



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
C07C 219/28 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013119806/04, 28.09.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.09.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.10.2010 CN 201010503737.7

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2014 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 10.03.2016 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1897867 A1, 12.03.2008. EP 1897867
A1, 12.03.2008 & CN 1955159 A & RU 2416598.
CN 1706813 A, 14.12.2005. US 20030158253 A1,
21.08.2003. RU 2008106932 A, 20.10.2009.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.05.2013(86) Заявка РСТ:
CN 2011/001637 (28.09.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/041013 (05.04.2012)

Адрес для переписки:

410000, г. Саратов, главпочтамт, а/я 62, ООО
"ПатентВолгаСервис", Романовой Н.В.

(72) Автор(ы):

ЛИ Йоуксин (DE),
ЛИУ Ванхуи (CN),
ЛВ Янг (CN),
ДУ Гуанхуа (CN),
МЕНГ Кинггуо (CN),
ЯНГ Мина (CN),
ЖОУ Фенгмеи (CN),
ЛИ Жу (CN),
ЖАНГ Ксюемеи (CN)

(73) Патентообладатель(и):

ЛИ Йоуксин (DE),
ШАН ДОНГ ЛУИЕ ФАРМАЦЕУТИКАЛ
КО., ЛТД (CN)(54) ПОЛИМОРФЫ 4-[2-ДИМЕТИЛАМИНО-1-(1-ГИДРОКСИЦИКЛОГЕКСИЛ)ЭТИЛ]ФЕНИЛ 4-
МЕТИЛБЕНЗОАТА ГИДРОХЛОРИДА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новым полиморфам 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида - кристаллическим формам I, III, IV и V, а также к кристаллической форме II в виде гидрата. Указанные кристаллические формы в отдельности или в комбинации обладают свойствами ингибитора обратного захвата 5-гидроксиทริปтамина (5-ОТ) и/или артеренола (NA) и могут быть использованы для

изготовления лекарства для лечения заболеваний, выбранных из заболеваний центральной нервной системы, например депрессии. Кристаллические формы охарактеризованы показателями порошковой рентгенограммы, температурой плавления и спектром ДСК. Изобретение также относится к способам получения кристаллических форм и фармацевтической композиции на их основе. 18 н.п. ф-лы, 22 ил., 10 табл., 8 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

- (51) Int. Cl.
C07C 219/28 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013119806/04, 28.09.2011**
 (24) Effective date for property rights:
28.09.2011
 Priority:
 (30) Convention priority:
01.10.2010 CN 201010503737.7
 (43) Application published: **20.11.2014** Bull. № 32
 (45) Date of publication: **10.03.2016** Bull. № 7
 (85) Commencement of national phase: **06.05.2013**
 (86) PCT application:
CN 2011/001637 (28.09.2011)
 (87) PCT publication:
WO 2012/041013 (05.04.2012)
 Mail address:
**410000, obl. Saratovskaya, g. Saratov, Glavpochtamt,
 a/ya 62, Romanovoj N.V.**

(72) Inventor(s):
**LI Youxin (DE),
 LIU Wanhui (CN),
 LV Yang (CN),
 DU Guanhua (CN),
 MENG Qingguo (CN),
 YANG Mina (CN),
 ZHOU Fengmei (CN),
 LI Ju (CN),
 ZHANG Xuemei (CN)**
 (73) Proprietor(s):
**LI Youxin (DE),
 SHAN DONG LUYE PHARMACEUTICAL
 CO., LTD (CN)**

(54) **POLYMORPHS OF 4-[2-DIMETHYLAMINO-1-(1-HYDROXYCYCLOHEXYL)ETHYL]PHENYL 4-METHYLBENZOATE HYDROCHLORIDE, METHODS FOR OBTAINING THEREOF AND APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.
 SUBSTANCE: invention relates to the novel polymorphs of 4-[2-dimethylamino-1-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]phenyl 4-methylbenzoate hydrochloride - crystalline forms I, III, IV and V, as well as to crystalline form II in the form of a hydrate. The said crystalline forms separately or in a combination possess the properties of the inhibitor of the reuptake of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and/or arterenol (NA) and can be used for manufacturing a

medication for the treatment of diseases, selected from the diseases of the central nervous system, for instance, depression. The crystalline forms are characterised by the indices of powder roentgenogram, melting point and a DSC spectrum. The invention also relates to methods for obtaining the crystalline forms and a thereof-based pharmaceutical composition.

EFFECT: improvement of properties.

18 cl, 22 dwg, 10 tbl, 8 ex

RU 2 576 665 C2

RU 2 576 665 C2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Группа изобретений относится к полиморфам (полиморфным модификациям) 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способам их получения и использования.

