

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392388** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.11.01

(51) Int. Cl. **C07D 405/14** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.02.28

(54) **НОВЫЕ СОЛЕВЫЕ ФОРМЫ 4Н-ПИРАН-4-ОНА В КАЧЕСТВЕ
СТРУКТУРИРОВАННОГО ИНГИБИТОРА СYP11A1**

(31) **20215217**

(32) **2021.03.01**

(33) **FI**

(86) **PCT/FI2022/050130**

(87) **WO 2022/184978 2022.09.09**

(71) Заявитель:
ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(72) Изобретатель:

**Карьялайнен Оскари, Мякеля Микко
(FI), Поп Михаэла (NL), Руммакко
Петтери (FI), Шевченко Анна (DK),
Синерво Кай, Тьяйнен Эйджа (FI)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к новым солям, в частности к кристаллическим солям 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I), которые оказываются особенно подходящими для использования в изготовлении фармацевтических композиций. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие новые соли. Соединение (I) представляет собой селективный ингибитор фермента СYP11A1 и является пригодным для использования в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.

A1

202392388

202392388

A1

НОВЫЕ СОЛЕВЫЕ ФОРМЫ 4Н-ПИРАН-4-ОНА В КАЧЕСТВЕ СТРУКТУРИРОВАННОГО ИНГИБИТОРА СУР11А1

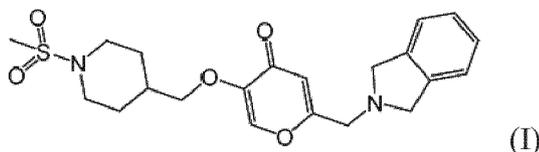
ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к новым солям 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) и к их получению. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие новые соли.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Соединение 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он формулы (I) и его производные были раскрыты в международной патентной заявке WO 2018/115591. Соединение формулы (I) представляет собой селективный ингибитор фермента СУР11А1 и оказывается пригодным для использования в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.



Как правило, чтобы обеспечить эффективную разработку твердых дозированных лекарственных форм, должна быть найдена форма активного ингредиента, которая имеет сбалансированные желательные свойства, такие как кристалличность, отсутствие полиморфизма, высокая температура плавления, устойчивость в твердом состоянии, прессуемость и отсутствие гигроскопичности, а также удовлетворительная растворимость. Например, оказывается желательным, чтобы форма активного ингредиента, которая имеет требуемую биодоступность, также имела достаточную устойчивость, таким образом, чтобы она не подвергалась разложению или иному превращению в течение изготовления или хранения фармацевтической композиции с образованием иной формы, которая имеет иные свойства.

Таким образом, оказываются желательными одна или несколько форм соединения (I), имеющие свойства и устойчивость, которые обеспечивают крупномасштабное

производство товарного фармацевтического продукта, подходящего для лечения заболеваний, таких как рак.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Было обнаружено, что соединение (I) может существовать в одной или нескольких кристаллических солевых формах, которые имеют необходимые свойства, в том числе устойчивость и технологичность, которые обеспечивают их использование в крупномасштабном производстве фармацевтических продуктов, таких как таблетки или капсулы.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложены соли соединения (I), которые образуют п-толуолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 1,5-нафталиндисульфоновая кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, бензолсульфоновая кислота, хлористоводородная кислота, малеиновая кислота, 1,2-этандинсульфоновая кислота, щавелевая кислота, этансульфоновая кислота, серная кислота и метансульфоновая кислота.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены перечисленные выше соли в кристаллической форме.

В частности, согласно настоящему изобретению предложены соль п-толуолсульфоновой кислоты, соль 2-нафталинсульфоновой кислоты, соль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты и соль бромистоводородной кислоты и соединения (I). Указанные соли представляют собой кристаллические вещества, которые проявляют, в частности, высокую температуру плавления, отсутствие полиморфизма, низкую потерю массы в течение нагревания и превосходную устойчивость в твердом состоянии в составе фармацевтических дозированных форм, таких как таблетки.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний, где оказывается желательным ингибирование CYP11A1, в частности, в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из перечисленных выше солей соединения (I) или соответствующей кристаллической формы.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, в частности, в форме таблетки или капсулы, содержащие любую из перечисленных выше солей соединения (I) или соответствующую кристаллическую форму вместе с одним или несколькими вспомогательными веществами.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения такие композиции предложены для использования в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы

Краткое описание фигур

На фиг. 1 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли п-толуолсульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 2 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соли п-толуолсульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 3 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли 2-нафталинсульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 4 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соли 2-нафталинсульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 5 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 6 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соли 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 7 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли бромистоводородной кислоты и соединения (I).

На фиг. 8 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соли бромистоводородной кислоты и соединения (I).

На фиг. 9 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли азотной кислоты и соединения (I).

На фиг. 10 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соли азотной кислоты и соединения (I).

На фиг. 11 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли бензолсульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 12 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соли бензолсульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 13 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли хлористоводородной кислоты и соединения (I).

На фиг. 14 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 2 соли хлористоводородной кислоты и соединения (I).

На фиг. 15 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 3 соли хлористоводородной кислоты и соединения (I).

На фиг. 16 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 3 соли хлористоводородной кислоты и соединения (I).

На фиг. 17 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли малеиновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 18 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 2 соли малеиновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 19 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 3 соли малеиновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 20 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 3 соли малеиновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 21 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли 1,2-этандисульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 22 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соли 1,2-этандисульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 23 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли щавелевой кислоты и соединения (I).

На фиг. 24 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соли щавелевой кислоты и соединения (I).

На фиг. 25 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 2 соли щавелевой кислоты и соединения (I).

На фиг. 26 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли этансульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 27 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли серной кислоты и соединения (I).

На фиг. 28 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 2 соли серной кислоты и соединения (I).

На фиг. 29 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 2 соли серной кислоты и соединения (I).

На фиг. 30 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соли метансульфоновой кислоты и соединения (I).

На фиг. 31 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соли метансульфоновой кислоты и соединения (I).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Термин «переменный гидрат», который используется в настоящем документе, означает кристаллическую форму, в которой может содержаться различное число молекул воды без нарушения кристаллической решетки. Таким образом, такая кристаллическая форма может содержать стехиометрическое или нестехиометрическое количество молекул воды в составе своей кристаллической структуры.

Соль с п-толуолсульфоновой кислотой

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с п-толуолсульфоновой кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Соль с п-толуолсульфоновой кислотой может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты, например, в эквивалентных молярных количествах, в подходящем растворителе. Подходящие растворители представляют собой, например, смесь ацетонитрила и воды, например, в соотношении, составляющем приблизительно 10:1, или смесь этанола, воды и ацетонитрила, в которой соответствующее количество этанола составляет приблизительно 50-60%, количество воды составляет приблизительно 30-40%, и количество ацетонитрила составляет приблизительно 10-15% по отношению к объему растворителя. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь может быть нагрета, например, до температуры, составляющей приблизительно 50-80°C, предпочтительно приблизительно 70-80°C. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого фильтруется. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, до приблизительно 0°C, медленно, например, в течение приблизительно 2-5 часов. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыва и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при

температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов.

Соль соединения (I) с п-толуолсульфоновой кислотой отличается тем, что она осаждается в единственной кристаллической форме, которая упоминается в настоящем документе как кристаллическая форма 1. Никакие другие кристаллические формы не были обнаружены для соли п-толуолсульфоновой кислоты.

Кристаллическая форма соли соединения (I) с п-толуолсульфоновой кислотой была охарактеризована в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с п-толуолсульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,4, 15,2, 18,4, 19,1, 20,8 и 22,4.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с п-толуолсульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,4, 8,8, 11,4, 15,2, 16,5, 17,1, 18,4, 19,1, 20,8 и 22,4.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с п-толуолсульфоновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 1. Согласно следующему аспекту вышеупомянутая кристаллическая форма 1 присутствует в форме переменного гидрата. Таким образом, могут наблюдаться небольшие вариации в положениях пиков, проиллюстрированных на фиг. 1, которые связаны с переменным, нестехиометрическим содержанием воды, внедренной в кристаллическую структуру переменного гидрата.

Соль с 2-нафталинсульфоновой кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с 2-нафталинсульфоновой кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Соль с 2-нафталинсульфоновой кислотой может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и 2-нафталинсульфоновой кислоты, например, в эквивалентных молярных количествах, в подходящем растворителе, таком как этанол. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный

амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь может быть нагрета, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, до приблизительно комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыта и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов. Если это желательно, продукт может быть перекристаллизован в результате растворения продукта, например, в смеси этанола и воды (например, в соотношении 30:7) соответствующим образом при температуре кипения с дефлегматором, после чего осуществляется охлаждение, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыта и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов.

Соль соединения (I) с 2-нафталинсульфоновой кислотой отличается тем, что она осаждается в единственной кристаллической форме, которая упоминается в настоящем документе как кристаллическая форма 1. Никакие другие кристаллические формы не были обнаружены для соли 2-нафталинсульфоновой кислоты.

Кристаллическая форма соли соединения (I) с 2-нафталинсульфоновой кислотой была охарактеризована в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с 2-нафталинсульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,3, 8,7, 13,0, 18,8 и 27,1.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с 2-нафталинсульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,3, 8,7, 13,0, 18,8, 21,7, 27,1 и 35,8.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с 2-нафталинсульфоновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 3.

Соль с 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Соль с 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты, например, в эквивалентных молярных количествах, в подходящем растворителе. Подходящие растворители представляют собой, например, этанол, смесь этанола и воды, или смесь ацетонитрила и воды. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь может быть нагрета, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и медленно охлаждается, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промывки и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов.

Соль соединения (I) с 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой отличается тем, что она осаждается в единственной кристаллической форме, которая упоминается в настоящем документе как кристаллическая форма 1. Никакие другие кристаллические формы не были обнаружены для соли 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты.

Кристаллическая форма соли соединения (I) с 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой была охарактеризована в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 10,6, 17,6, 20,2, 20,4, 22,8 и 24,8.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,9, 9,2, 10,6, 15,5, 17,1, 17,6, 20,2, 20,4, 22,8 и 24,8.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 5.

Соль с бромистоводородной кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с бромистоводородной кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Соль с бромистоводородной кислотой может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и бромистоводородной кислоты, например, дымящейся бромистоводородной кислоты в этаноле, представляющем собой подходящий растворитель. Подходящие растворители представляют собой, например, этанол, или смесь воды с этанолом или изопропанолом. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь может быть нагрета, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и медленно охлаждается, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыва и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов.

Соль соединения (I) с бромистоводородной кислотой отличается тем, что она осаждается в единственной кристаллической форме, которая упоминается в настоящем документе как кристаллическая форма 1. Никакие другие кристаллические формы не были обнаружены для соли бромистоводородной кислоты.

Кристаллическая форма соли соединения (I) с бромистоводородной кислотой была охарактеризована в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с бромистоводородной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,3, 10,5, 13,6, 18,3, 21,4 и 26,9.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с бромистоводородной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками,

выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,3, 10,5, 13,6, 16,9, 18,3, 18,8, 21,4, 22,6 и 26,9.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с бромистоводородной кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 7.

Соль с азотной кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пирин-4-она (I) с азотной кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Соль с азотной кислотой может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и азотной кислоты в подходящем растворителе. Подходящие растворители представляют собой, например, этанол, или смесь воды с этанолом, метанолом или изопропанолом. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь может быть нагрета, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и медленно охлаждается, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыва и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов.

Соль соединения (I) с азотной кислотой отличается тем, что она осаждается в единственной кристаллической форме, которая упоминается в настоящем документе как кристаллическая форма 1. Никакие другие кристаллические формы не были обнаружены для соли азотной кислоты.

Кристаллическая форма соли соединения (I) с азотной кислотой была охарактеризована в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с азотной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 10,7, 17,3, 17,9, 20,3, 20,8 и 22,1.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с азотной кислотой, имеющая

рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 10,7, 17,3, 17,6, 17,9, 18,4, 20,3, 20,8, 21,4, 22,1 и 22,7.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с азотной кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 9.

Соль с бензолсульфоновой кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с бензолсульфоновой кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Соль с бензолсульфоновой кислотой может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и бензолсульфоновой кислоты в подходящем растворителе. Подходящие растворители представляют собой, например, 2-пропанол или смесь этанола и воды. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь может быть нагрета, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и медленно охлаждается, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыта и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов.

Соль соединения (I) с бензолсульфоновой кислотой отличается тем, что она осаждается в единственной кристаллической форме, которая упоминается в настоящем документе как кристаллическая форма 1. Никакие другие кристаллические формы не были обнаружены для соли бензолсульфоновой кислоты.

Кристаллическая форма соли соединения (I) с бензолсульфоновой кислотой была охарактеризована в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с бензолсульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,6, 9,1, 13,7 и 19,7.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с бензолсульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,6, 9,1, 13,7, 15,5, 19,7, 22,9, 24,0 и 27,5.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с бензолсульфоновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 11.

Соль с хлористоводородной кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с хлористоводородной кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Было обнаружено, что соль с хлористоводородной кислотой существует в трех кристаллических формах, которые упоминаются в настоящем документе как кристаллические формы 1, 2 и 3. Указанные кристаллические формы были охарактеризованы в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Кристаллическая форма 1 соли хлористоводородной кислоты может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и хлористоводородной кислоты, например, хлористоводородной кислоты в диэтиловом эфире или в 2-пропанол. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и медленно охлаждается, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыва и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 1 соли хлористоводородной кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с хлористоводородной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,7, 9,3, 13,9, 16,0, 16,6 и 17,8.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с хлористоводородной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,7, 9,3, 13,9, 16,0, 16,6, 17,8, 21,1, 22,2, 23,3, 24,7 и 26,8.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с хлористоводородной кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 13.

Кристаллическая форма 2 соли хлористоводородной кислоты может быть получена, например, в результате первоначального растворения соединения (I) и хлористоводородной кислоты, например, хлористоводородной кислоты в циклопентилметиловом эфире или диэтиловом эфире, в подходящем растворителе, таком как этанол или 2-пропанол. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, до комнатной температуры. Осажденная соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промывта и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов. После этого продукт подвергается перекристаллизации в результате растворения в подходящем растворителе, таком как, например, смесь 2-пропанола и вода, например, в соотношении, составляющем приблизительно 5:4. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором до тех пор, пока не растворятся твердые частицы. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, в ванне со льдом. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промывта и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 2 соли хлористоводородной кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соли соединения (I) с хлористоводородной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками,

выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,9, 7,3, 9,7 и 14,5.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соли соединения (I) с хлористоводородной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,9, 7,3, 9,7, 14,5, 16,9 и 24,3.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 2 соли соединения (I) с хлористоводородной кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 14.

Кристаллическая форма 3 соли хлористоводородной кислоты может быть получена, например, в результате первоначального растворения соединения (I) и хлористоводородной кислоты, например, хлористоводородной кислоты в воде или в другом подходящем растворителе, таком как этанол. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и выдерживается для охлаждения, например, до комнатной температуры. Осажденная соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыта и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов. После этого продукт подвергается перекристаллизации в результате растворения в подходящем растворителе, представляющем собой, например, смесь этанола и воды, например, в соотношении, составляющем приблизительно 5:1. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором до тех пор, пока не растворяются твердые частицы. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль после этого может быть выделена, например, в результате фильтрования и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 3 соли хлористоводородной кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 3 соли соединения (I) с хлористоводородной кислотой, имеющая

рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 15,8, 19,1, 21,0, 22,5, 29,8 и 32,5.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 3 соли соединения (I) с хлористоводородной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 15,8, 19,1, 20,2, 21,0, 22,5, 23,9, 29,8, 32,5 и 34,1.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 3 соли соединения (I) с хлористоводородной кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 15.

Соль с малеиновой кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с малеиновой кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Было обнаружено, что соль с малеиновой кислотой существует в трех кристаллических формах, которые упоминаются в настоящем документе как кристаллические формы 1, 2 и 3. Указанные кристаллические формы были охарактеризованы в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Кристаллическая форма 1 соли малеиновой кислоты может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и малеиновой кислоты в 2-пропанол. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и медленно охлаждается, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыва и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 1 соли малеиновой кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с малеиновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками,

выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,5, 10,9, 13,7, 16,4, 21,3 и 21,9.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с малеиновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,5, 10,9, 11,2, 13,7, 16,4, 17,7, 18,8, 19,6, 21,3 и 21,9.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с малеиновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 17.

Кристаллическая форма 2 соли малеиновой кислоты может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и малеиновой кислоты в этаноле. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и медленно охлаждается, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыва и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 2 соли малеиновой кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соли соединения (I) с малеиновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 7,4, 10,7, 13,4, 14,9 и 22,4.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соли соединения (I) с малеиновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 7,4, 10,7, 13,4, 14,9, 18,3, 19,4 и 22,4.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 2 соли соединения (I) с малеиновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 18.

