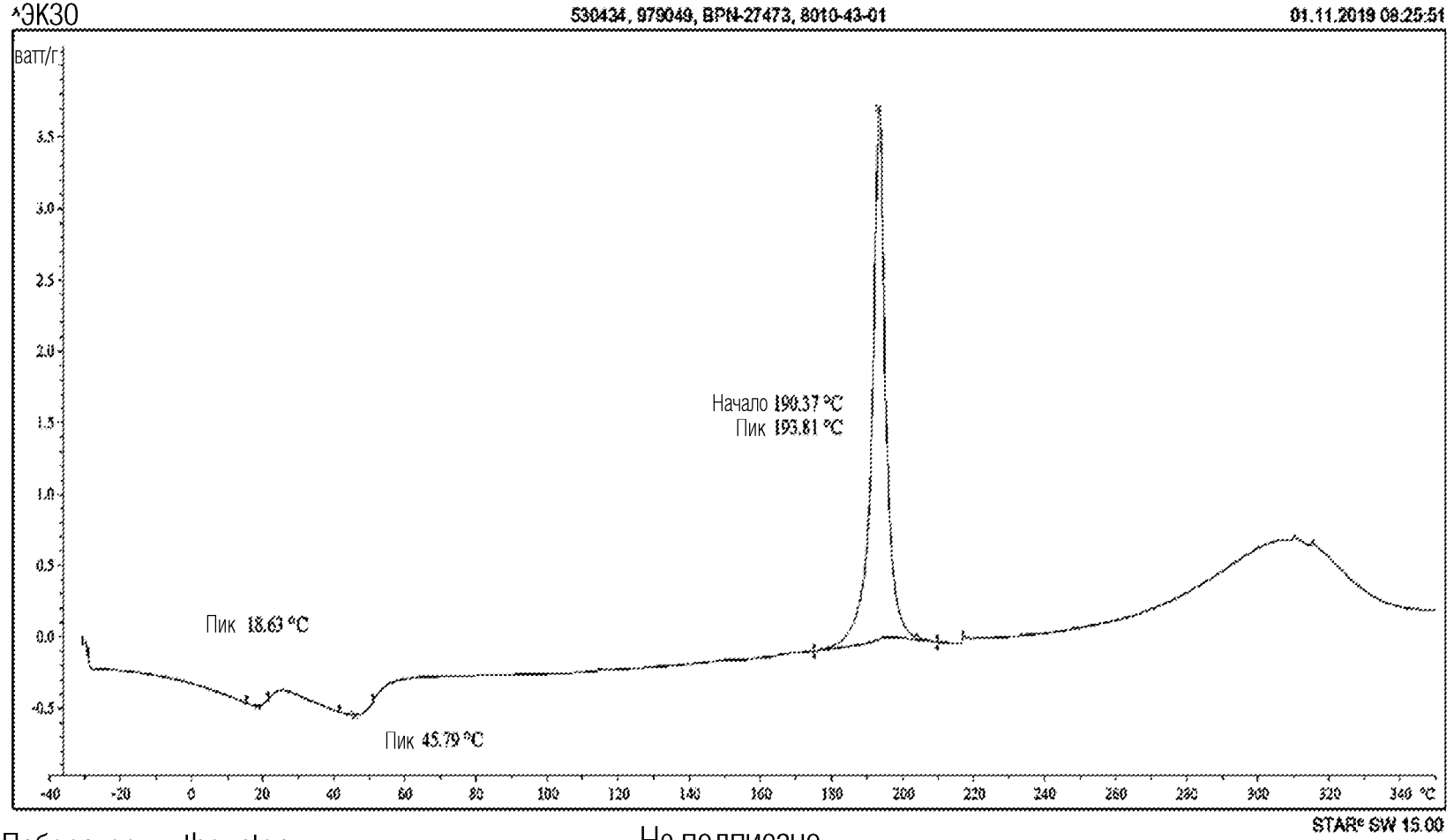
ФИГ. 18A



Лаборатория: thouston

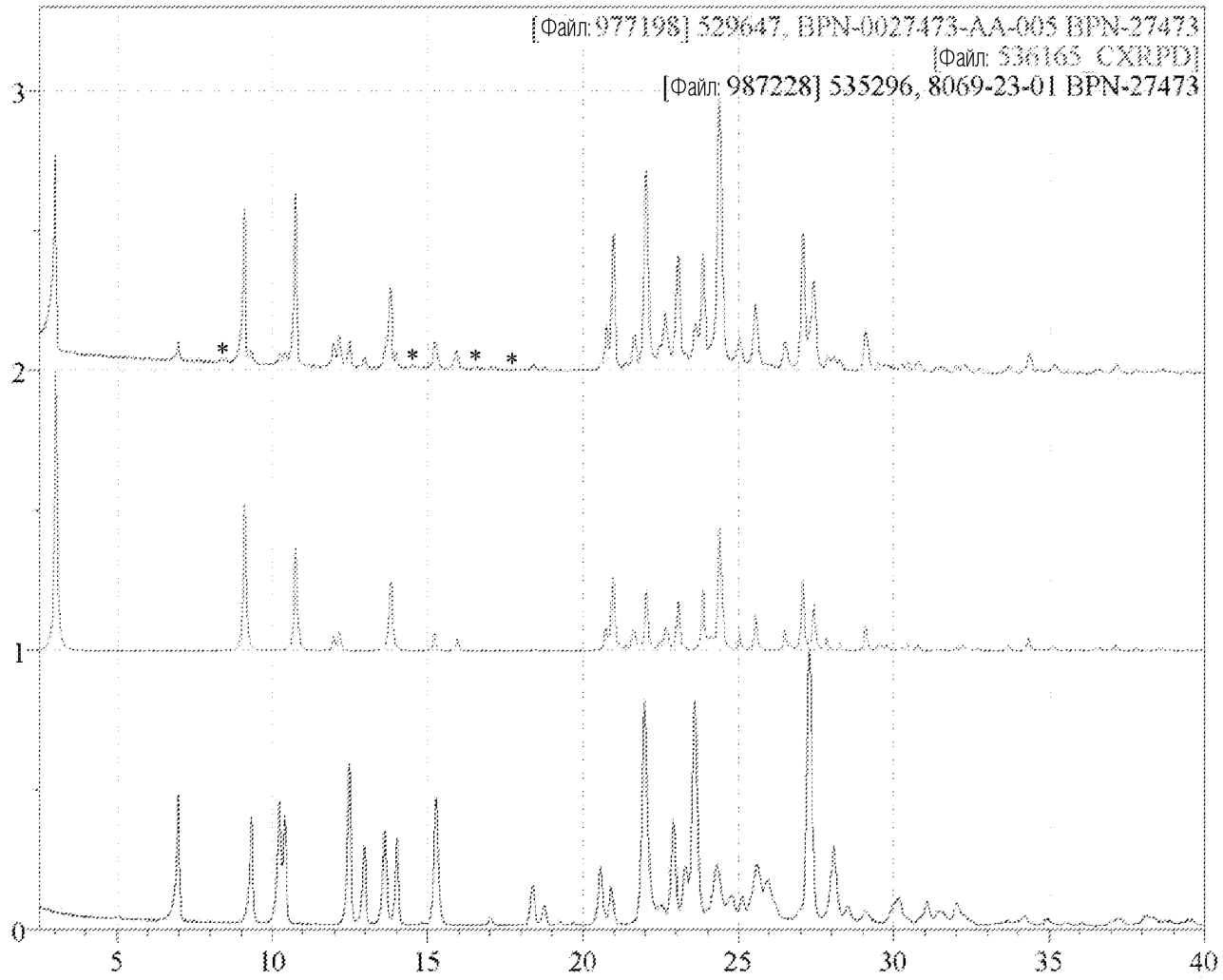
Не подписано

ФИГ. 18B