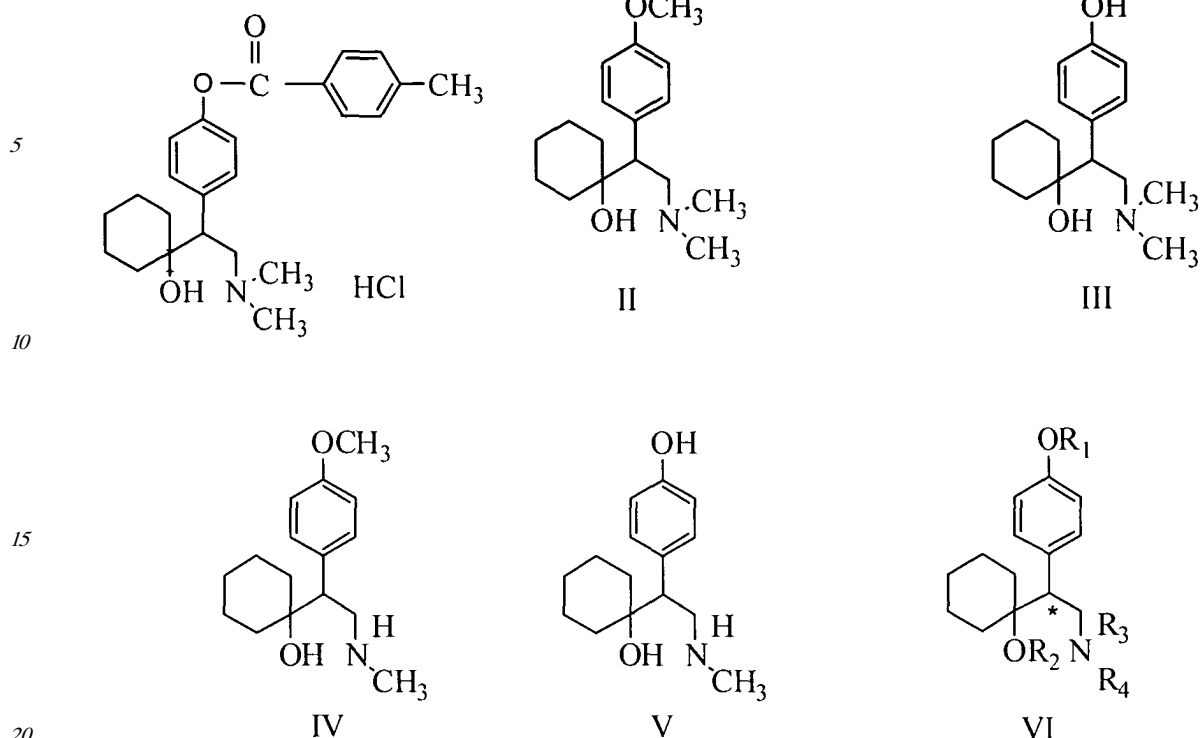
5 ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ранее сообщалось, что венлафаксин с формулой (II), 1-[2-диметиламино-1-(4-метоксифенил)этил]циклогексанол, является ингибитором обратного захвата (5-ОТ) 5-гидрокситриптамина и артеренола (norepinephrine, NA) и широко используется для ингибирования обратного захвата (5-ОТ) 5-гидрокситриптамина и артеренола (NA) и
10 лечения или адьювантного лечения заболеваний центральной нервной системы, таких как депрессия. Венлафаксин метаболизируется в печени с образованием очень активного метаболита формулы (III), 1-[2-диметиламино-1-(4-гидроксифенил)этил]циклогексанола, слабо активного метаболита формулы (IV), 1-[2-диметиламино-1-(4-метоксифенил)этил]циклогексанола, и метаболита формулы (V), 1-[2-метиламино-1-(4-гидроксифенил)
15 этил]циклогексанола, причем метаболит (III) и венлафаксин имеют одинаковый терапевтический эффект (см. патенты и заявки США: US 4535186 A, US 20040176468 A1, US 20040147601 A1, US 20030191347 A1). Кроме того, прямой прием метаболита (III) для лечения заболеваний центральной нервной системы, особенно депрессии, имеет преимущество использования единственного активного соединения, облегчает
20 регулирование дозировки и терапевтических эффектов, снижает побочные эффекты и риск взаимодействия с другими препаратами (см. патент US 6673838 B2). Однако из-за присутствия большего количества гидроксильных групп гидрофильность метаболита (III) повышена, тем самым уменьшая скорость абсорбции через оральные или трансдермальные пути введения и, возможно, увеличивая побочные эффекты
25 неабсорбированных препаратов. Чтобы преодолеть вышеупомянутые дефекты метаболита (III), синтезирована серия производных, представленных формулой (VI). Эти соединения формулы (VI), которые являются пред-препаратами (прекурсорами) метаболита (III), как было показано, метаболизируются *in vivo* с образованием метаболита (III), тем самым имея терапевтические эффекты (см. китайские патенты №
30 CN 1955159 A, CN 1706813 A). Китайский патент № CN 1955159 A раскрывает соединение формулы (I), 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорид, и способ его получения. Соединение формулы (I), как описано в патенте CN 1955159 A, является белым кристаллическим твердым телом с точкой плавления 203.2-206.5°C.

35

40

45



СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящим описывается кристаллическая форма I 4-[2-диметиламино-1-(1-
 гидроксциклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, характеризующаяся
 порошковой рентгенограммой, полученной с использованием излучения CuK_α и
 25 имеющей характерные пики при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 19.690, 14.290, 16.030,
 17.931, 19.009, 21.009 и 22.350.

Кристаллическая форма I имеет порошковую рентгенограмму с характерными
 пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 10.690, 14.290, 15.328, 16.030, 17.931, 19.009,
 21.009, 21.469, 22.350, 23.130, 24.969 и 25.232.