Кристаллическая форма 3 соли малеиновой кислоты может быть получена, например, в результате первоначального растворения соединения (I) и малеиновой кислоты в этаноле. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и выдерживается для охлаждения, например, до комнатной температуры. Осажденная соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыта и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов. После этого продукт подвергается перекристаллизации в результате растворения в подходящем растворителе, представляющем собой, например, смесь этанола и воды, например, в соотношении, составляющем приблизительно 33:5. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором до тех пор, пока не растворяются твердые частицы. Полученный раствор перемешивается и выдерживается для охлаждения, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль после этого может быть выделена, например, в результате фильтрования и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 3 соли малеиновой кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 3 соли соединения (I) с малеиновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,9, 11,4, 14,5, 16,2, 23,0 и 23,7.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 3 соли соединения (I) с малеиновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,9, 11,4, 11,8, 14,5, 16,2, 17,7, 22,7, 23,0, 23,7 и 28,5.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 3 соли соединения (I) с малеиновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 19.

Соль с 1,2-этандисульфоновой кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с 1,2-этандисульфоновой кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Соль с 1,2-этандисульфоновой кислотой может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и 1,2-этандисульфоновой кислоты, в подходящем растворителе. Подходящие растворители представляют собой, например, этанол, или смесь воды с этанолом, метанолом, изопропанолом или ацетонитрилом. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь может быть нагрета, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промывки и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов.

Соль соединения (I) с 1,2-этандисульфоновой кислотой отличается тем, что она осаждается в единственной кристаллической форме, которая упоминается в настоящем документе как кристаллическая форма 1. Никакие другие кристаллические формы не были обнаружены для соли 1,2-этандисульфоновой кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с 1,2-этандисульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 7,9, 9,1, 10,7, 14,9, 16,8 и 23,7.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с 1,2-этандисульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 7,9, 9,1, 10,7, 14,9, 15,2, 16,8, 20,5 и 23,7.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с 1,2-этандисульфоновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 21.

Соль со щавелевой кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) со щавелевой кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Было обнаружено, что соль со щавелевой кислотой существует в двух кристаллических формах, которые упоминаются в настоящем документе как кристаллическая форма 1 и 2. Указанные кристаллические формы были охарактеризованы в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Кристаллическая форма 1 соли щавелевой кислоты может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и щавелевой кислоты в этаноле. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и медленно охлаждается, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промывта и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 1 соли щавелевой кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) со щавелевой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 6,1, 11,7, 17,0, 18,7, 19,3 и 25,2.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) со щавелевой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 6,1, 6,6, 11,7, 13,2, 17,0, 18,7, 19,3, 22,2 и 25,2.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) со щавелевой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 23.

Кристаллическая форма 2 соли щавелевой кислоты может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и щавелевой кислоты в ацетонитриле. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный

амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивается и медленно охлаждается, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промывки и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 2 соли щавелевой кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соли соединения (I) со щавелевой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,2, 5,4, 6,4, 11,1 и 15,3.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соли соединения (I) со щавелевой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 4,2, 5,4, 6,4, 11,1, 15,3, 19,5, 18,9, 20,2 и 22,2.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 2 соли соединения (I) со щавелевой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 25.

Соль с этансульфоновой кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с этансульфоновой кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Кристаллическая форма 1 соли этансульфоновой кислоты может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и этансульфоновой кислоты в этаноле. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промывки и высушена при пониженном давлении,

например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 1 соли этансульфоновой кислоты.

Соль соединения (I) с этансульфоновой кислотой отличается тем, что она осаждается в единственной кристаллической форме, которая упоминается в настоящем документе как кристаллическая форма 1. Никакие другие кристаллические формы не были обнаружены для соли этансульфоновой кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с этансульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 10,4, 12,3, 15,6, 18,7 и 28,1.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с этансульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,2, 10,4, 12,3, 15,6, 18,7, 21,4, 26,0, 26,9 и 28,1.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с этансульфоновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 26.

Соль с серной кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с серной кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Было обнаружено, что соль с серной кислотой существует в двух кристаллических формах, которые упоминаются в настоящем документе как кристаллическая форма 1 и 2. Указанные кристаллические формы были охарактеризованы в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Кристаллическая форма 1 соли серной кислоты может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и серной кислоты, например, серной кислоты в этаноле, в смеси ацетонитрила или смеси ацетонитрила и воды, например, в соотношении 25:2. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после

этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыва и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 1 соли серной кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с серной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,5, 11,1, 17,5, 20,8 и 22,1.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с серной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,5, 11,1, 17,5, 17,8, 20,8, 21,3, 22,1 и 23,4.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с серной кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 27.

Кристаллическая форма 2 соли серной кислоты может быть получена, например, в результате растворения соединения (I) и серной кислоты, например, серной кислоты в этаноле, в этаноле. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль затем может быть выделена, например, в результате фильтрования, промыва и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 2 соли серной кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соли соединения (I) с серной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,1, 15,9, 19,1, 20,7 и 23,3.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соли соединения (I) с серной кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,1, 15,9, 19,1, 20,7, 23,3, 24,5 и 26,2.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 2 соли соединения (I) с серной кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 28.

Соль с метансульфоновой кислотой

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с метансульфоновой кислотой, в частности, в кристаллической форме.

Кристаллическая форма 1 соли метансульфоновой кислоты может быть получена, например, в результате первоначального растворения соединения (I) и метансульфоновой кислоты, например, метансульфоновая кислота в этаноле, в подходящем растворителе, таком как этанол. Если это желательно, активированный древесный уголь и/или функционализированный амином диоксид кремния могут быть добавлены в смесь. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором. Если используется древесный уголь и/или диоксид кремния, смесь после этого подвергается фильтрованию. Растворитель может быть удален из полученного раствора при пониженном давлении. Оставшийся продукт после этого может быть перекристаллизован в результате растворения в подходящем растворителе, представляющем собой, например, смесь ацетонитрила и воды, например, в соотношении, составляющем приблизительно 125:6. Смесь соответствующим образом нагревается, например, до температуры кипения с дефлегматором до тех пор, пока не растворяются твердые частицы. Полученный раствор перемешивают и охлаждают, например, до комнатной температуры. Осажденная кристаллическая соль после этого может быть выделена, например, в результате фильтрования и высушена при пониженном давлении, например, в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, например, в течение приблизительно 10-20 часов, с получением кристаллической формы 1 соли метансульфоновой кислоты.

Соль соединения (I) с метансульфоновой кислотой отличается тем, что она осаждается в единственной кристаллической форме, которая упоминается в настоящем документе как кристаллическая форма 1. Никакие другие кристаллические формы не были обнаружены для соли метансульфоновой кислоты.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с метансульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,2, 10,3, 19,3 и 24,2.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с метансульфоновой кислотой, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ , которые составляют приблизительно 5,2, 10,3, 17,2, 18,1, 19,3 и 24,2.

Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 соли соединения (I) с метансульфоновой кислотой дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 30.

Приведенные выше положения пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме представляют собой значения, полученные в результате измерения с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Как известно специалисту в данной области техники, на рентгеновской порошковой дифрактограмме положения пиков, которые упоминаются в настоящем документе, могут подвергаться вариациям, составляющим $\pm 0,2^\circ$ для угла 2θ в зависимости от разнообразных факторов, таких как используемая температура и аппаратура для работы с образцами.

Перечисленные выше кристаллические соли соединения (I) могут быть использованы для изготовления фармацевтических дозированных форм, таких как таблетки, капсулы, гранулы, порошки или суспензии, вместе со вспомогательными веществами, которые являются известными в технике.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любые из перечисленных выше солей соединения (I) или соответствующие кристаллические формы вместе с одним или несколькими вспомогательными веществами и присутствующая, в частности, в форме таблетки или капсулы.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены практически чистые кристаллические формы солей соединения (I), которые описаны выше, причем по меньшей мере 90%, предпочтительно по меньшей мере 95%, предпочтительнее по меньшей мере 98% массы соли соединения (I) присутствует в вышеупомянутой кристаллической форме.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничительными примерами.

Аналитические методы

Измерения методом рентгеновской порошковой дифрактометрии были осуществлены на рентгеновском порошковом дифрактометре X'Pert PRO от компании PANalytical при комнатной температуре с использованием наполненной медью рентгеновской трубки (45 кВ × 40 мА) в качестве источника рентгеновского излучения, CuK α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) с фиксированной противорассеивающей щелью 1°, программируемой щелью расходимости с длиной облучения 10 мм и работающим в режиме реального времени многополосным детектором X'Celerator. Сбор данных осуществляли с шагом 0,017° при скорости сканирования 0,1°/с в диапазоне 2 θ от 3 до 40°.

Измерения методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) были осуществлены на приборе ДСК Discovery от компании TA Instruments в токе азота (50 мл/мин) при постоянной скорости нагревания 10°С/мин в выдерживающем высокое давление контейнере для образца.

Температура плавления была определена посредством наблюдения фазового перехода в процессе высокотемпературной микроскопии в открытой камере при скорости нагревания 10°С/мин.

Потеря массы солей в течение нагревания была определена методом термогравиметрического анализа (ТГА) по термограммам, полученным на приборе ТГА от компании TA Instruments. Скорость нагревания составляла 10°С/мин в диапазоне 25-300°С для открытого контейнера.

Данные рентгеновской дифрактометрии для монокристаллов были получены на двухволновом дифрактометре SuperNova от компании Rigaku Oxford Diffraction с использованием монохроматизированного зеркалом излучения CuK α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) или MoK α ($\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$). Наблюдение за получением рентгеновских данных и их исправление в зависимости от эффектов лоренцевского фактора формы линий, поляризации и поглощения были осуществлены с использованием программы CrysAlisPro. Программа Olex2 была использована для решения и уточнения кристаллической структуры, программа SHELXS97 была использована для решения структуры, и программа SHELXL была использована для полноматричного уточнения методом наименьших квадратов по F².

Пример 1. Кристаллическая форма 1 соли п-толуолсульфоновой кислоты

В реактор в атмосфере азота были добавлены этанол (117 мл), вода (74 мл), ацетонитрил (25 мл), 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-

ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) (20 г), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (9,5 г), активированный древесный уголь (Norit SX ultra, 2 г) и функционализированный амином диоксид кремния (SiliaMetS Triamine, 1 г). Смесь нагревали до температуры, составляющей приблизительно 75°C, и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали через глубинный фильтр в чистый реактор. Отфильтрованный осадок промывали, используя предварительно нагретую смесь ацетонитрила и воды в соотношении 1:1 (10 мл). Температуру фильтрата устанавливали на уровне 55 ± 5°C и добавляли затравочные кристаллы. Смесь выдерживали в состоянии перемешивания в течение приблизительно 30 минут и охлаждали до 0 ± 5°C в течение 3 часов. Массу перемешивали в течение 1 часа перед фильтрованием. Продукт промывали, используя абсолютный этанол (60 мл), и высушивали в вакууме при температуре 40-60°C с получением 23,9 г (84,7%) чисто-белых пластинчатых кристаллов соли п-толуолсульфоновой кислоты и соединения (I). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1 (таблица 1). Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 1, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 2. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,21 - 1,38 (m, 2 H), 1,78 - 1,91 (m, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,66 - 2,77 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H), 3,71 - 3,77 (m, 2 H), 4,60 - 4,80 (m, 4 H), 6,65 (s, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 7,34 - 7,43 (m, 4 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 10,90 - 11,59 (m, 1 H).

Таблица 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли п-толуолсульфоновой кислоты. Значение 2θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
4,42	19,97	100
8,53	10,35	4
8,83	10,01	11
11,44	7,73	17
13,25	6,68	1
14,58	6,07	6
15,19	5,83	28
15,60	5,68	1

16,45	5,39	12
16,87	5,25	8
17,06	5,19	15
17,53	5,05	9
18,37	4,83	41
19,12	4,64	22
19,41	4,57	11
20,27	4,38	10
20,76	4,28	26
21,10	4,21	21
22,13	4,01	3
22,35	3,98	20
22,86	3,89	9
22,97	3,87	8
23,31	3,81	9
23,65	3,76	17
24,33	3,66	4
25,04	3,55	3
25,66	3,47	4
26,50	3,36	5
26,97	3,30	10
27,78	3,21	2
28,19	3,16	14
29,38	3,04	2
30,00	2,98	6
30,60	2,92	1
31,08	2,87	2
32,01	2,79	4
33,19	2,70	1
34,49	2,60	3
35,99	2,49	4

**Пример 2. Кристаллическая форма 1 соли п-толуолсульфоновой кислоты
(альтернативный способ)**

Моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,9 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (3,9 ммоль, 1 экв.) в 33 мл смеси ацетонитрила и воды в соотношении 10:1. Суспензию перемешивали при температуре кипения с дефлегматором до тех пор, пока не растворялись все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры, а затем осуществляли перемешивание в ванне со льдом. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя ацетонитрил, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли п-толуолсульфоновой кислоты и соединения (I) (1,5 г, 66%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1 (таблица 1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,21 - 1,38 (m, 2 H), 1,78 - 1,91 (m, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,66 - 2,77 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H), 3,71 - 3,77 (m, 2 H), 4,60 - 4,80 (m, 4 H), 6,65 (s, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 7,34 - 7,43 (m, 4 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 10,90 - 11,59 (m, 1 H).

Пример 3. Кристаллическая форма 1 соли 2-нафталинсульфоновой кислоты

Добавляли 2-нафталинсульфовую кислоту (1,741 г, 5,85 ммоль) в 5 мл этанола в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (2,45 г, 5,85 ммоль) в 15 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворялись все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов. После этого продукт растворяли в 60 мл смеси этанола и воды в соотношении 30:7 при температуре кипения с дефлегматором. Смесь выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество выделяли в результате фильтрования, промывали смесью этанола и воды в соотношении 30:7 и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли 2-нафталинсульфоновой кислоты и соединения (I) (4,24 г, 116%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1 (таблица 2). Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 3, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 4. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,20 - 1,38 (m, 2 H), 1,77 - 1,91 (m, 3 H), 2,73 (td, 2,11 Гц, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 3,59 (br d, 2 H), 3,74 (d, 2 H), 4,58 - 4,86 (m, 4 H),

6,64 (s, 1 H), 7,39 (br d, 4 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 10,86 - 11,70 (m, 1 H).

Таблица 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2 θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли 2-нафталинсульфоновой кислоты. Значение 2 θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
4,32	20,45	48
4,40	20,07	24
8,62	10,25	53
8,74	10,11	100
11,36	7,79	2
13,03	6,79	24
14,93	5,93	2
16,41	5,40	1
17,00	5,21	2
17,37	5,10	6
18,84	4,71	79
19,59	4,53	3
20,79	4,27	2
21,09	4,21	1
21,72	4,09	14
22,42	3,96	3
22,70	3,91	2
22,94	3,87	2
23,68	3,75	3
24,41	3,64	1
25,81	3,45	0
26,15	3,41	3
27,14	3,28	26
28,07	3,18	2
29,03	3,07	2
30,02	2,97	3

30,55	2,92	1
30,91	2,89	1
31,44	2,84	3
33,49	2,67	1
33,98	2,64	1
34,95	2,56	1
35,82	2,51	12
36,78	2,44	3
38,10	2,36	8

Пример 4. Кристаллическая форма 1 соли 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты

Добавляли 1,5-нафталиндисульфоновую кислоту (0,723 г, 2,509 ммоль) в 5 мл этанола в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (2 г, 4,78 ммоль) в 15 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворялись все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты и соединения (I) (2,13 г, 79%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1 (таблица 3). Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 5, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 6. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,21 - 1,37 (m, 2 H), 1,78 - 1,91 (m, 3 H), 2,66 - 2,76 (m, 2 H), 2,84 - 2,88 (m, 3 H), 3,53 - 3,63 (m, 2 H), 3,70 - 3,77 (m, 2 H), 4,55 - 4,75 (m, 4 H), 6,64 (s, 1 H), 7,28 - 7,40 (m, 4 H), 7,42 (s, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,70 - 8,96 (m, 1 H), 10,88 - 11,54 (m, 1 H).