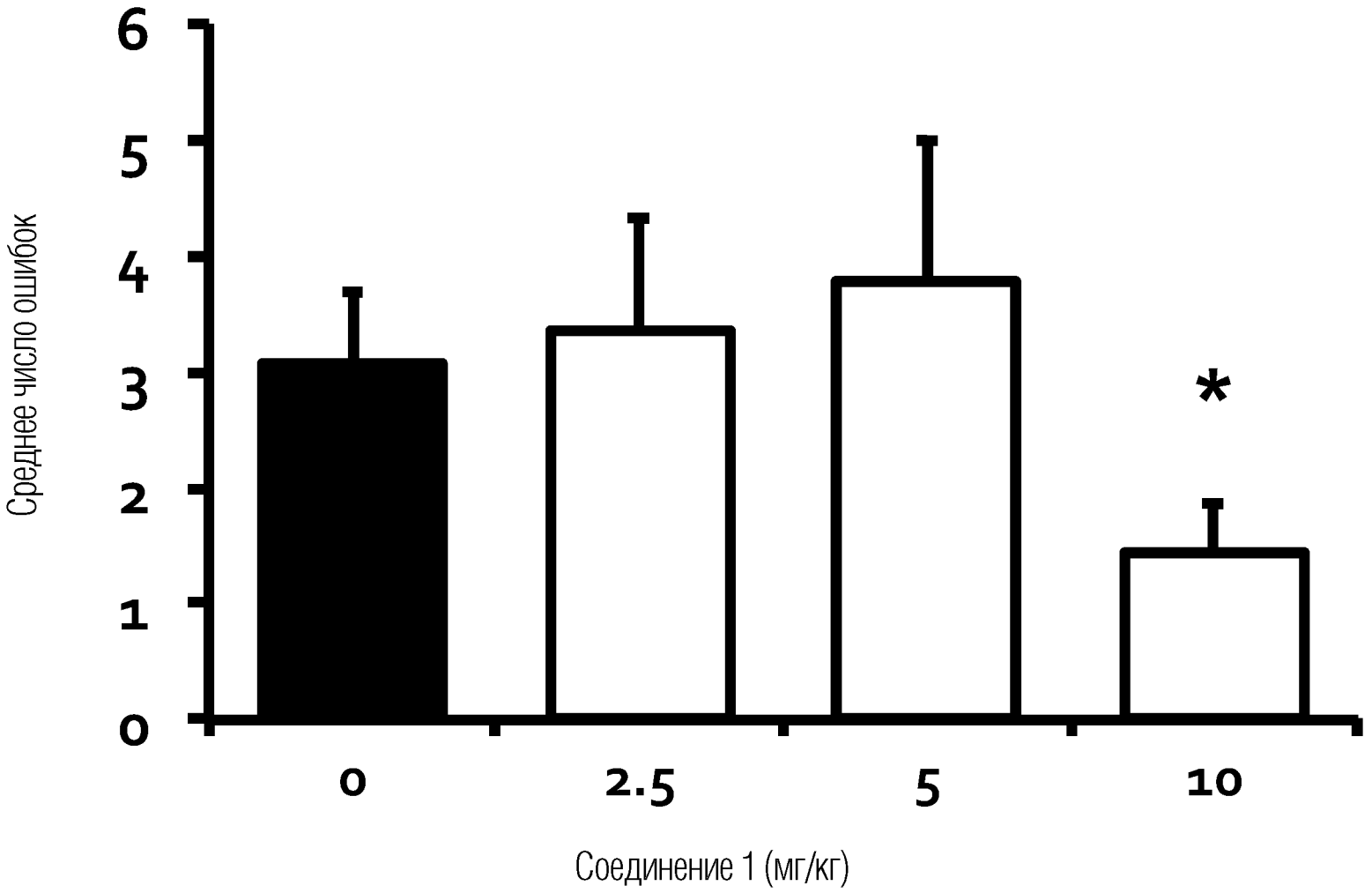


Лаборатория: thouston

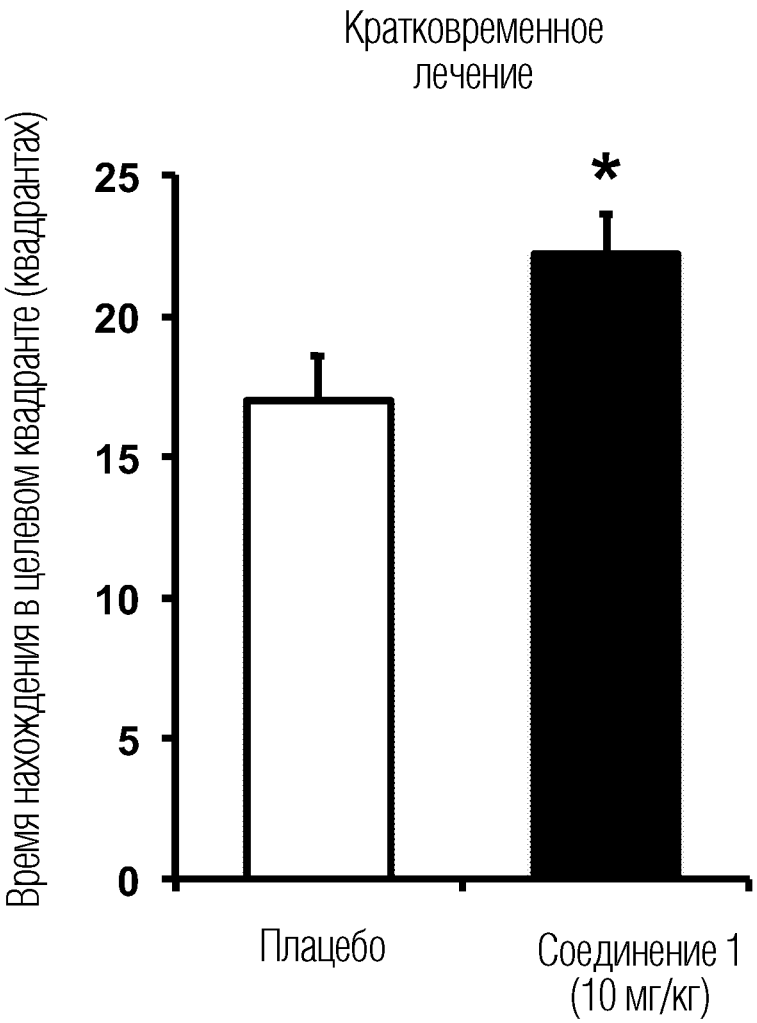
Не подписано