30 Кристаллическая форма I имеет порошковую рентгенограмму с характерными
 пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 4.751, 8.329, 9.307, 10.690, 12.372, 14.290, 15.328,
 16.030, 16.711, 17.432, 17.931, 18.433, 19.009, 19.750, 21.009, 21.469, 22.350, 23.130, 23.791,
 24.149, 24.470, 24.969, 25.232, 26.491, 27.610, 28.449, 28.670, 29.511, 31.010, 31.572, 32.111,
 32.789, 33.387, 34.590, 35.210, 36.070, 36.953, 38.027, 38.751 и 39.711.

35 Кристаллическая форма I имеет порошковую рентгенограмму, приведенную на фиг. 1
 Кристаллическая форма I имеет точку плавления $213.0\text{-}213.8^\circ\text{C}$.

Кристаллическая форма I имеет спектр ДСК (Differential scanning calorimetry -
 дифференциальной сканирующей калориметрии), приведенный на фиг. 2.

40 Также здесь описывается кристаллическая форма II 4-[2-диметиламино-1-(1-
 гидроксциклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, характеризующаяся
 порошковой рентгенограммой, полученной с использованием излучения CuK_α и
 имеющей характерные пики при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 5.899, 11.799, 14.481, 15.440,
 18.420, 19.800 и 23.620.

45 Кристаллическая форма II имеет порошковую рентгенограмму с характерными
 пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 5.899, 11.799, 13.779, 14.481, 15.039, 15.440,
 17.701, 18.420, 19.800, 23.620 и 25.220.

Кристаллическая форма II имеет порошковую рентгенограмму с характерными
 пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 5.899, 10.280, 11.799, 13.779, 14.481, 15.039,

15.440, 15.920, 16.901, 17.701, 17.900, 18.420, 19.800, 20.679, 20.938, 21.819, 22.761, 23.242, 23.620, 24.799, 25.220, 26.001, 26.440, 26.717, 27.241, 27.780, 28.160, 28.719, 29.279, 29.796, 30.604, 31.340, 31.723, 31.901, 32.425, 32.939, 33.880, 34.282, 34.460, 35.141, 36.400, 37.225, 38.377 и 39.501.

5 Кристаллическая форма II имеет порошковую рентгенограмму, приведенную на фиг.3.

Кристаллическая форма II имеет точку плавления 209.5-210.2°C.

Кристаллическая форма II имеет спектр ДСК, приведенный на фиг.4.

10 Также здесь описывается кристаллическая форма III 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида с точкой плавления 210.1-211.9°C.

Кристаллическая форма III 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида имеет спектр ДСК, показанный на фиг.6.

15 Также здесь описывается кристаллическая форма IV 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, характеризующаяся порошковой рентгенограммой, полученной с использованием излучения CuK_α и имеющей характерные пики при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 9.495, 11.135, 14.576, 15.954, 17.755, 19.114, 21.415, 23.475, 25.455 и 29.174.

20 Кристаллическая форма IV имеет порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 7.653, 9.136, 9.495, 11.135, 11.456, 11.714, 14.576, 15.954, 16.694, 16.995, 17.755, 18.234, 19.114, 20.176, 20.975, 21.415, 22.916, 23.475, 25.095, 25.455, 26.293 и 29.174.

25 Кристаллическая форма IV имеет порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 7.653, 9.136, 9.495, 11.135, 11.456, 11.714, 13.856, 14.576, 15.954, 16.694, 16.995, 17.755, 18.234, 19.114, 20.176, 20.975, 21.415, 22.037, 22.916, 23.475, 25.095, 25.455, 26.015, 26.293, 27.075, 28.035, 28.735, 29.174, 30.356, 31.916, 32.449, 33.473, 33.774, 34.714, 35.675, 36.195, 36.952, 38.596, 39.197 и 39.794.

Кристаллическая форма IV имеет порошковую рентгенограмму, показанную на фиг.7.

30 Кристаллическая форма IV имеет точку плавления 213.2-213.9°C.

Кристаллическая форма IV имеет спектр ДСК, показанный на фиг.8.

35 Также здесь описывается кристаллическая форма V 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, характеризующаяся порошковой рентгенограммой, полученной с использованием излучения CuK_α и имеющей характерные пики при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 6.540, 13.541, 16.321, 17.200, 18.860, 19.520 и 19.940.

Кристаллическая форма V имеет порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 3.801, 6.540, 9.941, 11.280, 13.039, 13.541, 16.321, 17.200, 18.860, 19.520, 19.940 и 24.660.

40 Кристаллическая форма V имеет порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 3.801, 6.540, 9.941, 11.280, 13.039, 13.541, 15.039, 15.534, 16.321, 17.200, 18.860, 19.520, 19.940, 22.901, 23.580, 24.660, 25.841, 26.320, 27.521, 28.598, 29.538, 30.880, 31.365, 32.421, 33.800 и 34.539.

45 Кристаллическая форма V имеет порошковую рентгенограмму, приведенную на фиг.9.

Кристаллическая форма V имеет точку плавления 211.8-212.8°C.

Кристаллическая форма V имеет спектр ДСК, показанный на фиг.10.

Также здесь описывается способ получения кристаллической формы I, включающий:

растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в растворителе; и перекристаллизацию при 10-70°C под нормальным давлением или в вакууме (-0.1 МПа), где растворитель - любой из или смесь любых двух растворителей из: метанол, этанол, н-пропанол, изопропиловый спирт или н-бутанол, хлороформ, четыреххлористый углерод или дихлорэтан, ДМФ, диоксан, пиридин, этилацетат, ацетонитрил и петролейный эфир, объемное отношение этих двух растворителей в смеси - от 1:10 до 10:1, и отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 100:1 до 4:1.