Таблица 3. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2 θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты. Значение 2 θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
5,88	15,01	3

9,18	9,62	3
10,63	8,32	20
11,73	7,54	4
12,39	7,14	2
13,73	6,44	8
13,97	6,33	1
14,15	6,25	4
14,63	6,05	4
14,75	6,00	4
15,16	5,84	4
15,45	5,73	18
16,04	5,52	11
16,23	5,46	4
16,59	5,34	7
17,05	5,20	31
17,63	5,03	100
18,38	4,82	17
19,50	4,55	34
20,15	4,40	48
20,41	4,35	80
20,56	4,32	24
21,06	4,21	20
21,38	4,15	14
21,99	4,04	5
22,40	3,97	9
22,80	3,90	45
23,32	3,81	10
23,84	3,73	45
24,35	3,65	8
24,83	3,58	67
25,12	3,54	6
25,23	3,53	10
25,51	3,49	23
26,37	3,38	8

26,85	3,32	6
27,05	3,29	4
27,40	3,25	21
27,66	3,22	32
27,96	3,19	6
28,38	3,14	9
28,75	3,10	20
29,40	3,04	8
30,12	2,97	27
30,51	2,93	3
30,93	2,89	4
31,74	2,82	27
32,33	2,77	1
33,25	2,69	4
33,49	2,67	2
33,77	2,65	2
34,44	2,60	3
35,13	2,55	8
35,49	2,53	4
35,88	2,50	4
36,76	2,44	3
37,15	2,42	7
37,57	2,39	9
38,03	2,36	3
38,25	2,35	3
38,58	2,33	5

Пример 5. Кристаллическая форма 1 соли бромистоводородной кислоты

Дымящуюся бромистоводородную кислоту (0,690 мл, 5,97 ммоль) в 5 мл этанола добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (2 г, 4,78 ммоль) в 15 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворялись все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение

16 часов с получением соли бромистоводородной кислоты и соединения (I) (2,2 г, 93%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1 (таблица 4). Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 7, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 8. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,31 (br s, 2 H), 1,77 - 1,92 (m, 3 H), 2,67 - 2,77 (m, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 3,59 (br d, 2 H), 3,75 (d, 2 H), 4,62 (br dd, 4 H), 6,64 (s, 1 H), 7,26 - 7,48 (m, 4 H), 8,24 (s, 1 H), 10,87 - 11,59 (m, 1 H).

Таблица 4. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли бромистоводородной кислоты. Значение 2θ [$^\circ$] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [\AA] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [$^\circ$]	d [\AA]	I/I_0 [%]
5,28	16,71	9
8,87	9,96	1
10,47	8,44	81
12,75	6,94	3
13,43	6,59	5
13,59	6,51	17
14,54	6,09	5
15,43	5,74	5
15,72	5,63	6
16,93	5,23	55
17,20	5,15	55
17,32	5,12	36
17,94	4,94	2
18,34	4,83	73
18,75	4,73	51
19,27	4,60	3
19,61	4,52	2
20,62	4,30	19
20,93	4,24	66
21,24	4,18	65

21,38	4,15	100
21,51	4,13	39
21,91	4,05	50
22,59	3,93	85
22,94	3,87	44
23,44	3,79	28
23,66	3,76	32
24,10	3,69	27
24,45	3,64	16
25,82	3,45	34
26,21	3,40	2
26,82	3,32	28
26,93	3,31	64
27,26	3,27	30
27,37	3,26	15
27,79	3,21	19
28,76	3,10	23
28,87	3,09	11
29,17	3,06	13
29,62	3,01	20
30,06	2,97	13
30,43	2,94	23
30,77	2,90	8
31,18	2,87	11
31,40	2,85	37
31,77	2,81	8
32,17	2,78	19
33,16	2,70	15
33,53	2,67	11
34,35	2,61	13
34,83	2,57	1
35,44	2,53	8
35,85	2,50	5
36,22	2,48	7

37,03	2,43	24
37,72	2,38	29
38,24	2,35	10
38,61	2,33	10
39,42	2,28	2

Пример 6. Кристаллическая форма 1 соли азотной кислоты

Азотную кислоту (0,198 мл, 4,78 ммоль) в 5 мл этанола добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (2 г, 4,78 ммоль) в 15 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворились все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли азотной кислоты и соединения (I) (1,85 г, 80%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 9, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 10. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,21 - 1,37 (m, 2 H), 1,79 - 1,90 (m, 3 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,54 - 3,68 (m, 2 H), 3,68 - 3,81 (m, 2 H), 4,46 - 4,70 (m, 4 H), 6,49 - 6,70 (m, 1 H), 7,38 (br d, 4 H), 8,24 (s, 1 H), 10,86 - 11,57 (m, 1 H).

Таблица 5. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2 θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли азотной кислоты. Значение 2 θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
5,37	16,46	2
8,82	10,02	4
10,70	8,26	80
10,78	8,20	28
12,81	6,91	5
13,22	6,69	2
13,45	6,58	16

13,98	6,33	11
14,99	5,90	13
16,04	5,52	20
16,33	5,42	13
16,74	5,29	6
16,95	5,23	50
17,29	5,13	73
17,57	5,04	48
17,93	4,94	82
18,15	4,88	10
18,39	4,82	57
19,44	4,56	3
20,29	4,37	54
20,75	4,28	72
21,15	4,20	44
21,39	4,15	82
21,82	4,07	58
22,07	4,02	100
22,65	3,92	59
23,04	3,86	37
23,51	3,78	33
24,07	3,69	13
24,68	3,60	3
25,13	3,54	16
25,72	3,46	17
26,20	3,40	11
26,51	3,36	38
26,97	3,30	11
27,25	3,27	28
27,88	3,20	21
28,13	3,17	25
28,67	3,11	10
28,90	3,09	9
30,09	2,97	2

30,48	2,93	14
30,77	2,90	6
31,08	2,87	2
31,84	2,81	4
32,20	2,78	9
32,64	2,74	30
33,02	2,71	7
33,39	2,68	5
33,75	2,65	3
34,19	2,62	7
34,65	2,59	4
35,57	2,52	4
35,96	2,50	11
36,65	2,45	11
37,11	2,42	8
37,72	2,38	4
38,09	2,36	3
38,75	2,32	12
39,07	2,30	10
39,51	2,28	4

Пример 7. Кристаллическая форма 1 соли бензолсульфоновой кислоты

Бензолсульфовую кислоту (0,040 г, 0,260 ммоль) в 0,2 мл 2-пропанола добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (0,1 г, 0,239 ммоль) в 0,8 мл 2-пропанола при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворялись все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя 2-пропанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли бензолсульфоновой кислоты и соединения (I) (0,090 г, 65%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 11, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 12. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,19 - 1,38 (m, 2 H), 1,68 - 1,95 (m, 3 H), 2,64 - 2,74 (m, 2 H), 2,78 - 2,88 (m, 3 H), 3,57 (br s, 2 H), 3,65 - 3,78 (m, 2 H), 4,57 -

4,81 (m, 4 H), 6,49 - 6,73 (m, 1 H), 7,22 - 7,43 (m, 7 H), 7,48 - 7,63 (m, 2 H), 8,08 - 8,33 (m, 1 H), 11,02 - 11,51 (m, 1 H).

Таблица 6. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2 θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли бензолсульфоновой кислоты. Значение 2 θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
4,58	19,27	100
9,13	9,68	67
11,68	7,57	7
13,69	6,46	33
14,76	6,00	1
15,51	5,71	10
16,25	5,45	1
16,60	5,34	1
16,94	5,23	1
17,21	5,15	2
17,36	5,10	1
17,83	4,97	1
18,28	4,85	4
18,50	4,79	2
19,19	4,62	1
19,69	4,51	37
20,11	4,41	1
20,88	4,25	2
21,29	4,17	1
21,88	4,06	2
22,44	3,96	2
22,88	3,88	11
23,50	3,78	2
24,04	3,70	12
25,16	3,54	1
26,12	3,41	1

26,31	3,38	0
26,72	3,33	1
27,52	3,24	16
28,51	3,13	5
29,22	3,05	1
29,98	2,98	1
30,36	2,94	1
30,72	2,91	0
31,30	2,86	2
33,06	2,71	4
33,55	2,67	1
34,07	2,63	1
34,97	2,56	0
35,53	2,52	2
37,13	2,42	1
37,73	2,38	2
38,62	2,33	1

Пример 8. Кристаллическая форма 1 соли хлористоводородной кислоты

Хлористоводородную кислоту (раствор 1 М в диэтиловом эфире, 0,358 мл, 0,358 ммоль) добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (0,15 г, 0,358 ммоль) в 7,5 мл 2-пропанола при температуре 80°C, а затем осуществляли нагревание. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушенный в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли хлористоводородной кислоты и соединения (I) (0,14 г, 87%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 13. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,78 - 1,93 (m, 3 H), 2,66 - 2,78 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 2 H), 4,58 - 4,81 (m, 4 H), 6,72 (s, 1 H), 7,20 - 7,49 (m, 4 H), 8,23 (s, 1 H), 11,37 - 13,72 (m, 1 H).

Таблица 7. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли хлористоводородной кислоты. Значение 2θ [°] представляет собой дифракционный угол в

градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
4,7	19,0	26
9,3	9,5	75
9,6	9,2	17
13,9	6,3	46
14,4	6,2	18
16,0	5,5	100
16,6	5,3	63
17,2	5,1	44
17,8	5,0	57
18,4	4,8	13
19,5	4,5	21
19,9	4,5	32
20,1	4,4	55
21,1	4,2	70
21,4	4,1	52
22,2	4,0	67
22,9	3,9	40
23,3	3,8	76
23,8	3,7	46
24,7	3,6	39
26,8	3,3	26
29,1	3,1	9
30,4	2,9	13
32,7	2,7	8

Пример 9. Кристаллическая форма 2 соли хлористоводородной кислоты

Хлористоводородную кислоту (раствор 3 М в циклопентилметиловом эфире, 0,219 мл, 0,657 ммоль) добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (0,22 г, 0,526 ммоль) в 4 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворялись все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное

твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов. После этого осуществляли перекристаллизацию продукта в результате растворения твердого вещества в 0,9 мл смеси 2-пропанола и воды в соотношении 5:4 при нагревании, а затем осуществляли охлаждение в ванне со льдом. Полученный осадок выделяли в результате фильтрования, промывали изопропанолом и высушивали, как описано выше, с получением соли хлористоводородной кислоты и соединения (I) (0,11 г, 46%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 2 проиллюстрирована на фиг. 14. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,78 - 1,93 (m, 3 H), 2,66 - 2,78 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 2 H), 4,58 - 4,81 (m, 4 H), 6,72 (s, 1 H), 7,20 - 7,49 (m, 4 H), 8,23 (s, 1 H), 11,37 - 13,72 (m, 1 H).

Таблица 8. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2 θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 2 соли хлористоводородной кислоты. Значение 2 θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
4,85	18,19	51
7,26	12,17	100
9,67	9,14	10
12,08	7,32	0
14,51	6,10	43
16,93	5,23	46
17,71	5,00	1
18,12	4,89	2
18,78	4,72	3
19,35	4,58	4
19,74	4,49	3
21,44	4,14	1
21,80	4,07	1
22,32	3,98	4
22,86	3,89	1

23,56	3,77	1
24,26	3,67	60
25,05	3,55	2
26,97	3,30	2
28,99	3,08	3
29,38	3,04	2
30,06	2,97	0
31,69	2,82	4
33,20	2,70	0
35,13	2,55	0
36,73	2,45	2
37,82	2,38	1
39,27	2,29	4

Пример 10. Кристаллическая форма 3 соли хлористоводородной кислоты

Хлористоводородную кислоту (раствор 6 М, 1,374 мл, 8,24 ммоль) добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (3,0 г, 0,717 ммоль) в 15 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 минут. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов. Этот продукт затем растворяли в 35 мл смеси этанола и воды в соотношении 5:1 при температуре кипения с дефлегматором в условиях перемешивания в течение 10 минут. Смесь выдерживали для охлаждения. Полученное твердое вещество выделяли в результате фильтрования и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли хлористоводородной кислоты и соединения (I) (2,0 г, 61%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 3. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 3 проиллюстрирована на фиг. 15, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 16. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,78 - 1,93 (m, 3 H), 2,66 - 2,78 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 2 H), 4,58 - 4,81 (m, 4 H), 6,72 (s, 1 H), 7,20 - 7,49 (m, 4 H), 8,23 (s, 1 H), 11,37 - 13,72 (m, 1 H).

Таблица 9. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 3 соли

хлористоводородной кислоты. Значение 2θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
10,5	8,4	5
10,6	8,3	3
13,6	6,5	1
14,4	6,1	2
14,8	6,0	2
15,8	5,6	100
15,9	5,6	94
16,9	5,2	10
17,8	5,0	8
18,1	4,9	3
18,4	4,8	2
19,1	4,7	20
19,2	4,6	12
20,1	4,4	9
20,2	4,4	14
20,6	4,3	3
21,0	4,2	45
21,1	4,2	6
22,5	4,0	50
22,6	3,9	26
23,9	3,7	27
25,1	3,5	6
25,8	3,5	3
26,3	3,4	8
26,8	3,3	12
27,1	3,3	3
27,4	3,3	7
28,6	3,1	3
28,9	3,1	3
29,8	3,0	22

30,9	2,9	1
31,4	2,8	2
31,7	2,8	7
31,8	2,8	9
32,5	2,8	22
34,1	2,6	20
34,7	2,6	2
35,8	2,5	13
35,9	2,5	3
36,9	2,4	1
37,3	2,4	0
37,4	2,4	2
37,7	2,4	1
39,4	2,3	11
39,5	2,3	6
39,9	2,3	0

Пример 11. Кристаллическая форма 1 соли малеиновой кислоты

Смесь малеиновой кислоты (0,014 г, 0,119 ммоль) и 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (0,050 г, 0,119 ммоль) нагревали в 2,5 мл 2-пропанола при температуре 80°C. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя 2-пропанол и высушенный в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли малеиновой кислоты и соединения (I) (0,049 г, 77%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 17. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,24 - 1,36 (m, 2 H), 1,79 - 1,90 (m, 3 H), 2,69 - 2,77 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,56 - 3,61 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 2 H), 4,07 - 4,10 (m, 1 H), 4,15 - 4,32 (m, 4 H), 6,18 (s, 2 H), 6,41 - 6,54 (m, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 4 H), 8,14 - 8,24 (m, 1 H).

Таблица 10. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли малеиновой кислоты. Значение 2θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
5,5	16,2	12
6,1	14,6	2
9,0	9,8	4
10,9	8,1	30
11,2	7,9	18
12,1	7,3	15
13,7	6,5	40
14,3	6,2	1
16,1	5,5	10
16,4	5,4	63
17,3	5,1	2
17,7	5,0	50
18,0	4,9	11
18,1	4,9	9
18,8	4,7	50
19,0	4,7	7
19,6	4,5	48
20,2	4,4	21
20,4	4,3	18
20,7	4,3	9
21,3	4,2	100
21,9	4,1	99
22,4	4,0	29
23,1	3,9	4
23,9	3,7	4
24,5	3,6	10
26,5	3,4	6
26,7	3,3	6
27,0	3,3	9
27,3	3,3	12
27,5	3,2	7
28,2	3,2	5
28,5	3,1	18

28,8	3,1	8
29,5	3,0	3
29,7	3,0	0
31,7	2,8	8
32,1	2,8	9
32,2	2,8	7
34,0	2,6	5
35,4	2,5	4
36,4	2,5	5
36,6	2,5	4
37,9	2,4	1
38,8	2,3	10

Пример 12. Кристаллическая форма 2 соли малеиновой кислоты

Малеиновую кислоту (0,139 г, 1,195 ммоль) добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (0,5 г, 1,195 ммоль) в этаноле (8 мл) при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворялись все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли малеиновой кислоты и соединения (I) (0,61 г, 95%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 2 проиллюстрирована на фиг. 18. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,24 - 1,36 (m, 2 H), 1,79 - 1,90 (m, 3 H), 2,69 - 2,77 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,56 - 3,61 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 2 H), 4,07 - 4,10 (m, 1 H), 4,15 - 4,32 (m, 4 H), 6,18 (s, 2 H), 6,41 - 6,54 (m, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 4 H), 8,14 - 8,24 (m, 1 H).