[Файл: 977198] 529647, BPN-0027473-AA-005 BPN-27473
[Файл: 536165_CXRPD]
[Файл: 987228] 535296, 8069-23-01 BPN-27473
Произвольная шкала Y
θ-2θ (град)
Изображение получено с помощью PatternMatch v3.0.4

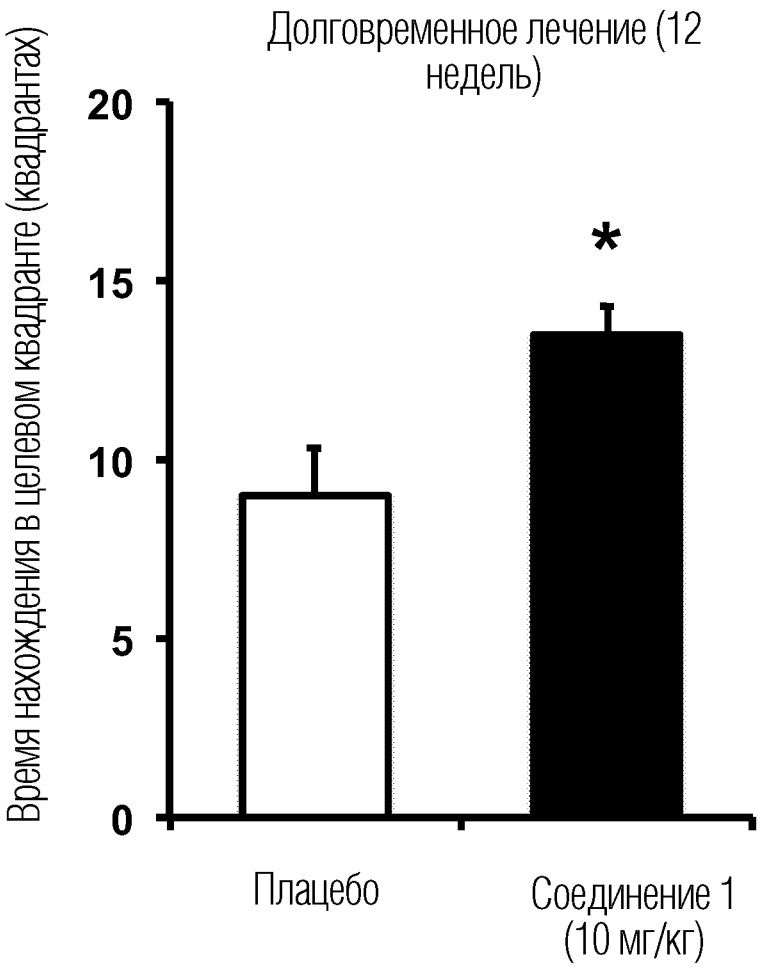
ФИГ. 19



ФИГ. 20



ФИГ. 21A



ФИГ. 21B