10 Способ приготовления кристаллической формы I, включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в дихлорметане или ацетонитриле; и перекристаллизацию при 40-60°C под нормальным давлением.

15 Способ приготовления кристаллической формы I, включающий выдержку 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 100-150°C в отсутствие растворителя в течение 1-6 ч.

Кристаллическая форма I получается из 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида согласно условиям в табл.7.

20 Также здесь описывается способ получения кристаллической формы II, включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в воде и перекристаллизацию при 25-40°C.

25 Способ получения кристаллической формы II, включающий растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в ацетонитриле и перекристаллизацию при 25°C, где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 10:1 до 20:1.

Способ получения кристаллической формы II, включающий выдерживание 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 25°C и влажности 75-92.5% в отсутствие растворителя в течение 5-10 дней.

30 Кристаллическую форму II получают из 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида согласно условиям в табл.8.

35 Также здесь описывается способ получения кристаллической формы III, включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в дихлорметане или хлороформе; и перекристаллизацию 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 50°C в вакууме (-0.09 МПа), где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 20:1 до 25:1.

40 Способ получения кристаллической формы III, включающий нагревание 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида до температуры 115°C в отсутствие растворителя на время, например 8 мин.

Способ получения кристаллической формы III, характеризуемый тем, что 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоат гидрохлорид подвергается физическому разрушению молекулярной решетки.

45 Также здесь описывается способ получения кристаллической формы IV, включающий растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в смешанном растворителе диметилсульфоксид + этилацетат; и перекристаллизацию 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-

метилбензоата гидрохлорида при 18°C, где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 10:1 до 15:1, и объемное отношение диметилсульфоксид: этилацетат - 1:10.

5 Также здесь описывается способ получения кристаллической формы V, включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в смешанном растворителе хлороформ + петролейный эфир или смешанном растворителе дихлорметан + петролейный эфира; и перекристаллизацию 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида
10 при 18°C, где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) составляет от 9:1 до 20:1, и объемное отношение хлороформ: петролейный эфир или дихлорметан: петролейный эфир - 1:10.

Далее описывается использование любой (или комбинаций) кристаллической формы
15 I, кристаллической формы II, кристаллической формы III, кристаллической формы IV и кристаллической формы V для изготовления лекарства для лечения заболеваний, связанных с обратным захватом (5-ОТ) 5-гидроксиทริปтамина и/или артеренола (NA), предпочтительно болезней, связанных с обратным захватом (5-ОТ) 5-гидроксиทริปтамина и/или артеренола (NA), - это заболевания центральной нервной
20 системы, более предпочтительно депрессия, тревожное расстройство, паническое расстройство, агорафобия, посттравматический стресс, предменструальное дисфорическое расстройство, фибромиалгия, синдром дефицита внимания, обсессивно-компульсивный синдром, аутичные расстройства, аутизм, шизофрения, тучность, нервная булимия и анорексия, синдром Туретта, вазомоторное смывание, кокаинизм
25 и алкоголизм, сексуальное волнение, пограничные расстройства личности, хронический синдром усталости, недержание мочи, боль, синдром Шая-Дрейджера, синдром Рейно, болезнь Паркинсона и эпилепсия.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1: Порошковая рентгенограмма кристаллической формы I;
30 Фиг. 2: Спектр ДСК кристаллической формы I;
Фиг. 3: Порошковая рентгенограмма кристаллической формы II;
Фиг. 4: Спектр ДСК кристаллической формы II;
Фиг. 5: Порошковая рентгенограмма кристаллической формы III;
Фиг. 6: Спектр ДСК кристаллической формы III;
35 Фиг. 7: Порошковая рентгенограмма кристаллической формы IV;
Фиг. 8: Спектр ДСК кристаллической формы IV;
Фиг. 9: Порошковая рентгенограмма кристаллической формы V;
Фиг. 10: Спектр ДСК кристаллической формы V;
Фиг. 11: Проекционное изображение молекулярной трехмерной структуры
40 кристаллической формы I (по данным кристаллической дифракции);
Фиг. 12: Схема молекулярной укладки элементарных ячеек кристаллической формы I (по данным кристаллической дифракции);
Фиг. 13: Проекционное изображение молекулярной трехмерной структуры кристаллической формы II (по данным кристаллической дифракции);
45 Фиг. 14: Схема молекулярной укладки элементарных ячеек кристаллической формы II (по данным кристаллической дифракции);
Фиг. 15: Проекционное изображение молекулярной трехмерной структуры кристаллической формы IV (по данным кристаллической дифракции);

Фиг. 16: Схема молекулярной укладки элементарных ячеек кристаллической формы IV (по данным кристаллической дифракции);

Фиг. 17: Порошковая рентгенограмма чистых наполнителей;

Фиг. 18: Порошковая рентгенограмма соединения формулы (I) во время процесса таблетирования влажным гранулированием, где 1 - смешанный порошок, 2 - сухие гранулы, 3 - таблетки;

Фиг. 19: Порошковая рентгенограмма кристаллической формы II соединения формулы (I) во время процесса таблетирования влажным гранулированием, где 1 - смешанный порошок, 2 - сухие гранулы, 3 - таблетки;