Таблица 11. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 2 соли малеиновой кислоты. Значение 2θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
5,06	17,44	2

6,88	12,84	1
7,43	11,90	27
9,49	9,31	2
10,72	8,24	38
13,39	6,61	27
14,90	5,94	51
15,27	5,80	4
15,79	5,61	7
17,00	5,21	18
17,37	5,10	19
18,25	4,86	39
18,97	4,68	17
19,38	4,58	45
20,38	4,35	17
20,71	4,29	15
21,40	4,15	9
21,59	4,11	17
22,44	3,96	100
23,03	3,86	4
23,41	3,80	6
23,75	3,74	10
24,09	3,69	8
24,71	3,60	10
25,19	3,53	18
26,17	3,40	4
26,96	3,30	10
27,45	3,25	6
28,60	3,12	8
30,07	2,97	7
31,20	2,86	3
32,77	2,73	10

Пример 13. Кристаллическая форма 3 соли малеиновой кислоты

Малеиновую кислоту (0,832 г, 0,717 ммоль) в 15 мл этанола добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-

она (I) (3 г, 0,717 ммоль) в 15 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворились все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов. Этот продукт перемешивали в 36 мл смеси этанола и воды в соотношении 33:5 при температуре кипения с дефлегматором до тех пор, пока не растворились все твердые частицы. Смесь выдерживали для охлаждения. Полученное твердое вещество выделяли в результате фильтрования и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли малеиновой кислоты и соединения (I) (2,48 г, 65%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 3. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 3 проиллюстрирована на фиг. 19, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 20. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,24 - 1,36 (m, 2 H), 1,79 - 1,90 (m, 3 H), 2,69 - 2,77 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,56 - 3,61 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 2 H), 4,07 - 4,10 (m, 1 H), 4,15 - 4,32 (m, 4 H), 6,18 (s, 2 H), 6,41 - 6,54 (m, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 4 H), 8,14 - 8,24 (m, 1 H).

Таблица 12. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2 θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 3 соли малеиновой кислоты. Значение 2 θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
5,88	15,03	8
9,27	9,53	4
11,27	7,85	9
11,44	7,73	24
11,78	7,50	15
14,51	6,10	29
16,17	5,48	42
16,71	5,30	5
16,91	5,24	23
17,54	5,05	5

17,72	5,00	52
17,94	4,94	17
18,82	4,71	20
19,23	4,61	21
19,56	4,54	9
20,17	4,40	7
20,56	4,32	3
21,32	4,16	14
21,60	4,11	5
21,99	4,04	8
22,66	3,92	50
23,00	3,86	100
23,60	3,77	31
23,71	3,75	85
24,19	3,68	6
24,90	3,57	5
25,57	3,48	7
25,97	3,43	18
26,61	3,35	11
26,96	3,30	11
27,26	3,27	5
27,62	3,23	3
28,09	3,17	3
28,48	3,13	24
28,95	3,08	2
29,24	3,05	1
29,75	3,00	3
30,38	2,94	4
30,85	2,90	2
31,19	2,87	3
31,97	2,80	3
32,32	2,77	2
32,71	2,74	5
33,07	2,71	6

34,34	2,61	0
34,77	2,58	3
35,49	2,53	4
36,14	2,48	7

Пример 14. Кристаллическая форма 1 соли 1,2-этандисульфоновой кислоты

Добавляли 1,2-этандисульфоновую кислоту (0,389 г, 2,044 ммоль) в 5 мл этанола в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (2 г, 3,89 ммоль) в 15 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворялись все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли 1,2-этандисульфоновой кислоты и соединения (I) (2,07 г, 104%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 21, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 22. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,21 - 1,37 (m, 2 H), 1,85 (br d, 3 H), 2,63 (s, 2 H), 2,73 (td, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 3,59 (br d, 2 H), 3,75 (d, 2 H), 4,59 - 4,86 (m, 4 H), 6,65 (s, 1 H), 7,18 - 7,49 (m, 4 H), 8,26 (s, 1 H), 10,90 - 11,63 (m, 1 H).

Таблица 13. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли 1,2-этандисульфоновой кислоты. Значение 2θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
7,92	11,16	17
9,07	9,74	36
10,72	8,25	13
14,92	5,93	20
15,16	5,84	14
15,78	5,61	1
15,98	5,54	1
16,79	5,28	16

17,10	5,18	1
18,00	4,92	2
18,13	4,89	3
19,43	4,56	9
19,69	4,51	3
20,22	4,39	2
20,50	4,33	10
21,11	4,21	4
21,44	4,14	1
21,84	4,07	2
22,01	4,04	2
22,60	3,93	2
23,14	3,84	1
23,70	3,75	100
24,28	3,66	5
24,68	3,61	7
25,69	3,46	3
26,28	3,39	1
26,53	3,36	6
27,25	3,27	12
27,69	3,22	2
28,10	3,17	1
28,64	3,11	3
28,81	3,10	2
29,78	3,00	4
30,10	2,97	2
30,99	2,88	10
31,33	2,85	1
31,76	2,82	7
32,38	2,76	3
33,04	2,71	1
34,30	2,61	3
35,01	2,56	0
35,94	2,50	1

36,12	2,48	1
36,58	2,45	3
37,02	2,43	1

Пример 15. Кристаллическая форма 1 соли щавелевой кислоты

Смесь щавелевой кислоты (0,022 г, 0,239 ммоль) и 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (0,1 г, 0,239 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (1 мл) до тех пор, пока не растворились все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли щавелевой кислоты и соединения (I) (0,063 г, 52%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 23, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 24. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 1,70 - 1,96 (m, 3 H), 2,68 - 2,76 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,50 - 3,60 (m, 2 H), 3,63 - 3,74 (m, 2 H), 3,89 - 3,90 (m, 1 H), 4,05 (s, 4 H), 6,35 - 6,50 (m, 1 H), 7,08 - 7,34 (m, 4 H), 8,02 - 8,24 (m, 1 H).

Таблица 14. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли щавелевой кислоты. Значение 2θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
6,07	14,55	24
6,60	13,39	11
10,86	8,14	5
11,73	7,54	25
12,20	7,25	4
13,23	6,69	19
13,55	6,53	6
14,90	5,94	2
16,41	5,40	5
16,96	5,22	22

17,90	4,95	9
18,69	4,74	100
19,29	4,60	48
19,91	4,46	17
20,57	4,32	13
21,48	4,13	2
22,16	4,01	25
22,53	3,94	21
23,41	3,80	17
23,81	3,73	18
24,56	3,62	13
24,76	3,59	7
25,22	3,53	29
25,57	3,48	4
26,14	3,41	10
26,51	3,36	11
27,21	3,28	8
27,98	3,19	1
28,75	3,10	5
29,81	2,99	1
30,40	2,94	6
30,88	2,89	2
31,37	2,85	2
32,22	2,78	6
33,05	2,71	2
33,74	2,65	2
34,29	2,61	4
35,06	2,56	1
35,61	2,52	5

Пример 16. Кристаллическая форма 2 соли щавелевой кислоты

Щавелевую кислоту (0,022 г, 0,239 ммоль) добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (0,1 г, 0,239 ммоль) в 1 мл ацетонитрила при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворились все твердые

частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя ацетонитрил, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли щавелевой кислоты и соединения (I) (0,087 г, 72%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 2 проиллюстрирована на фиг. 25. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 1,70 - 1,96 (m, 3 H), 2,68 - 2,76 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,50 - 3,60 (m, 2 H), 3,63 - 3,74 (m, 2 H), 3,89 - 3,90 (m, 1 H), 4,05 (s, 4 H), 6,35 - 6,50 (m, 1 H), 7,08 - 7,34 (m, 4 H), 8,02 - 8,24 (m, 1 H).

Таблица 15. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 2 соли щавелевой кислоты. Значение 2θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
4,18	21,12	100
5,38	16,42	81
6,36	13,89	54
6,47	13,66	40
6,99	12,64	8
8,55	10,34	22
10,34	8,55	11
11,08	7,98	65
13,92	6,36	13
14,52	6,10	13
15,27	5,80	52
16,94	5,23	45
18,08	4,90	48
18,69	4,74	42
18,91	4,69	63
19,47	4,56	96
20,20	4,39	51
20,60	4,31	38

20,89	4,25	48
21,24	4,18	35
22,20	4,00	38
22,98	3,87	27
24,01	3,70	22
25,16	3,54	21
26,39	3,37	11
27,65	3,22	8
29,99	2,98	5
33,75	2,65	5

Пример 17. Кристаллическая форма 1 соли этансульфоновой кислоты

Этансульфовую кислоту (0,585 мл, 7,17 ммоль) в 5 мл этанола добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (3 г, 7,17 ммоль) в 15 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а затем осуществляли перекристаллизацию, используя 96% этанол, с получением соли этансульфоновой кислоты и соединения (I) (1,31 г, 34%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 26. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,04 (t, 3 H), 1,23 - 1,38 (m, 2 H), 1,76 - 1,92 (m, 3 H), 2,32 - 2,40 (m, 2 H), 2,70 - 2,80 (m, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 3,54 - 3,61 (m, 2 H), 3,68 - 3,78 (m, 2 H), 4,59 - 4,83 (m, 4 H), 6,55 - 6,73 (m, 1 H), 7,31 - 7,46 (m, 4 H), 8,25 (s, 1 H), 11,00 - 11,64 (m, 1 H).

Таблица 16. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли этансульфоновой кислоты. Значение 2θ [$^\circ$] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [\AA] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [$^\circ$]	d [\AA]	I/I_0 [%]
5,22	16,92	13
8,38	10,55	3
8,48	10,42	2
10,41	8,49	100
11,61	7,62	1

12,31	7,19	31
13,19	6,71	4
14,66	6,04	3
15,59	5,68	87
15,99	5,54	5
16,26	5,45	18
16,74	5,29	7
16,84	5,26	11
17,99	4,93	2
18,52	4,79	24
18,65	4,75	89
18,78	4,72	17
20,17	4,40	6
20,45	4,34	18
20,76	4,27	22
21,35	4,16	34
21,91	4,05	14
22,33	3,98	10
23,23	3,83	25
23,75	3,74	19
24,65	3,61	4
25,25	3,52	5
25,44	3,50	5
26,01	3,42	28
26,45	3,37	9
26,91	3,31	23
27,57	3,23	3
28,07	3,18	34
29,33	3,04	2
29,91	2,99	8
30,63	2,92	9
31,35	2,85	11
31,65	2,83	3
32,60	2,74	5

32,98	2,71	7
33,48	2,67	3
35,03	2,56	10

Пример 18. Кристаллическая форма 1 соли серной кислоты

Серную кислоту (0,023 г, 0,239 ммоль) в 0,2 мл этанола добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (0,1 г, 0,239 ммоль) в 0,8 мл ацетонитрила при температуре кипения с дефлегматором, и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворялись все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя ацетонитрил, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли серной кислоты и соединения (I) (0,070 г, 57%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 27. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆): δ (м. д.) 1,21 - 1,38 (m, 2 H), 1,86 (br s, 3 H), 2,73 (br d, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,59 (br d, 2 H), 3,75 (d, 2 H), 4,60 - 4,80 (m, 4 H), 6,65 (s, 1 H), 7,39 (br d, 4 H), 8,24 (s, 1 H), 10,70 - 11,78 (m, 1 H).

Таблица 17. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли серной кислоты. Значение 2θ [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
5,53	15,97	33
8,54	10,35	2
11,05	8,00	100
13,04	6,79	11
13,37	6,62	3
14,14	6,26	0
15,49	5,72	9
15,88	5,57	6
17,03	5,20	37
17,27	5,13	48

17,45	5,08	71
17,84	4,97	25
18,21	4,87	16
20,17	4,40	13
20,59	4,31	16
20,77	4,27	50
21,14	4,20	36
21,31	4,17	58
21,47	4,14	29
21,73	4,09	14
22,18	4,00	43
23,42	3,79	24
23,60	3,77	13
24,89	3,57	8
25,28	3,52	10
25,80	3,45	13
26,43	3,37	5
26,80	3,32	14
27,50	3,24	4
27,81	3,21	10
28,59	3,12	10
30,33	2,94	2
30,80	2,90	4
31,16	2,87	6
32,65	2,74	4
33,30	2,69	9
34,20	2,62	5
35,79	2,51	1
36,75	2,44	2
37,25	2,41	1

Пример 19. Кристаллическая форма 2 соли серной кислоты

Серную кислоту (0,028 г, 0,239 ммоль) в 0,2 мл этанола добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (0,1 г, 0,239 ммоль) в 0,8 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором, и

смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не растворились все твердые частицы. Смесь перемешивали и выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, дважды промывали, используя этанол, и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение 16 часов с получением соли серной кислоты и соединения (I) (0,016 г, 13%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 2 проиллюстрирована на фиг. 28, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 29. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ (м. д.) 1,21 - 1,38 (m, 2 H), 1,86 (br s, 3 H), 2,73 (br d, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,59 (br d, 2 H), 3,75 (d, 2 H), 4,60 - 4,80 (m, 4 H), 6,65 (s, 1 H), 7,39 (br d, 4 H), 8,24 (s, 1 H), 10,70 - 11,78 (m, 1 H).

Таблица 18. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 2 соли серной кислоты. Значение 2θ [$^\circ$] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [\AA] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [$^\circ$]	d [\AA]	I/I ₀ [%]
5,10	17,32	17
7,44	11,88	5
8,64	10,23	5
10,23	8,64	5
12,34	7,17	3
14,18	6,24	2
14,52	6,09	4
14,89	5,94	2
15,88	5,58	25
16,51	5,36	4
17,05	5,20	7
17,14	5,17	9
17,27	5,13	8
17,98	4,93	11
19,16	4,63	100
19,55	4,54	4

20,42	4,35	11
20,71	4,29	26
20,94	4,24	10
21,28	4,17	6
21,59	4,11	14
22,33	3,98	17
22,68	3,92	12
23,30	3,82	61
24,03	3,70	13
24,53	3,63	31
25,57	3,48	3
26,19	3,40	18
26,79	3,33	2
27,13	3,28	5
27,43	3,25	8
28,00	3,18	6
28,38	3,14	6
28,53	3,13	5
29,00	3,08	6
29,91	2,98	6
30,51	2,93	3
30,80	2,90	6
31,39	2,85	8
31,96	2,80	5
32,70	2,74	4
32,96	2,72	7
33,36	2,68	3
34,17	2,62	17
35,32	2,54	6
36,40	2,47	5
36,68	2,45	7
37,41	2,40	4

Пример 20. Кристаллическая форма 1 соли метансульфоновой кислоты

Метансульфоновую кислоту (0,919 г, 9,56 ммоль) в 5 мл этанола добавляли в раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) (4 г, 9,56 ммоль) в 20 мл этанола при температуре кипения с дефлегматором. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а затем осуществляли перекристаллизацию, используя смесь (26,2 мл) ацетонитрила и воды в соотношении 125:6, с получением соли метансульфоновой кислоты и соединения (I) (3,01 г, 61%). Продукт был проанализирован методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он представляет собой кристаллическую форму 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы 1 проиллюстрирована на фиг. 30, и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проиллюстрирована на фиг. 31. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ (м. д.) 1,25 - 1,36 (m, 2 H), 1,78-1,92 (m, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,67 - 2,78 (m, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 3,52 - 3,62 (m, 2 H), 3,68 - 3,78 (m, 2 H), 4,60 - 4,84 (m, 4 H), 6,55 - 6,72 (m, 1 H), 7,28 - 7,50 (m, 4 H), 8,14 - 8,28 (m, 1 H), 10,57 - 11,62 (m, 1 H).

Таблица 19. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2θ до 40°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли метансульфоновой кислоты. Значение 2θ [$^\circ$] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [\AA] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

2θ [$^\circ$]	d [\AA]	I/I ₀ [%]
5,16	17,12	49
7,41	11,93	2
8,63	10,24	0
10,28	8,60	22
12,38	7,14	0
14,10	6,28	1
14,60	6,06	1
15,41	5,75	5
15,83	5,59	4
16,60	5,34	6
17,18	5,16	15
18,11	4,90	10
19,29	4,60	100
19,67	4,51	5
20,53	4,32	12

20,80	4,27	9
20,99	4,23	10
21,45	4,14	6
21,77	4,08	10
22,22	4,00	4
22,55	3,94	4
22,79	3,90	5
23,26	3,82	10
24,22	3,67	18
24,52	3,63	4
24,87	3,58	2
25,48	3,49	2
26,04	3,42	2
26,40	3,37	6
26,77	3,33	2
27,27	3,27	4
27,65	3,22	3
28,48	3,13	3
29,29	3,05	6
30,04	2,97	2
30,71	2,91	2
30,79	2,90	2
31,04	2,88	4
31,51	2,84	2
32,20	2,78	2
32,81	2,73	0
33,05	2,71	2
33,39	2,68	3
33,80	2,65	1
34,14	2,62	1
34,49	2,60	10
35,12	2,55	1
35,47	2,53	2
36,64	2,45	2

37,04	2,43	2
37,41	2,40	2
37,70	2,38	5

Пример 21. Данные рентгеновской дифрактометрии монокристалла соли п-толуолсульфоновой кислоты

Параметры элементарной ячейки кристаллической соли п-толуолсульфоновой кислоты и соединения (I) были определены с использованием данных рентгеновской дифрактометрии монокристалла и кратко представлены ниже, $T = 293(2)$ К, длина волны излучения $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418$ Å), размеры кристалла $0,3 \times 0,3 \times 0,05$ мм³, структурная формула $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$. Поскольку кристаллическая форма была определена как переменный гидрат, при внедрении воды было обнаружено увеличение объема элементарной ячейки, составляющее вплоть до приблизительно 4%.

Кристаллографическая система: моноклинная

Пространственная группа: $P2_1$

Размеры элементарной ячейки: $a = 6,02369(10)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $b = 12,21533(19)$ Å, $\beta = 92,5099(16)^\circ$, $c = 20,1514(4)$ Å, $\gamma = 90^\circ$

Объем: $V = 1481,35(4)$ Å³

Z: 2

Критерий согласия: 1,030

R-фактор: 0,0657

Морфология: призматическая

Пример 22. Температуры плавления солей соединения (I)

Температура плавления каждой соли соединения (I) была определена посредством наблюдения фазового перехода в процессе высокотемпературной микроскопии в открытой камере. Скорость нагревания составляла $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Результаты представлены в таблице 20. Кристаллическое твердое вещество, имеющее высокую температуру плавления, проявляет склонность к легкой очистке посредством перекристаллизации и устойчивость при хранении.

Таблица 20. Температуры плавления солей соединения (I), наблюдаемые методом высокотемпературной микроскопии

Солевая форма соединения (I)	Температура плавления
Соль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты	278°C
Соль 2-нафталинсульфоновой кислоты	255°C
Соль п-толуолсульфоновой кислоты	255°C *

Соль бромистоводородной кислоты	221°C
Соль азотной кислоты	199°C
Соль бензолсульфоновой кислоты	210°C
Соль хлористоводородной кислоты (форма 3)	190°C
Соль малеиновой кислоты (форма 3)	170°C (разложение)
Соль 1,2-этандинсульфоновой кислоты	133°C (потемнение при 75°C)
Соль щавелевой кислоты (форма 1)	170°C
Соль этансульфоновой кислоты	190°C
Соль серной кислоты (форма 2)	100°C
Соль метансульфоновой кислоты	190°C (потемнение при 65°C)

* Температура плавления по методу ДСК

Пример 23. Потеря массы солей соединения (I) в течение нагревания

Потеря массы каждой соли соединения (I) в течение нагревания была определена методом термогравиметрического анализа (ТГА) с использованием термограмм, полученных на приборе ТГА от компании TA Instruments при скорости нагревания 10°C/мин от 25 до 300°C в открытом контейнере. Результаты представлены в таблице 21.

Таблица 21. Потеря массы в течение нагревания солей соединения (I)

Солевая форма соединения (I)	Потеря массы
Соль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты	0,3% (25-220°C)
Соль 2-нафталинсульфоновой кислоты	< 0,1% (25-225°C)
Соль п-толуолсульфоновой кислоты	0,2% (30-200°C) *
Соль бромистоводородной кислоты	0,1% (25-220°C)
Соль азотной кислоты	0,9% (25-205°C)
Соль бензолсульфоновой кислоты	0,3% (25-220°C)
Соль хлористоводородной кислоты (форма 3)	0,5% (25-190°C)
Соль малеиновой кислоты (форма 3)	3,2% (25-120°C)
Соль 1,2-этандинсульфоновой кислоты	9,9% (25-100°C)
Соль щавелевой кислоты (форма 1)	0,4% (25-175°C)
Соль этансульфоновой кислоты	< 0,3% (25-190°C)
Соль серной кислоты (форма 2)	8% (25-100°C)
Соль метансульфоновой кислоты	5% (25-75°C)

* Метод: скорость нагревания 10°C/мин от 30 до 250°C в открытом контейнере

Пример 24. Химическая устойчивость солей

Скорость разложения разнообразных солей соединения (I) была определена в результате измерения величины срока хранения при определении продукта разложения, представляющего собой 2-[(5-{[1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]метокси}-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-он (продукт разложения А) в исследовании устойчивости при ускоренном разложении, в котором образцы выдерживали, используя разнообразные условия, включая различные величины температуры и относительной влажности. Каждый образец представлял собой прессованную таблетку, содержащую постоянное количество исследуемой соли вместе с традиционными вспомогательными веществами. Прогнозируемое увеличение ($\Delta\%$) содержания продукта разложения А через 5 лет было вычислено с применением программного обеспечения ASAPprime® с использованием следующих параметров:

Объем и материал бутылки: 100 мл полиэтилен высокой плотности (HDPE HIS)

Осушающее вещество: диоксид кремния (1 г)

Количество таблеток: 60

Условия: температура 25°C, относительная влажность 60%

Прогнозируемое увеличение ($\Delta\%$) содержания продукта разложения А через 5 лет для каждой исследованной соли соединения (I) представлено в таблице 22.

Таблица 22. Прогнозируемое увеличение содержания продукта разложения А через 5 лет

Солевая форма соединения (I)	Увеличение ($\Delta\%$) содержания продукта разложения А через 5 лет
Соль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты	0,01
Соль 2-нафталинсульфоновой кислоты	0,03
Соль п-толуолсульфоновой кислоты	0,07
Соль бромистоводородной кислоты	0,11
Соль азотной кислоты	0,19
Соль бензолсульфоновой кислоты	0,28
Соль хлористоводородной кислоты (форма 3)	0,34
Соль малеиновой кислоты (форма 3)	0,39
Соль 1,2-этандисульфоновой кислоты	0,60
Соль щавелевой кислоты (форма 1)	3,41
Соль этансульфоновой кислоты	4,53
Соль серной кислоты (форма 2)	7,38*
Соль метансульфоновой кислоты	10,05*

* Наблюдается неаррениусовское поведение

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с кислотой, выбранной из группы, которую составляют

- п-толуолсульфоновая кислота,
- 2-нафталинсульфоновая кислота,
- 1,5-нафталиндисульфоновая кислота,
- бромистоводородная кислота,
- азотная кислота,
- бензолсульфоновая кислота,
- хлористоводородная кислота,
- малеиновая кислота,
- 1,2-этандинисульфоновая кислота,
- щавелевая кислота,
- этансульфоновая кислота,
- серная кислота и
- метансульфоновая кислота.

2. Соль по п. 1, которая представляет собой соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с кислотой, выбранной из группы, которую составляют

- п-толуолсульфоновая кислота,
- 2-нафталинсульфоновая кислота,
- 1,5-нафталиндисульфоновая кислота и
- бромистоводородная кислота.

3. Соль по п. 1 или 2, которая является кристаллической.

4. Соль по п. 2 или 3, которая представляет собой кристаллическую соль п-толуолсульфоновой кислоты 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I).

5. Соль по п. 4, которая представляет собой кристаллическую форму 1, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ ($\pm 0,2$), которые составляют 4,4, 15,2, 18,4, 19,1, 20,8 и 22,4.

6. Соль по п. 5, у которой кристаллическая форма 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах

значениями $2\theta (\pm 0,2)$, которые составляют 4,4, 8,8, 11,4, 15,2, 16,5, 17,1, 18,4, 19,1, 20,8 и 22,4.

7. Соль по любому из пп. 4-6, у которой кристаллическая форма 1 имеет следующие параметры элементарной ячейки при $T = 293(2)$ К:

Кристаллографическая система: моноклинная

Пространственная группа: $P2_1$

Размеры элементарной ячейки: $a = 6,02369(10)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $b = 12,21533(19)$ Å, $\beta = 92,5099(16)^\circ$, $c = 20,1514(4)$ Å, $\gamma = 90^\circ$

Объем: $V = 1481,35(4)$ Å³

Z: 2

Критерий согласия: 1,030

R-фактор: 0,0657

Морфология: призматическая

8. Соль по п. 2 или 3, которая представляет собой кристаллическую соль 2-нафталинсульфоновой кислоты 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I).

9. Соль по п. 8, которая представляет собой кристаллическую форму 1, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями $2\theta (\pm 0,2)$, которые составляют 4,3, 8,7, 13,0, 18,8 и 27,1.

10. Соль по п. 9, у которой кристаллическая форма 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями $2\theta (\pm 0,2)$, которые составляют 4,3, 8,7, 13,0, 18,8, 21,7, 27,1 и 35,8.

11. Соль по п. 2 или 3, которая представляет собой кристаллическую соль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I).

12. Соль по п. 11, которая представляет собой кристаллическую форму 1, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями $2\theta (\pm 0,2)$, которые составляют 10,6, 17,6, 20,2, 20,4, 22,8 и 24,8.

13. Соль по п. 12, у которой кристаллическая форма 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями $2\theta (\pm 0,2)$, которые составляют 5,9, 9,2, 10,6, 15,5, 17,1, 17,6, 20,2, 20,4, 22,8 и 24,8.

14. Соль по п. 2 или 3, которая представляет собой кристаллическую соль бромистоводородной кислоты 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I).

15. Соль по п. 14, которая представляет собой кристаллическую форму 1, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ ($\pm 0,2$), которые составляют 5,3, 10,5, 13,6, 18,3, 21,4 и 26,9.

16. Соль по п. 15, у которой кристаллическая форма 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями 2θ ($\pm 0,2$), которые составляют приблизительно 5,3, 10,5, 13,6, 16,9, 18,3, 18,8, 21,4, 22,6 и 26,9.

17. Способ получения кристаллической соли по любому из пп. 4-7, включающий растворение соединения (I) и п-толуолсульфоновой кислоты в смеси ацетонитрила и воды, охлаждение смеси и выделение кристаллического продукта.

18. Способ получения кристаллической соли по любому из пп. 8-10, включающий растворение соединения (I) и 2-нафталинсульфоновая кислота в этаноле или смеси этанола и воды, охлаждение смеси и выделение кристаллического продукта.

19. Способ получения кристаллической соли по любому из пп. 11-13, включающий растворение соединения (I) и 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты в этаноле, смеси этанола и воды или смеси ацетонитрила и воды, охлаждение смеси и выделение кристаллического продукта.

20. Способ получения кристаллической соли по любому из пп. 14-16, включающий растворение соединения (I) и бромистоводородной кислоты в этаноле или смеси воды с этанолом или изопропанолом, охлаждение смеси и выделение кристаллического продукта.

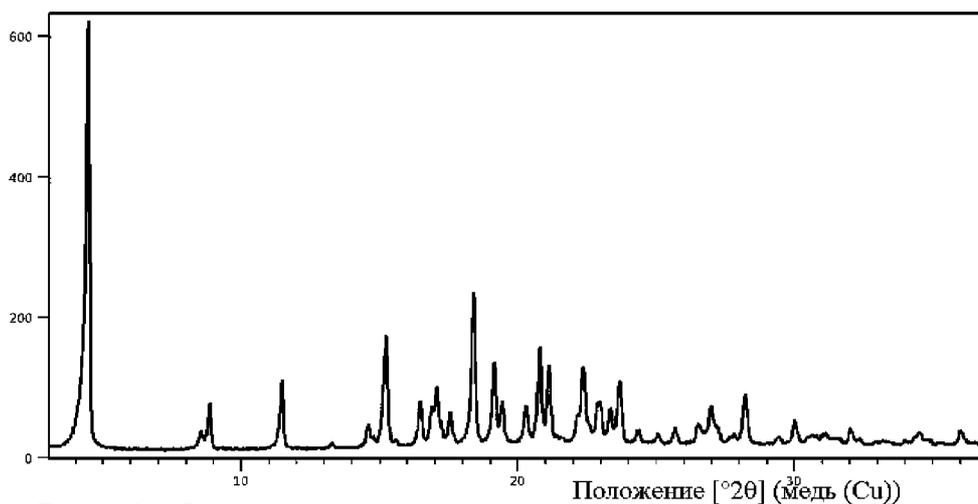
21. Фармацевтическая композиция, содержащая соль по любому из пп. 1-16 в качестве активного ингредиента вместе с одним или несколькими вспомогательными веществами.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, которая присутствует в форме таблетки, капсулы, гранулы, порошка или суспензии.

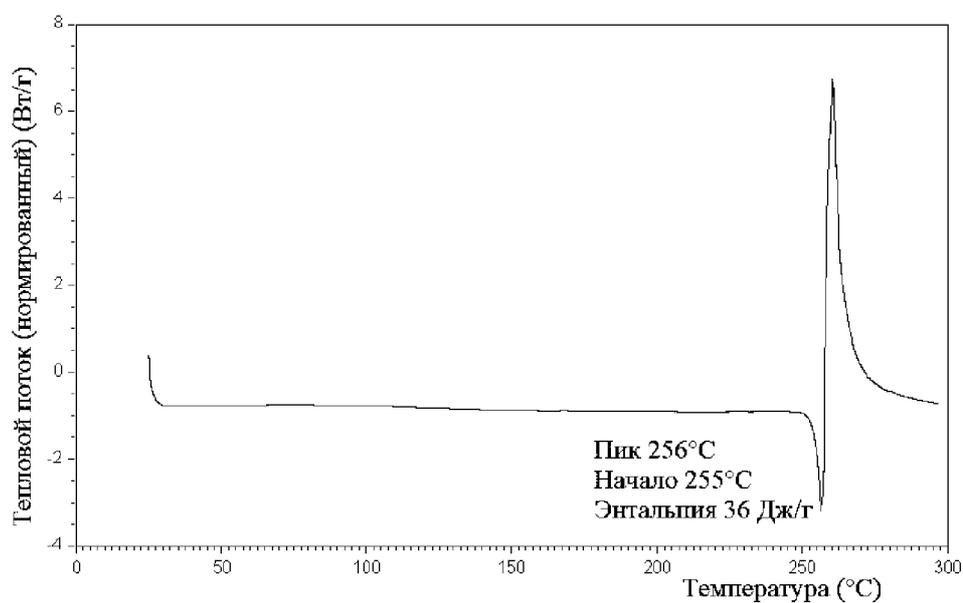
23. Фармацевтическая композиция по п. 22, которая присутствует в форме таблетки или капсулы.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, которая присутствует в форме таблетки.

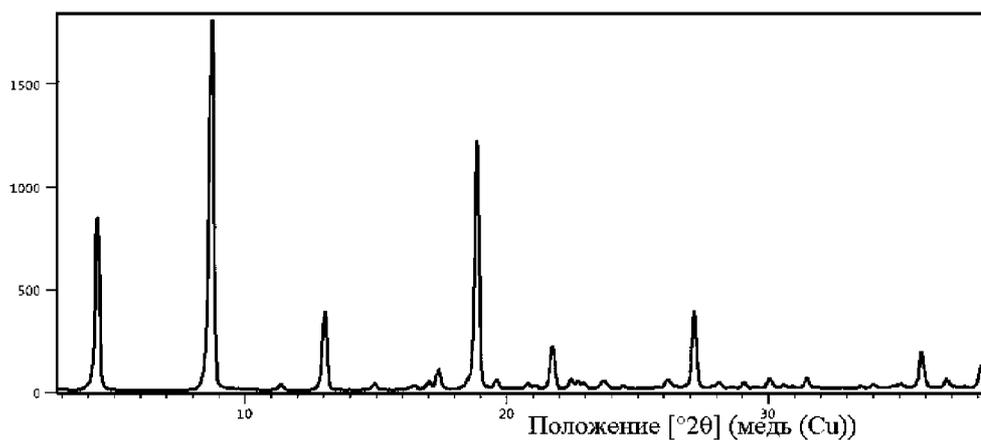
25. Соль по любому из пп. 1-16 для использования в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.