Фиг. 20: Порошковая рентгенограмма соединения формулы (I) во время процесса таблетирования сухим гранулированием, где 1 - смешанный порошок, 2 - сухие гранулы, 3 - таблетки;

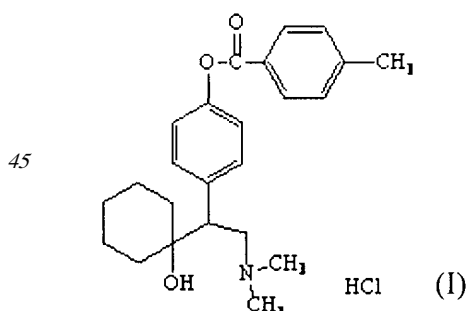
Фиг. 21: Порошковая рентгенограмма кристаллической формы II соединения формулы (I) во время процесса таблетирования сухим гранулированием, где 1 - смешанный порошок, 2 - сухие гранулы, 3 - таблетки;

Фиг. 22: Кривая концентрация-время для крыс *in vivo* для групп кристаллической формы I, кристаллической формы II и кристаллической формы III соединения формулы (I), где 1 - кристаллическая форма I, 2 - кристаллическая форма II, 3 - кристаллическая форма III, и 4 - соединение формулы (I).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Кристаллические формы препарата описывают состояния существования молекул этого препарата. Твердым препаратам обычно свойствен гетероморфизм, и препараты с различными кристаллическими формами имеют различные кристаллические структуры и, следовательно, могут иметь различные физико-химические свойства, такие как точка плавления, растворимость и стабильность, таким образом, влияя на производство, хранение и транспортировку, стабильность и безопасность препарата. Цель исследования в области кристаллических форм состоит в том, чтобы повысить эффективность и безопасность препарата. Стабильность кристаллической формы может влиять на стабильность препарата, тем самым влияя на эффективность, дозировку и безопасность препарата. Китайский патент № CN 1955159 А раскрыл соединение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорид. Было обнаружено, что стабильность и биодоступность определенных кристаллических форм соединения 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорид и его различных сольватов лучше, чем соединения 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорид из патента CN 1955159 А (точка плавления 203.2-206.5°C).

Одно воплощение обеспечивает полиморфы соединения формулы (I), [4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоат гидрохлорид], включая кристаллическую форму I, кристаллическую форму II, кристаллическую форму III, кристаллическую форму IV и кристаллическую форму V



Другое воплощение настоящего изобретения обеспечивает способы получения кристаллической формы I, кристаллической формы II, кристаллической формы III, кристаллической формы IV и кристаллической формы V соединения формулы (I).

5 Дальнейшее воплощение настоящего изобретения обеспечивает фармацевтический состав (композицию), включающий эффективное количество любой (или комбинаций), из кристаллической формы I, кристаллической формы II, кристаллической формы III, кристаллической формы IV и кристаллической формы V соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

10 Еще одно воплощение настоящего изобретения обеспечивает использование любой из: кристаллической формы I, кристаллической формы II, кристаллической формы III, кристаллической формы IV и кристаллической формы V соединения формулы (I) для приготовления препарата для лечения заболеваний, связанных с обратным захватом (5-OT) 5-гидрокситриптамина и/или артеренола (NA).

15 В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения болезни, связанные с обратным захватом (5-OT) 5-гидрокситриптамина и/или артеренола (NA), - это заболевания центральной нервной системы, предпочтительно, депрессия, тревожное расстройство, паническое расстройство, агорафобия, посттравматический стресс, предменструальное дисфорическое расстройство, фибромиалгия, синдром дефицита внимания, обсессивно-компульсивный синдром, аутичные расстройства, аутизм, 20 шизофрения, тучность, нервная булимия и анорексия, синдром Туретта, вазомоторное смывание, кокаинизм или алкоголизм, сексуальное волнение, пограничное расстройство личности, хронический синдром усталости, недержание мочи, боль, синдром Шая-Дрейджера, синдром Рейно, болезнь Паркинсона или эпилепсия.

25 В одном воплощении кристаллическая форма I соединения формулы (I) имеет порошковую рентгенограмму, полученную с использованием излучения CuK_α и имеющую характерные пики при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 10.690, 14.290, 16.030, 17.931, 19.009, 21.009 и 22.350; предпочтительно, порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 10.690, 14.290, 15.328, 16.030, 17.931, 19.009, 21.009, 21.469, 22.350, 23.130, 24.969 и 25.232; более предпочтительно, 30 порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 4.751, 8.329, 9.307, 10.690, 12.372, 14.290, 15.328, 16.030, 16.711, 17.432, 17.931, 18.433, 19.009, 19.750, 21.009, 21.469, 22.350, 23.130, 23.791, 24.149, 24.470, 24.969, 25.232, 26.491, 27.610, 28.449, 28.670, 29.511, 31.010, 31.572, 32.111, 32.789, 33.387, 34.590, 35.210, 36.070, 36.953, 38.027, 38.751 и 39.711; наиболее предпочтительно, порошковую рентгенограмму 35 фиг. 1.

В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма I имеет точку плавления $213.0\text{-}213.8^\circ\text{C}$ и спектр ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) фиг. 2 с эндотермическим пиком при 217.90°C .