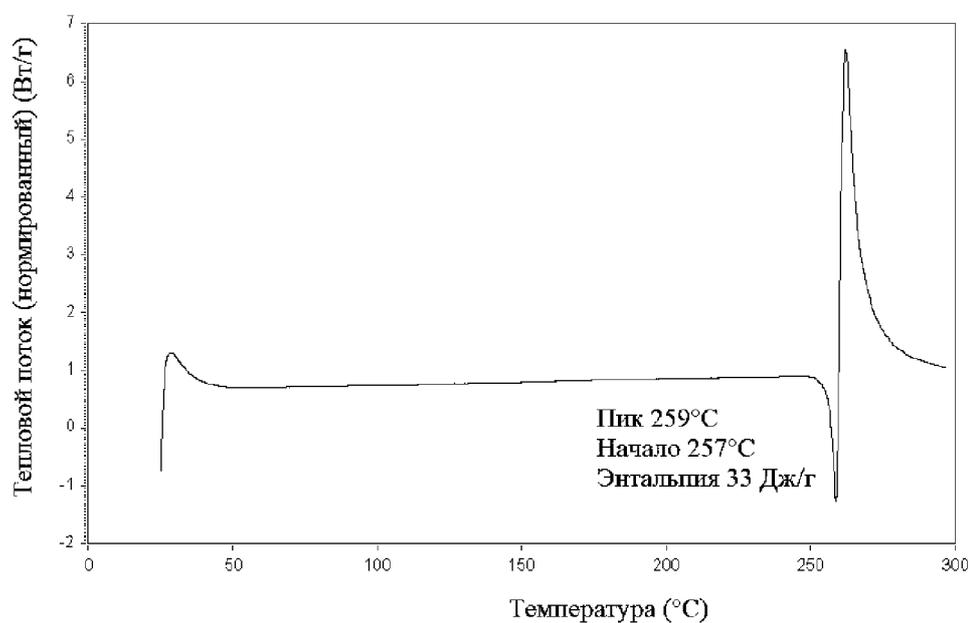
Фиг. 1. Соль п-толуолсульфоновой кислоты (форма 1): рентгеновская порошковая дифрактограмма



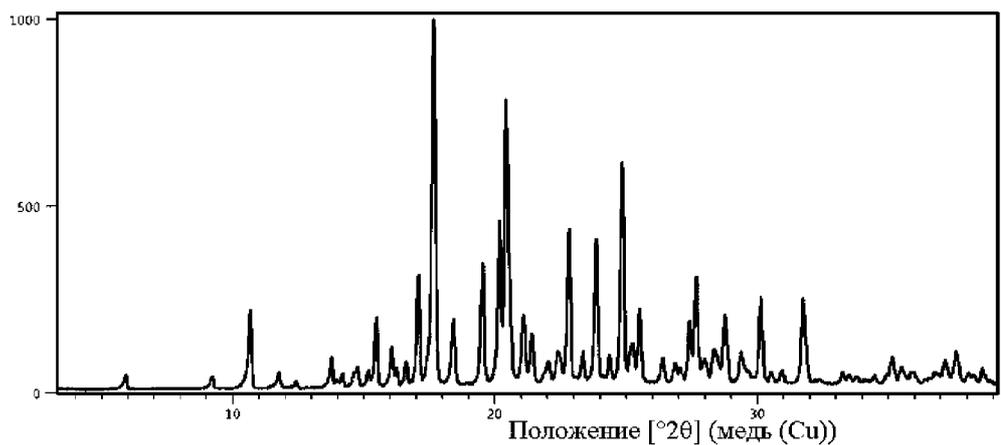
Фиг. 2. Соль п-толуолсульфоновой кислоты (форма 1): термограмма ДСК



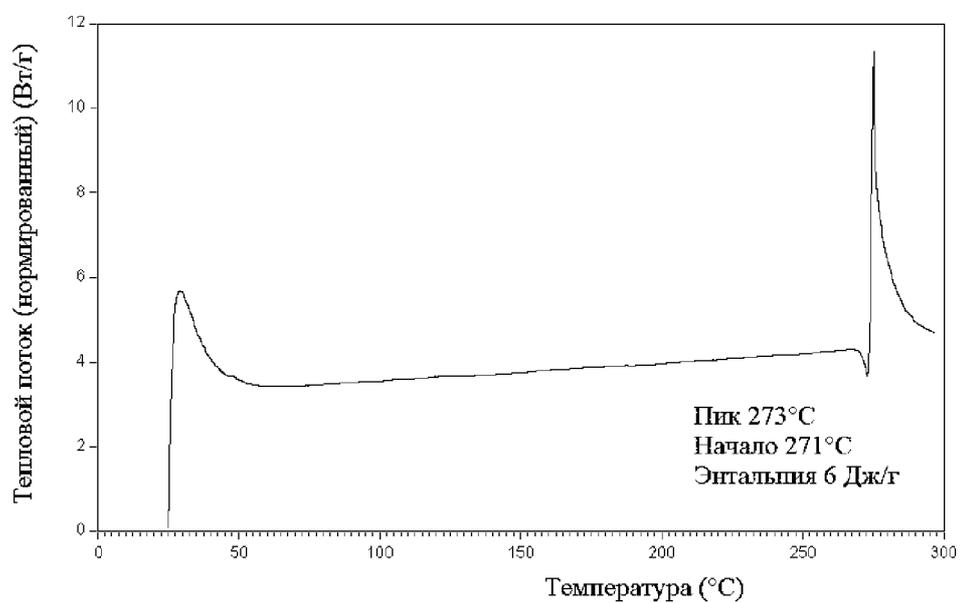
Фиг. 3. Соль 2-нафталинсульфоновой кислоты (форма 1): рентгеновская порошковая дифрактограмма



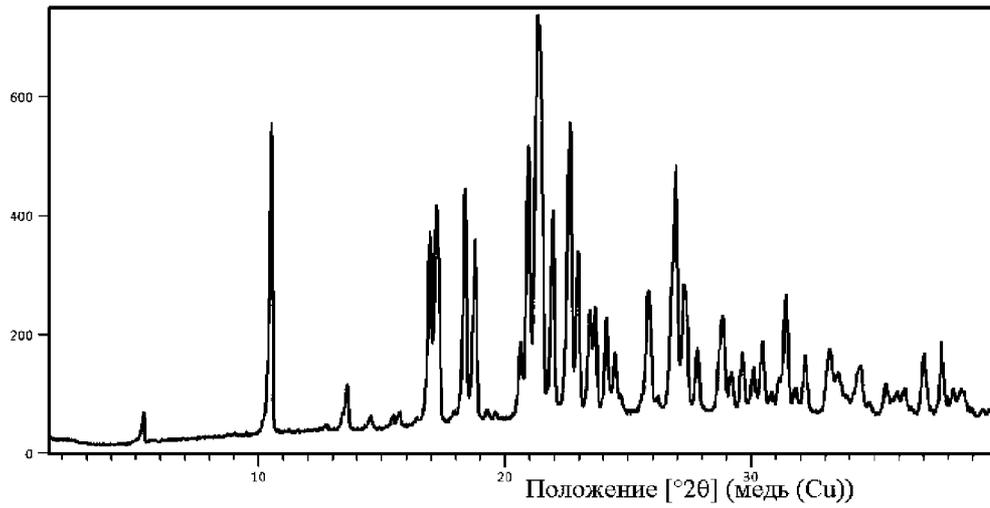
Фиг. 4. Соль 2-нафталинсульфоновой кислоты (форма 1): термограмма ДСК



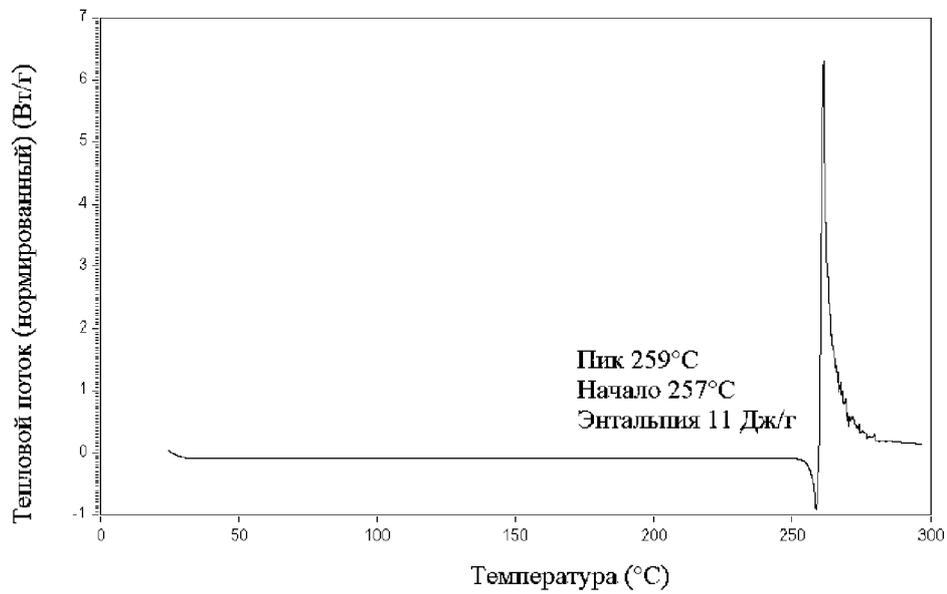
Фиг. 5. Соль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты (форма 1): рентгеновская порошковая дифрактограмма



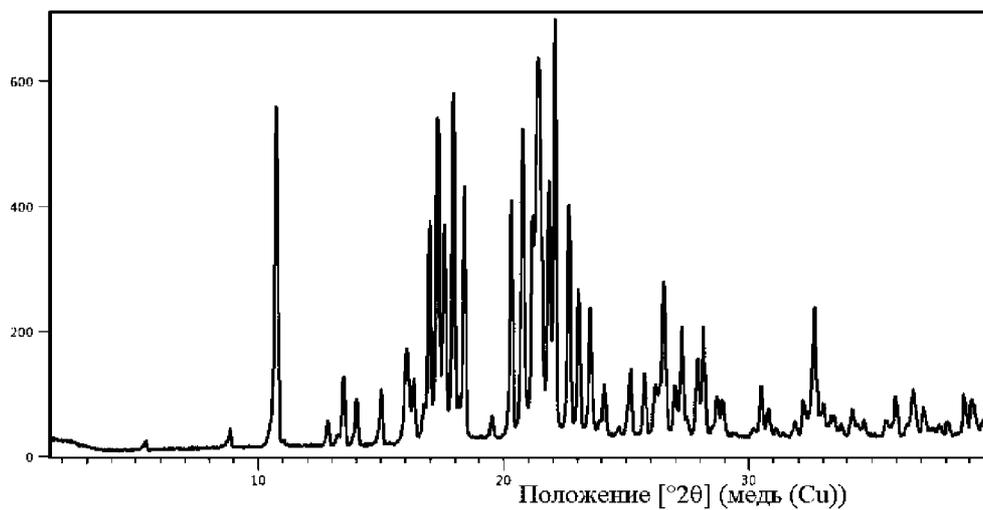
Фиг. 6. Соль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты (форма 1): термограмма ДСК



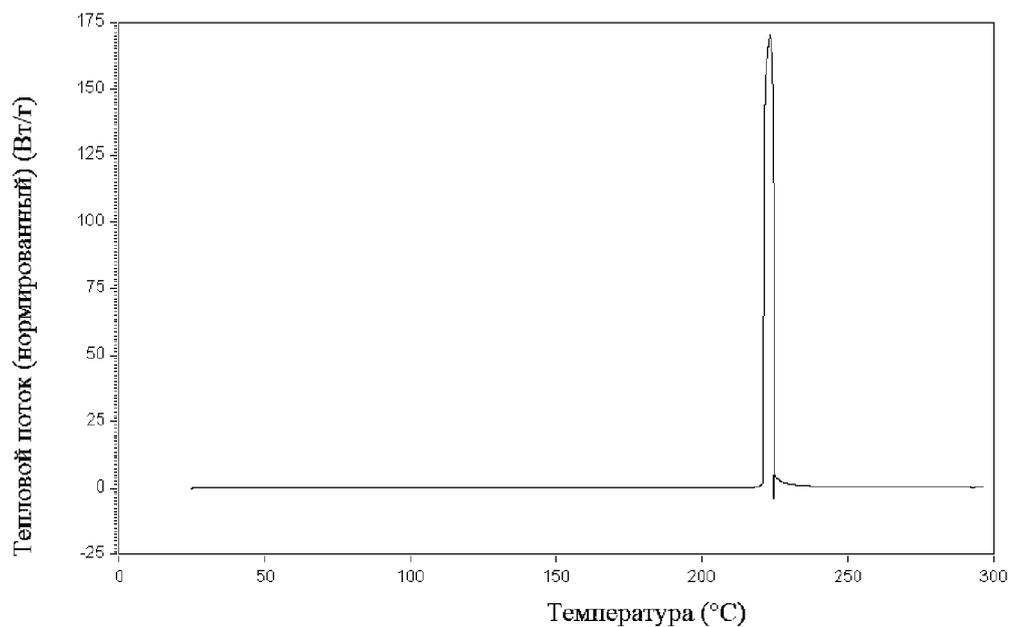
Фиг. 7. Соль бромистоводородной кислоты (форма 1): рентгеновская порошковая дифрактограмма



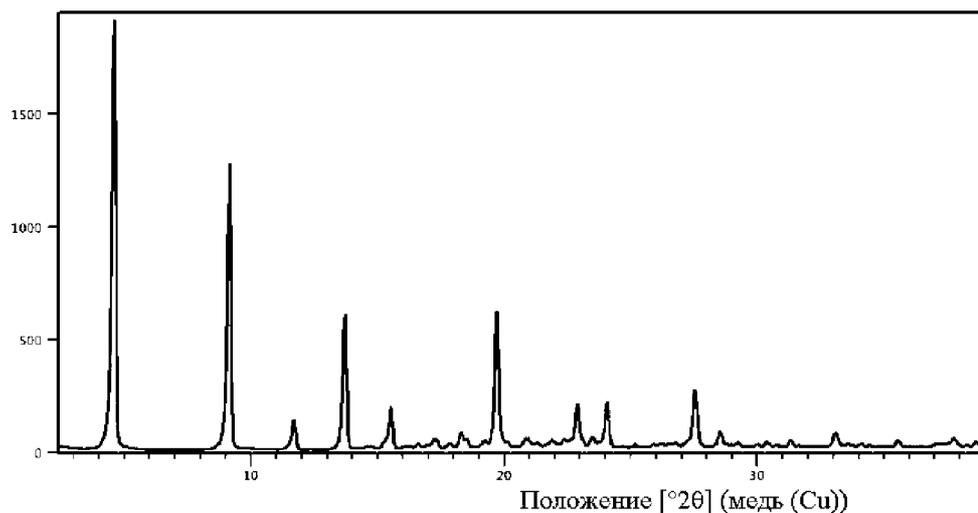
Фиг. 8. Соль бромистоводородной кислоты (форма 1): термограмма ДСК



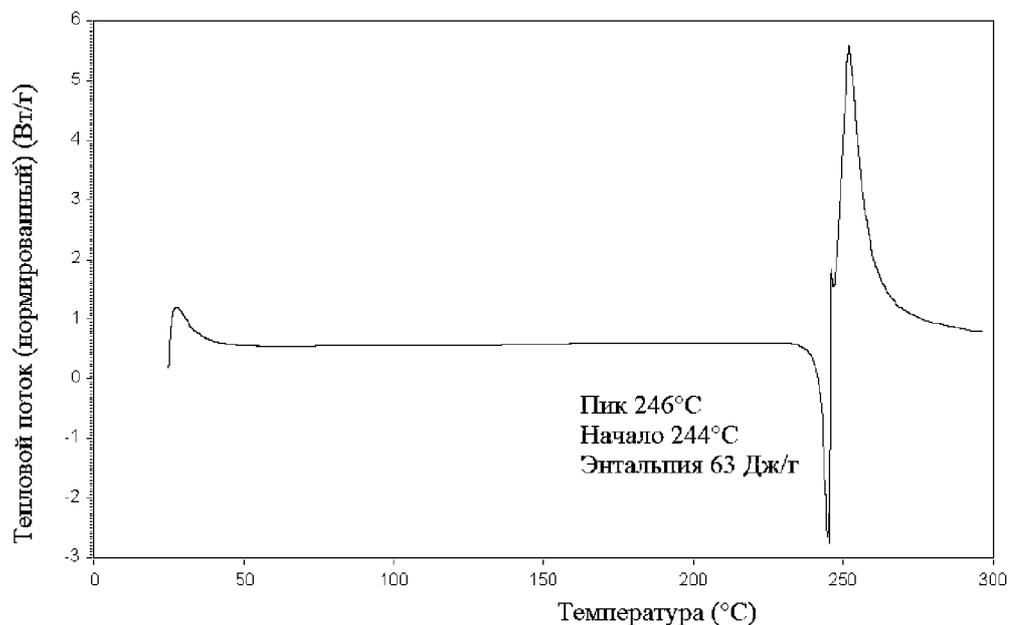
Фиг. 9. Соль азотной кислоты (форма 1):
рентгеновская порошковая дифрактограмма



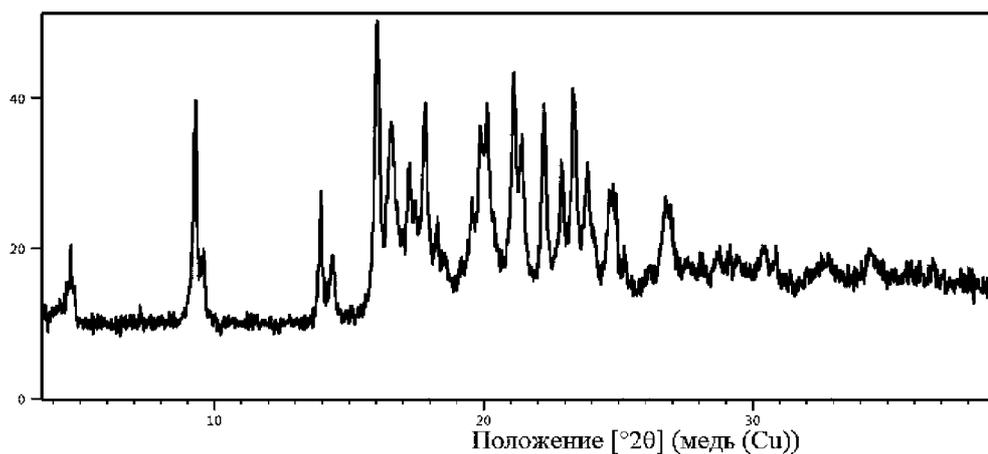
Фиг. 10. Соль азотной кислоты (форма 1):
термограмма ДСК