40 В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма I имеет длины связей (по данным кристаллической дифракции), сведенные в табл. 1, и валентные углы (по данным кристаллической дифракции), сведенные в табл. 2. Размер кристалла, используемого для рентгена, составляет $0.12 \times 0.18 \times 0.50$ мм. Кристалл принадлежит моноклинной системе и пространственной группе $P2_1/c$ с параметрами элементарной ячейки: $a=5.775(2)$ Å, $b=11.072(3)$ Å, $c=37.361(1)$ Å и $\beta=90.007(5)^\circ$. Объем элементарной ячейки $V=2388.9(11)$ Å³, число молекул в элементарной ячейке $Z=4$. Стехиометрическая формула в асимметричной единице определена как $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$, плотность кристалла 1.162 г/см³. Проекционное изображение

молекулярной трехмерной структуры (по данным кристаллической дифракции) кристаллической формы I показана на фиг.11; схема молекулярной укладки элементарных ячеек (по данным кристаллической дифракции) кристаллической формы I показана на фиг.12;

5 Табл. 1. Длины связей (по данным кристаллической дифракции) кристаллической формы I

	N(1)-C(15)	1.482(2)	C(7)-C(8)	1.566(2)
	N(1)-C(14)	1.487(2)	C(7)-H(7A)	0.9800
10	N(1)-C(16)	1.491(2)	C(8)-C(9)	1.530(2)
	N(1)-H(10C)	0.9100	C(8)-C(13)	1.532(2)
	O(1)-C(17)	1.354(2)	C(9)-C(10)	1.521(3)
	O(1)-C(1)	1.407(2)	C(9)-H(9A)	0.9700
15	O(2)-C(17)	1.195(2)	C(9)-H(9B)	0.9700
	O(3)-C(8)	1.434(2)	C(10)-C(11)	1.529(3)
	O(3)-H(3B)	0.81(2)	C(10)-H(10A)	0.9700
	C(1)-C(2)	1.370(3)	C(10)-H(10B)	0.9700
20	C(1)-C(6)	1.371(2)	C(11)-C(12)	1.512(3)
	C(2)-C(3)	1.392(2)	C(11)-H(11A)	0.9700
	C(2)-H(2A)	0.9300	C(11)-H(11B)	0.9700
	C(3)-C(4)	1.389(2)	C(12)-C(13)	1.524(3)
25	C(3)-H(3A)	0.9300	C(12)-H(12A)	0.9700
	C(4)-C(5)	1.387(2)	C(12)-H(12B)	0.9700
	C(4)-C(7)	1.520(2)	C(13)-H(13A)	0.9700
	C(5)-C(6)	1.392(2)	C(13)-H(13B)	0.9700
30	C(5)-H(5A)	0.9300	C(14)-H(14A)	0.9700
	C(6)-H(6A)	0.9300	C(14)-H(14B)	0.9700
	C(7)-C(14)	1.536(2)	C(15)-H(15A)	0.9600
	C(15)-H(15B)	0.9600	C(15)-H(15C)	0.9600
35	C(16)-H(16A)	0.9600	C(16)-H(16B)	0.9600
	C(16)-H(16C)	0.9600	C(17)-C(18)	1.482(2)
	C(18)-C(19)	1.376(3)	C(18)-C(23)	1.376(3)
	C(19)-C(20)	1.386(3)	C(19)-H(19A)	0.9300
40	C(20)-C(21)	1.369(4)	C(20)-H(20A)	0.9300
	C(21)-C(22)	1.364(4)	C(21)-C(24)	1.517(3)
	C(22)-C(23)	1.381(3)	C(22)-H(22A)	0.9300
45	C(23)-H(23A)	0.9300	C(24)-H(24A)	0.9600
	C(24)-H(24B)	0.9600	C(24)-H(24C)	0.9600

Табл. 2. Валентные углы (по данным кристаллической дифракции) кристаллической формы I

5	C(15)-N(1)-C(14)	113.6(1)	C(9)-C(8)-C(13)	109.1(1)
	C(15)-N(1)-C(16)	111.1(1)	O(3)-C(8)-C(7)	109.1(1)
	C(14)-N(1)-C(16)	110.3(1)	C(9)-C(8)-C(7)	112.2(1)
	C(15)-N(1)-H(10C)	107.2	C(13)-C(8)-C(7)	109.7(1)
10	C(14)-N(1)-H(10C)	107.2	C(10)-C(9)-C(8)	112.3(2)
	C(16)-N(1)-H(10C)	107.2	C(10)-C(9)-H(9A)	109.2
	C(17)-O(1)-C(1)	118.1(1)	C(8)-C(9)-H(9A)	109.2
	C(8)-O(3)-H(3B)	103.6(2)	C(10)-C(9)-H(9B)	109.2
15	C(2)-C(1)-C(6)	121.5(1)	C(8)-C(9)-H(9B)	109.2
	C(2)-C(1)-O(1)	122.0(2)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107.9
	C(6)-C(1)-O(1)	116.4(2)	C(9)-C(10)-C(11)	111.8(2)
	C(1)-C(2)-C(3)	119.2(2)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.3
20	C(1)-C(2)-H(2A)	120.4	C(11)-C(10)-H(10A)	109.3
	C(3)-C(2)-H(2A)	120.4	C(9)-C(10)-H(10B)	109.3
	C(4)-C(3)-C(2)	120.8(2)	C(11)-C(10)-H(10B)	109.3
	C(4)-C(3)-H(3A)	119.6	H(10A)-C(10)-H(10B)	107.9
25	C(2)-C(3)-H(3A)	119.6	C(12)-C(11)-C(10)	110.4(2)
	C(5)-C(4)-C(3)	118.3(1)	C(12)-C(11)-H(11A)	109.6
	C(5)-C(4)-C(7)	119.4(1)	C(10)-C(11)-H(11A)	109.6
30	C(3)-C(4)-C(7)	122.2(1)	C(12)-C(11)-H(11B)	109.6
	C(4)-C(5)-C(6)	121.2(2)	C(10)-C(11)-H(11B)	109.6
	C(4)-C(5)-H(5A)	119.4	H(11A)-C(11)-H(11B)	108.1
	C(6)-C(5)-H(5A)	119.4	C(11)-C(12)-C(13)	110.3(2)
35	C(1)-C(6)-C(5)	118.9(2)	C(11)-C(12)-H(12A)	109.6
	C(1)-C(6)-H(6A)	120.5	C(13)-C(12)-H(12A)	109.6
	C(5)-C(6)-H(6A)	120.5	C(11)-C(12)-H(12B)	109.6
40	C(4)-C(7)-C(14)	113.4(1)	C(13)-C(12)-H(12B)	109.6
	C(4)-C(7)-C(8)	113.4(1)	H(12A)-C(12)-H(12B)	108.1
	C(14)-C(7)-C(8)	108.8(1)	C(12)-C(13)-C(8)	112.5(1)

45

	C(4)-C(7)-H(7A)	107.0	C(12)-C(13)-H(13A)	109.1
	C(14)-C(7)-H(7A)	107.0	C(8)-C(13)-H(13A)	109.1
5	C(8)-C(7)-H(7A)	107.0	C(12)-C(13)-H(13B)	109.1
	O(3)-C(8)-C(9)	106.2(1)	C(8)-C(13)-H(13B)	109.1
	O(3)-C(8)-C(13)	110.5(1)	H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8
	N(1)-C(14)-C(7)	114.1(1)	C(23)-C(18)-C(17)	118.7(2)
10	N(1)-C(14)-H(14A)	108.7	C(18)-C(19)-C(20)	119.7(2)
	C(7)-C(14)-H(14A)	108.7	C(18)-C(19)-H(19A)	120.2
	N(1)-C(14)-H(14B)	108.7	C(20)-C(19)-H(19A)	120.2
	C(7)-C(14)-H(14B)	108.7	C(21)-C(20)-C(19)	121.7(2)
15	H(14A)-C(14)-H(14B)	107.6	C(21)-C(20)-H(20A)	119.1
	N(1)-C(15)-H(15A)	109.5	C(19)-C(20)-H(20A)	119.1
	N(1)-C(15)-H(15B)	109.5	C(22)-C(21)-C(20)	117.7(2)
20	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	C(22)-C(21)-C(24)	121.6(3)
	N(1)-C(15)-H(15C)	109.5	C(20)-C(21)-C(24)	120.7(3)
	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5	C(21)-C(22)-C(23)	121.9(2)
	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22A)	119.1
25	N(1)-C(16)-H(16A)	109.5	C(23)-C(22)-H(22A)	119.1
	N(1)-C(16)-H(16B)	109.5	C(18)-C(23)-C(22)	119.9(2)
	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5	C(18)-C(23)-H(23A)	120.0
30	N(1)-C(16)-H(16C)	109.5	C(22)-C(23)-H(23A)	120.0
	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5	C(21)-C(24)-H(24A)	109.5
	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5	C(21)-C(24)-H(24B)	109.5
	O(2)-C(17)-O(1)	123.1(2)	H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
35	O(2)-C(17)-C(18)	125.6(2)	C(21)-C(24)-H(24C)	109.5
	O(1)-C(17)-C(18)	111.3(2)	H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
	C(19)-C(18)-C(23)	119.0(2)	H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
40	C(19)-C(18)-C(17)	122.3(2)		

Другое воплощение обеспечивает кристаллическую форму II соединения формулы (I), являющуюся гидратом (то есть гидратом 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида) соединения формулы (I). Кристаллическая форма II имеет порошковую рентгенограмму, полученную с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 5.899, 11.799, 14.481, 15.440, 18.420, 19.800 и 23.620; предпочтительно, порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 5.899, 11.799, 13.779, 14.481, 15.039, 15.440, 17.701, 18.420, 19.800, 23.620 и 25.220; более

предпочтительно, порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$), градусы: 5.899, 10.280, 11.799, 13.779, 14.481, 15.039, 15.440, 15.920, 16.901, 17.701, 17.900, 18.420, 19.800, 20.679, 20.938, 21.819, 22.761, 23.242, 23.620, 24.799, 25.220, 26.001, 26.440, 26.717, 27.241, 27.780, 28.160, 28.719, 29.279, 29.796, 30.604, 31.340, 31.723, 31.901, 32.425, 32.939, 33.880, 34.282, 34.460, 35.141, 36.400, 37.225, 38.377 и 39.501; наиболее предпочтительно, порошковую рентгенограмму фиг. 3.

В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма II имеет точку плавления $209.5-210.2^\circ\text{C}$ и спектр ДСК, показанный на фиг. 4, с тремя эндотермическими пиками при 96.29 , 103.92 и 214.98°C соответственно.