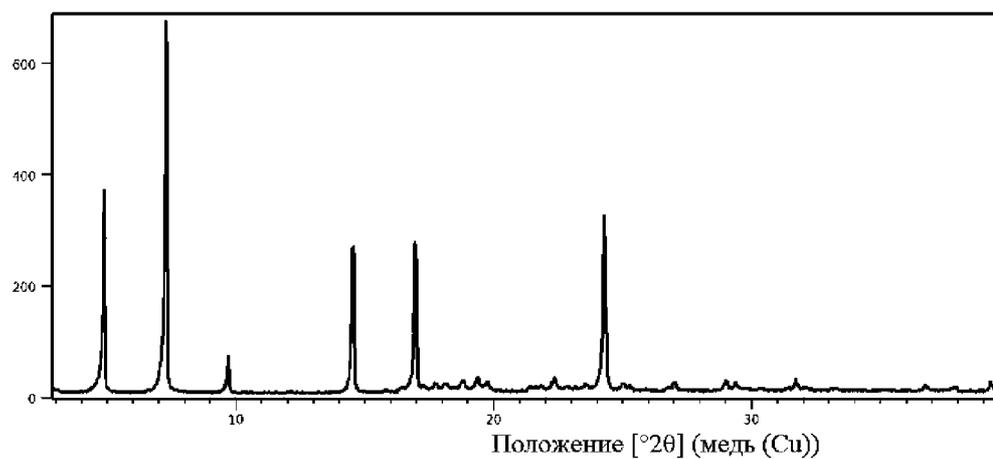
Фиг. 11. Соль бензолсульфоновой кислоты (форма 1): рентгеновская порошковая дифрактограмма



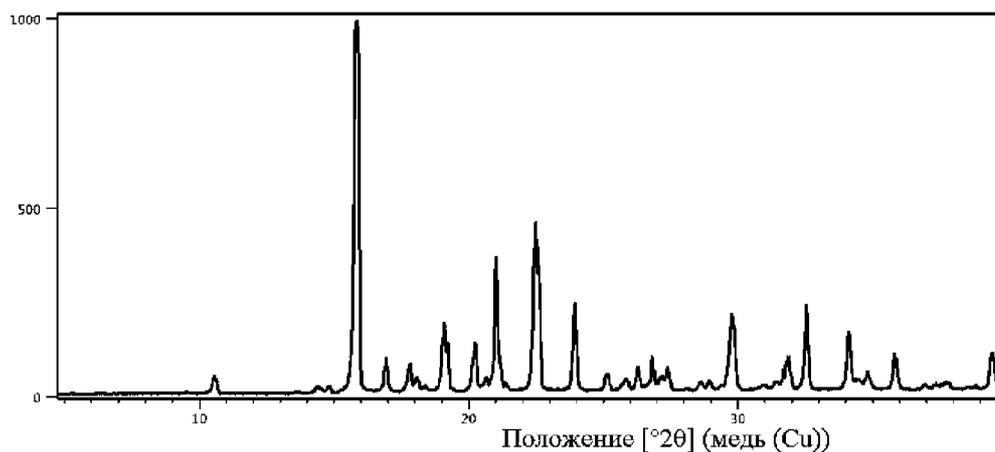
Фиг. 12. Соль бензолсульфоновой кислоты (форма 1): термограмма ДСК



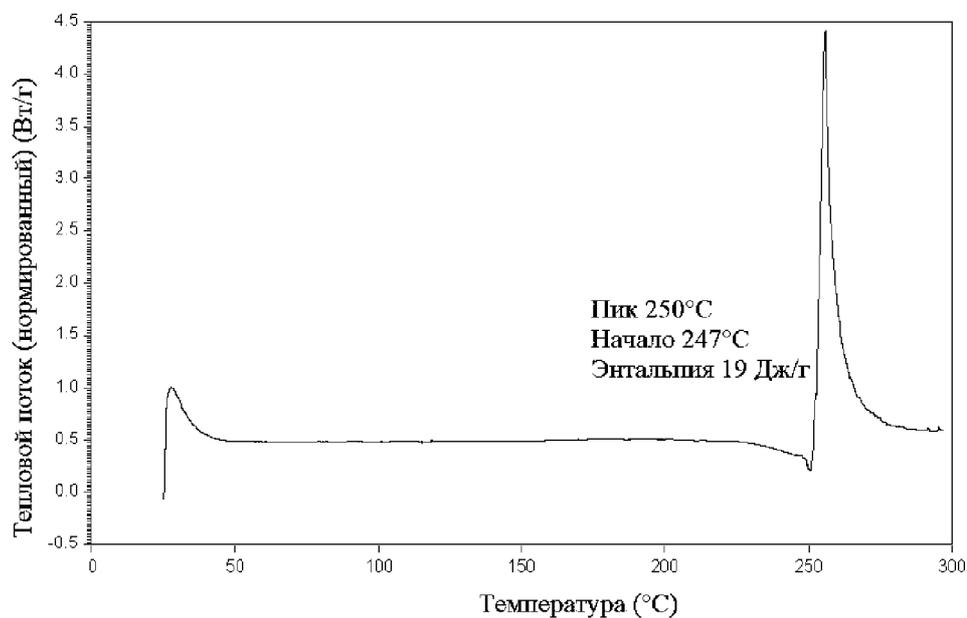
Фиг. 13. Соль хлористоводородной кислоты (форма 1): рентгеновская порошковая дифрактограмма



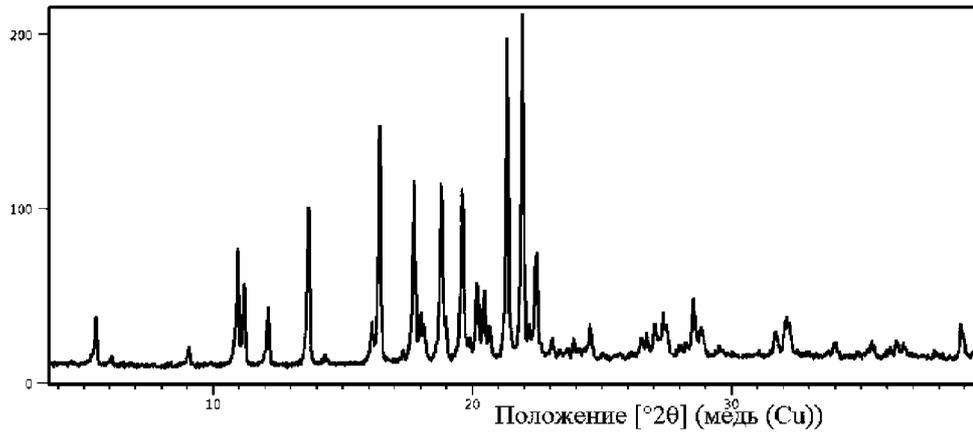
Фиг. 14. Соль хлористоводородной кислоты (форма 2): рентгеновская порошковая дифрактограмма



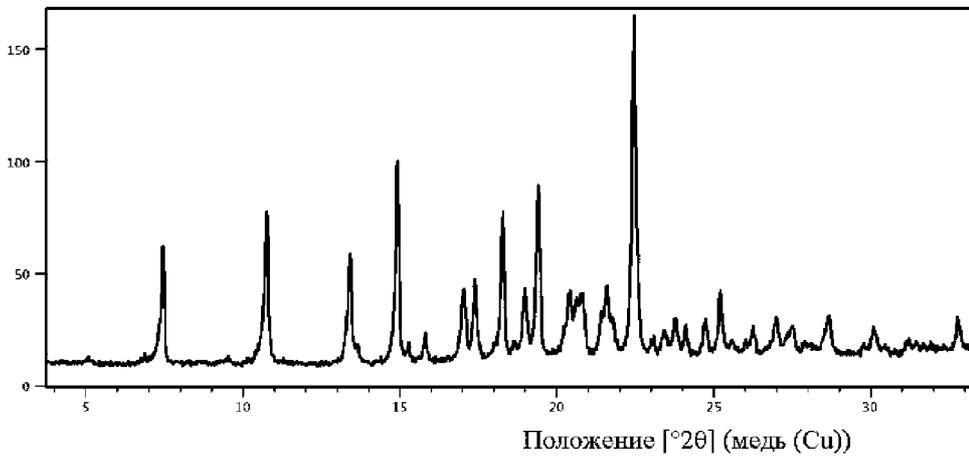
Фиг. 15. Соль хлористоводородной кислоты (форма 3): рентгеновская порошковая дифрактограмма



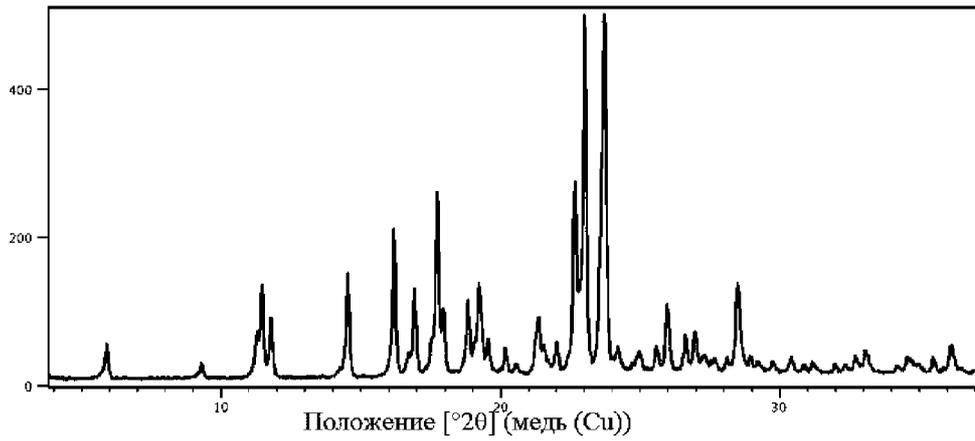
Фиг. 16. Соль хлористоводородной кислоты (форма 3): термограмма ДСК



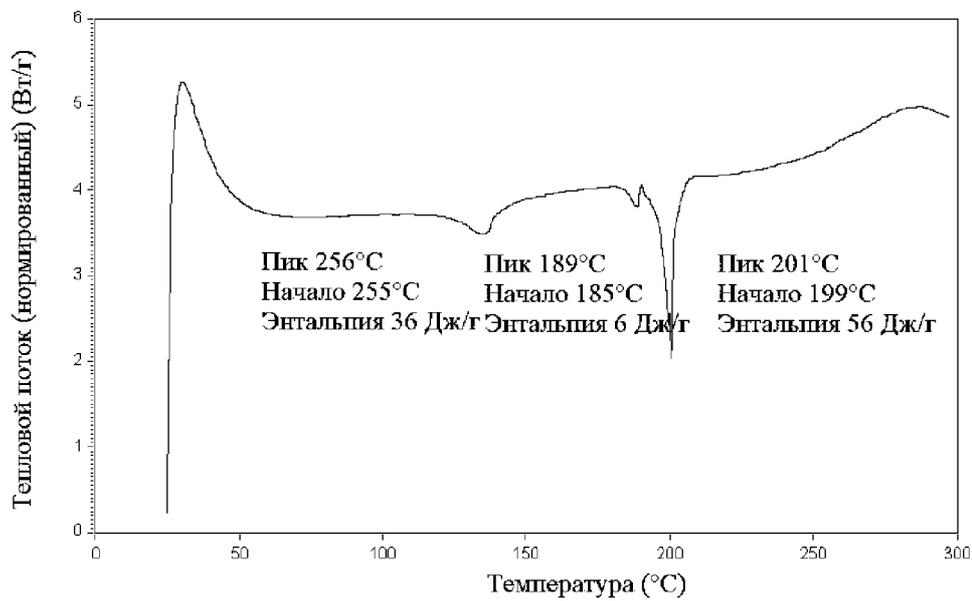
Фиг. 17. Соль малеиновой кислоты (форма 1):
рентгеновская порошковая дифрактограмма



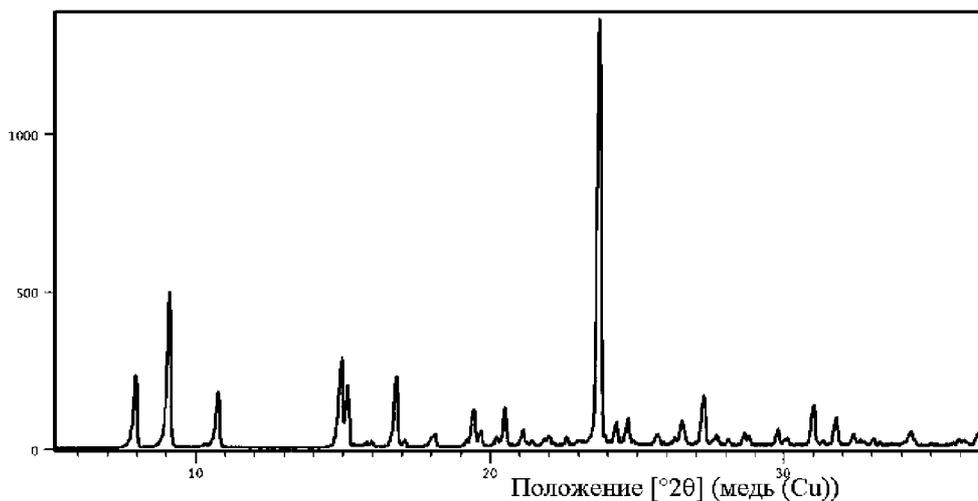
Фиг. 18. Соль малеиновой кислоты (форма 2):
рентгеновская порошковая дифрактограмма



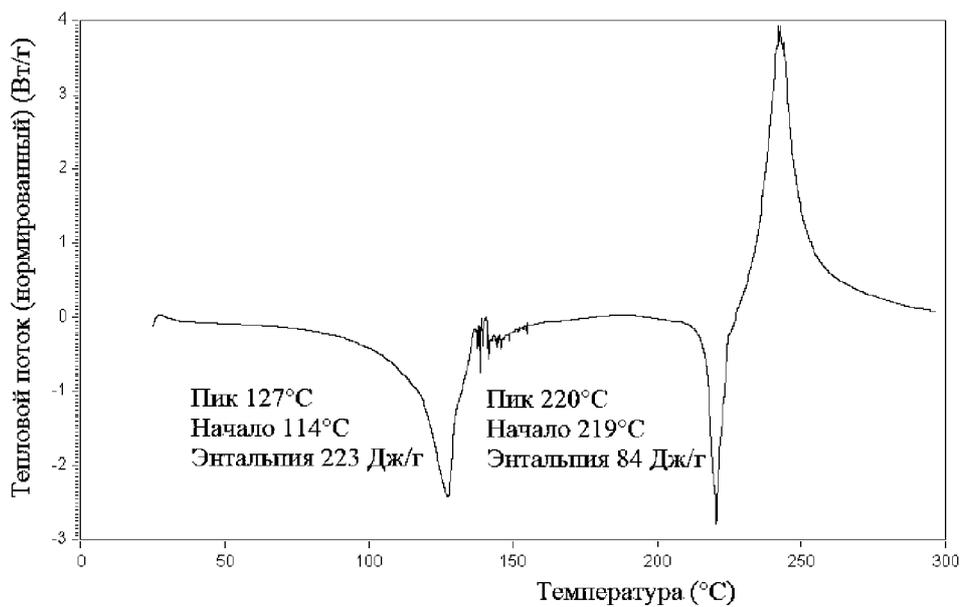
**Фиг. 19. Соль малеиновой кислоты (форма 3):
рентгеновская порошковая дифрактограмма**



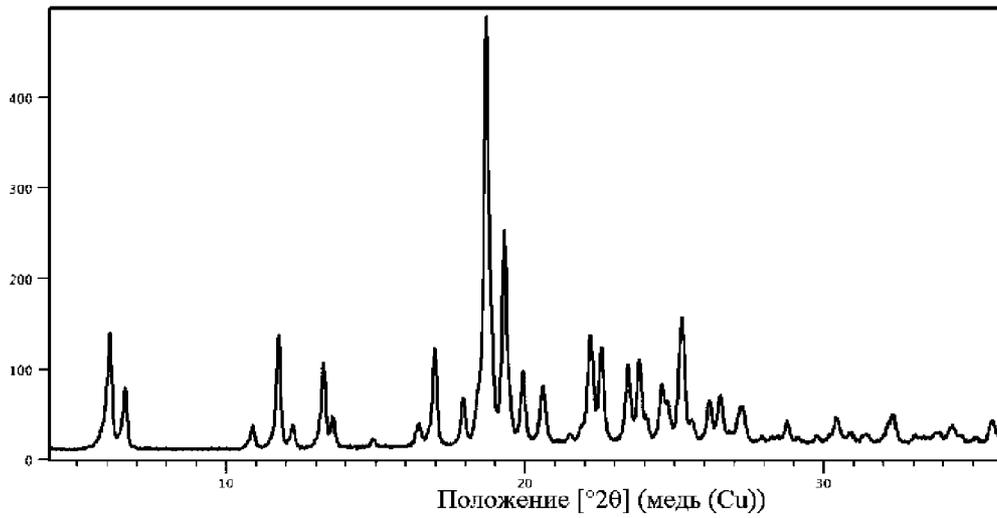
**Фиг. 20. Соль малеиновой кислоты (форма 3):
термограмма ДСК**



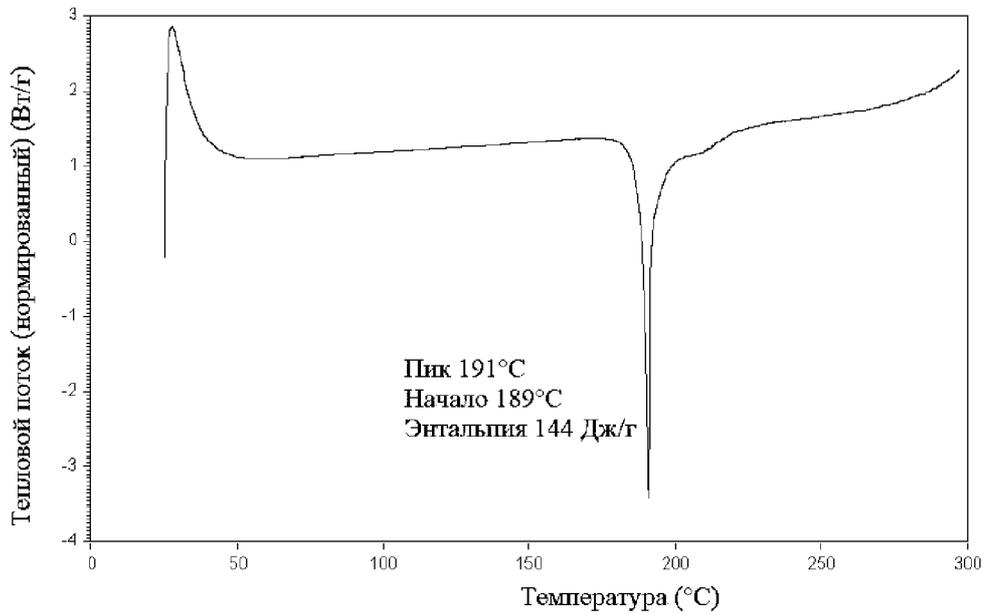
Фиг. 21. Соль 1,2-этандисульфоновой кислоты (форма 1): рентгеновская порошковая дифрактограмма



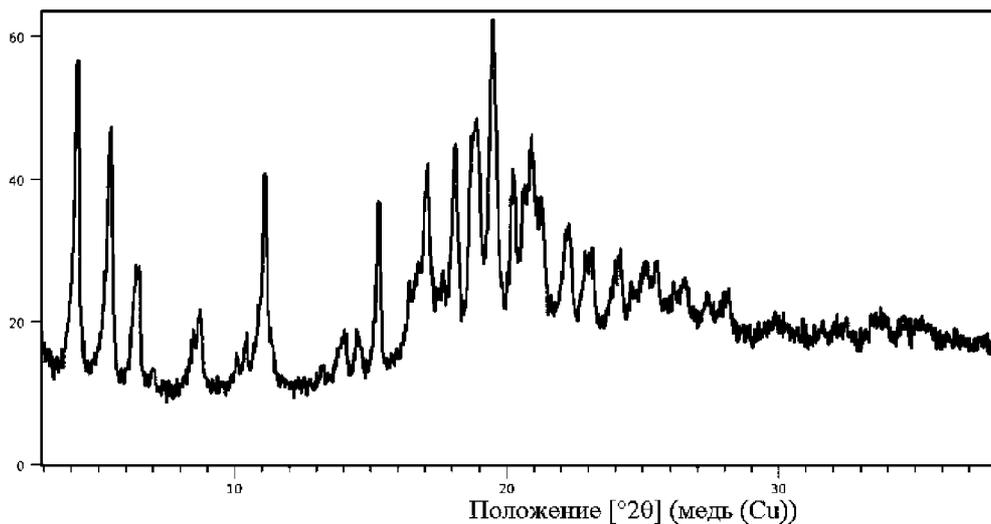
Фиг. 22. Соль 1,2-этандисульфоновой кислоты (форма 1): термограмма ДСК



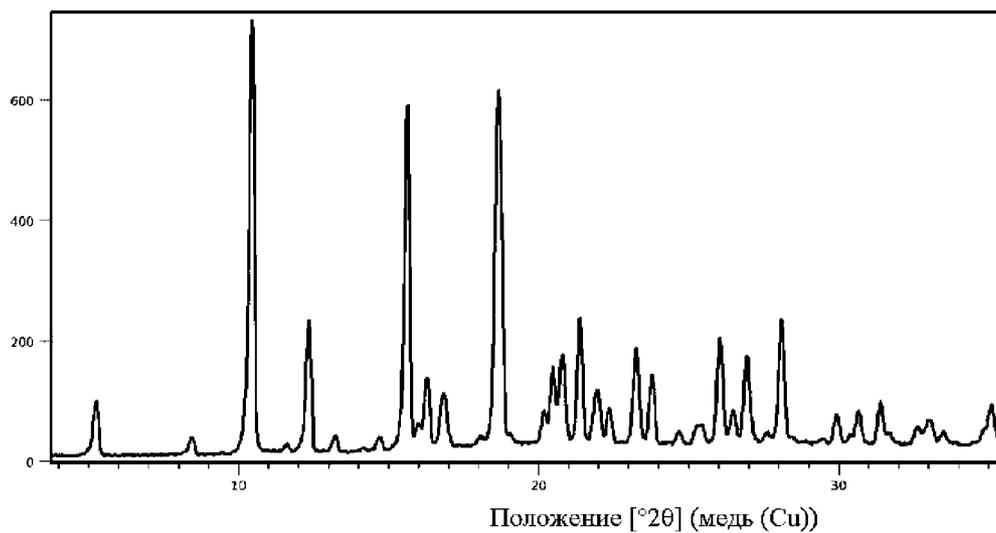
Фиг. 23. Соль щавелевой кислоты (форма 1):
рентгеновская порошковая дифрактограмма



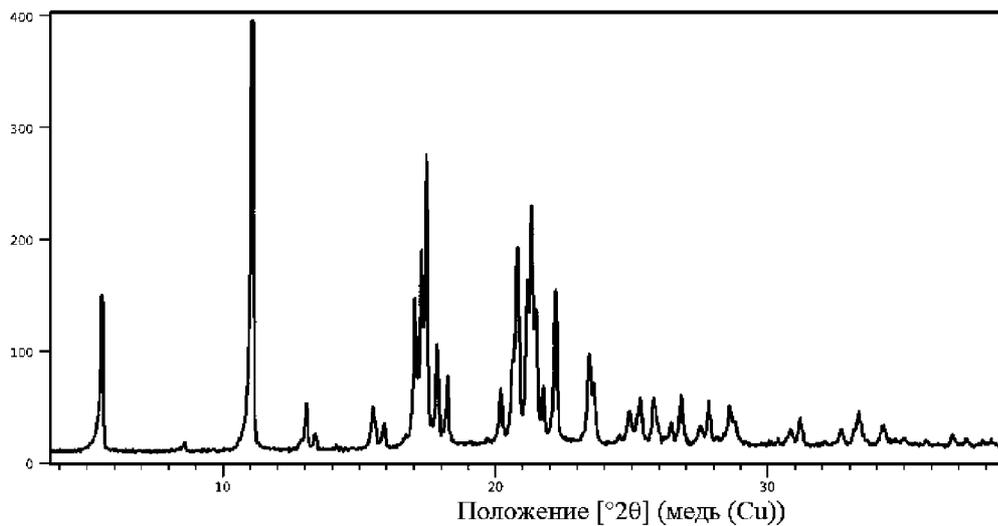
Фиг. 24. Соль щавелевой кислоты (форма 1):
термограмма ДСК



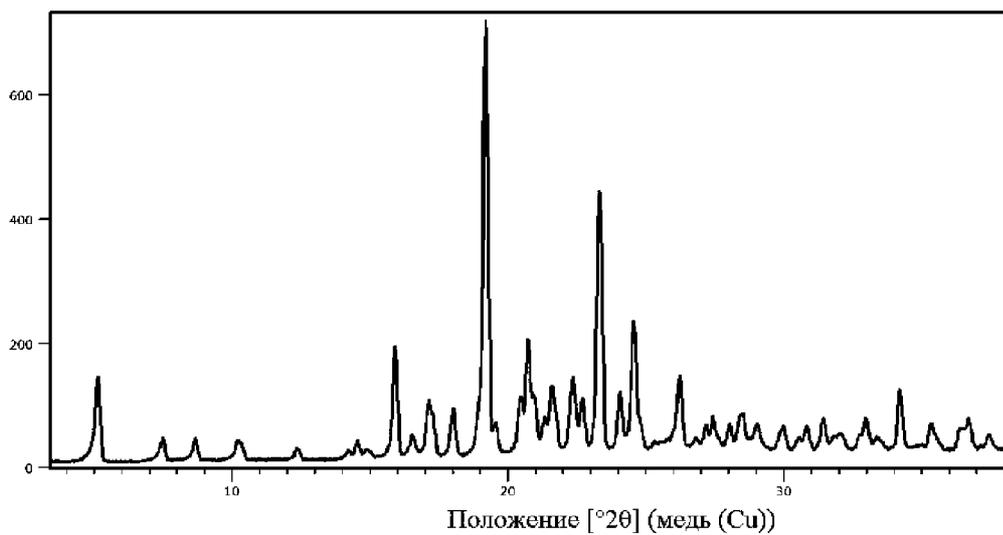
Фиг. 25. Соль щавелевой кислоты (форма 2):
рентгеновская порошковая дифрактограмма



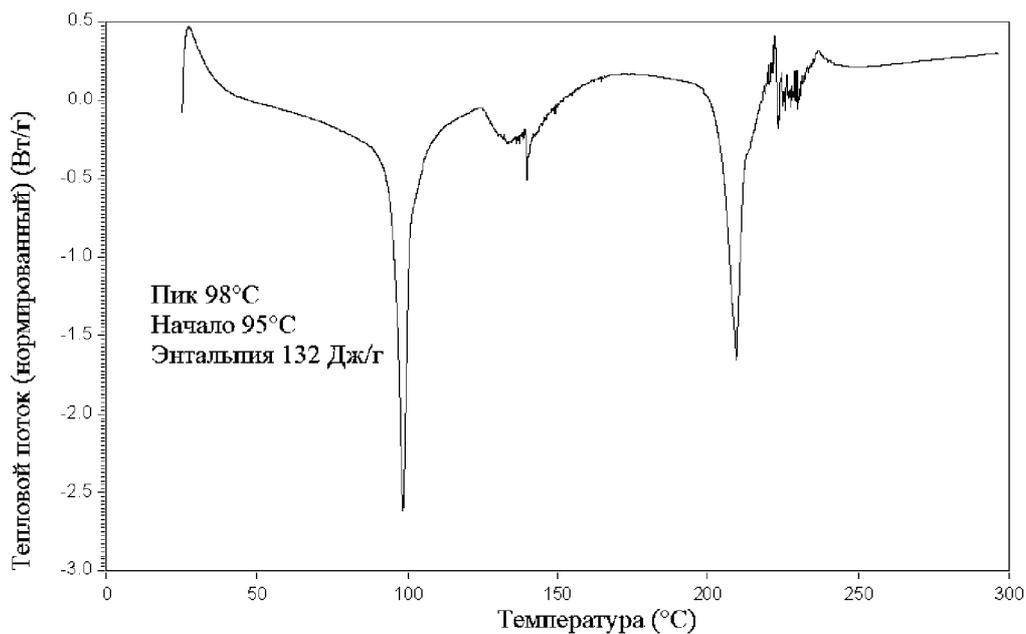
Фиг. 26. Соль этансульфоновой кислоты (форма 1):
рентгеновская порошковая дифрактограмма



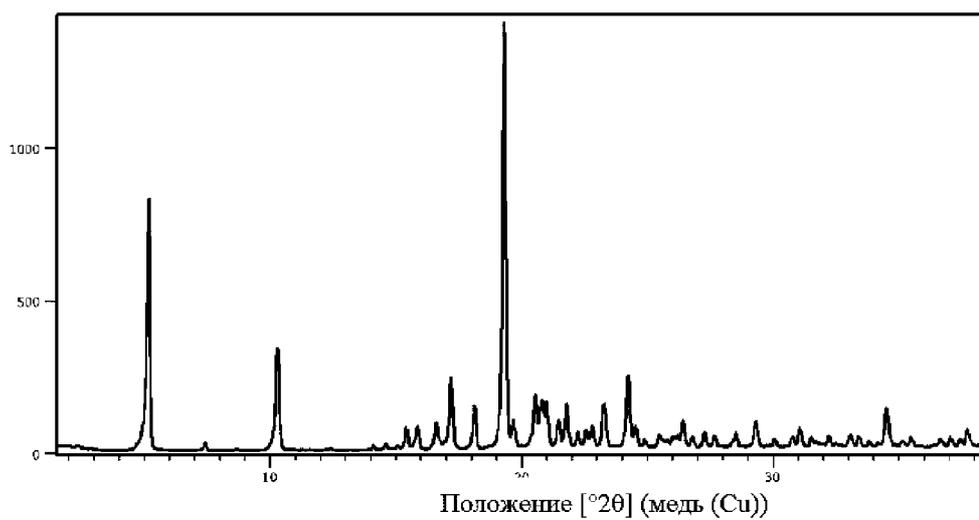
Фиг. 27. Соль серной кислоты (форма 1):
рентгеновская порошковая дифрактограмма



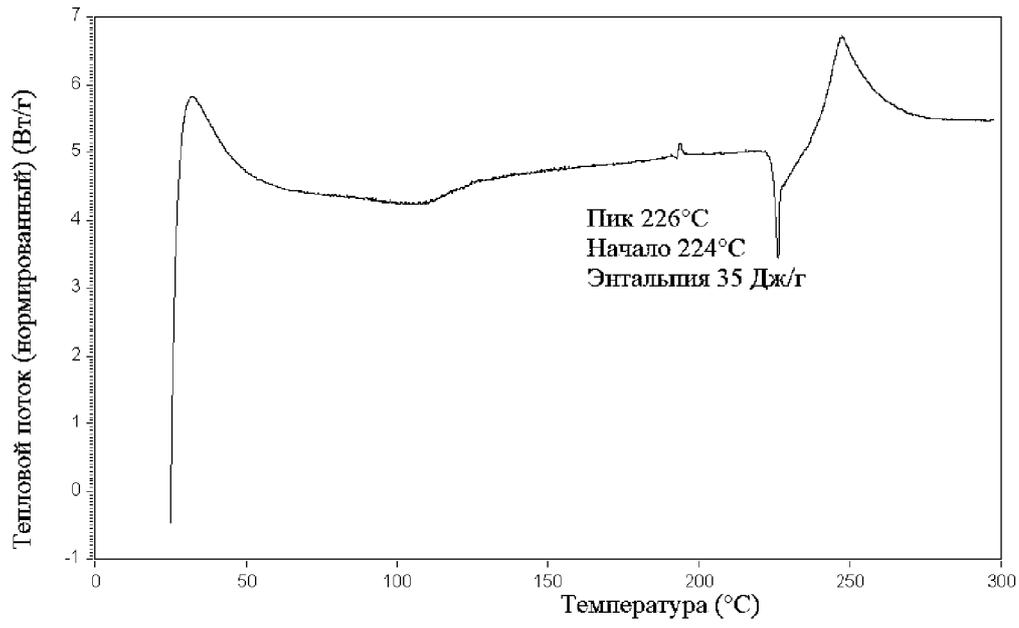
Фиг. 28. Соль серной кислоты (форма 2):
рентгеновская порошковая дифрактограмма



Фиг. 29. Соль серной кислоты (форма 2):
термограмма ДСК



Фиг. 30. Соль метансульфоновой кислоты (форма 1):
рентгеновская порошковая дифрактограмма



Фиг. 31. Соль метансульфоновой кислоты (форма 1): термограмма ДСК