В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма II имеет длины связей (по данным кристаллической дифракции), сведенные в табл. 3, и валентные углы, сведенные в табл. 4. Размер кристалла, используемого для рентгена, $0.44 \times 0.45 \times 1.00$ мм. Кристалл принадлежит моноклинной системе и пространственной группе $P2_1/c$ с параметрами элементарной ячейки: $a=15.081(6)$ Å, $b=10.459(5)$ Å, $c=16.380(7)$ Å и $\beta=96.34(1)^\circ$. Объем элементарной ячейки $V=2567.7(1)$ Å³, число молекул в элементарной ячейке $Z=4$. Стехиометрическая формула в асимметричной единице определена как $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$, плотность кристалла - 1.174 г/см³. Схема молекулярной укладки элементарных ячеек (по данным кристаллической дифракции) кристаллической формы II показана на фиг. 14.

Табл. 3. Длины связей кристаллической формы II (по данным кристаллической дифракции)

N(1)-C(15)	1.475(3)	C(3)-H(3B)	0.9300
N(1)-C(16)	1.499(3)	C(4)-C(5)	1.390(3)
N(1)-C(14)	1.508(3)	C(4)-C(7)	1.526(2)
N(1)-H(1N)	0.95(5)	C(5)-C(6)	1.381(3)
O(1)-C(17)	1.351(2)	C(5)-H(5A)	0.9300
O(1)-C(1)	1.414(2)	C(6)-H(6A)	0.9300
O(2)-C(17)	1.205(2)	C(7)-C(14)	1.526(3)
O(3)-C(8)	1.433(2)	C(7)-C(8)	1.565(3)
O(3)-H(3A)	0.8200	C(7)-H(7A)	0.9800

	C(1)-C(6)	1.369(3)	C(8)-C(13)	1.524(3)
	C(1)-C(2)	1.372(3)	C(8)-C(9)	1.525(3)
5	C(2)-C(3)	1.392(3)	C(9)-C(10)	1.529(3)
	C(2)-H(2A)	0.9300	C(9)-H(9A)	0.9700
	C(3)-C(4)	1.387(3)	C(9)-H(9B)	0.9700
10	C(10)-C(11)	1.514(4)	C(17)-C(18)	1.474(2)
	C(10)-H(10A)	0.9700	C(18)-C(23)	1.387(3)
	C(10)-H(10B)	0.9700	C(18)-C(19)	1.387(3)
	C(11)-C(12)	1.513(5)	C(19)-C(20)	1.371(3)
15	C(11)-H(11A)	0.9700	C(19)-H(19A)	0.9300
	C(11)-H(11B)	0.9700	C(20)-C(21)	1.387(3)
	C(12)-C(13)	1.533(3)	C(20)-C(20A)	0.9300
	C(12)-H(12A)	0.9700	C(21)-C(22)	1.390(4)
20	C(12)-H(12B)	0.9700	C(21)-C(24)	1.517(3)
	C(13)-H(13A)	0.9700	C(22)-C(23)	1.375(3)
	C(13)-H(13B)	0.9700	C(22)-H(22A)	0.9300
25	C(14)-H(14A)	0.9700	C(23)-H(23A)	0.9300
	C(14)-H(14B)	0.9700	C(24)-H(24A)	0.9600
	C(15)-H(15A)	0.9600	C(24)-H(24B)	0.9600
	C(15)-H(15B)	0.9600	C(24)-H(24C)	0.9600
30	C(15)-H(15C)	0.9600	O(1W)-H(1WA)	0.8500
	C(16)-H(16A)	0.9600	O(1W)-H(1WB)	0.8500
	C(16)-H(16B)	0.9600	O(2W)-H(2WA)	0.8499
35	C(16)-H(16C)	0.9600	O(2W)-C(2WB)	0.8500

Табл. 4. Валентные углы (по данным кристаллической дифракции) кристаллической формы II

40	C(15)-N(1)-C(16)	109.4(2)	C(5)-C(6)-H(6A)	120.3
	C(15)-N(1)-C(14)	114.5(2)	C(4)-C(7)-C(14)	110.4(2)
	C(16)-N(1)-C(14)	109.7(2)	C(4)-C(7)-C(8)	115.1(2)
	C(15)-N(1)-H(1N)	106(3)	C(14)-C(7)-C(8)	112.3(2)
45	C(16)-N(1)-H(1N)	105(3)	C(4)-C(7)-H(7A)	106.1
	C(14)-N(1)-H(1N)	112(3)	C(14)-C(7)-H(7A)	106.1
	C(17)-O(1)-C(1)	116.1(1)	C(8)-C(7)-H(7A)	106.1

	C(8)-O(3)-H(3A)	109.5	O(3)-C(8)-C(13)	105.6(2)
	C(6)-C(1)-C(2)	121.5(2)	O(3)-C(8)-C(9)	110.1(2)
5	C(6)-C(1)-O(1)	119.3(2)	C(13)-C(8)-C(9)	110.2(2)
	C(2)-C(1)-O(1)	119.1(2)	O(3)-C(8)-C(7)	107.3(2)
	C(1)-C(2)-C(3)	118.8(2)	C(13)-C(8)-C(7)	115.4(2)
	C(1)-C(2)-H(2A)	120.6	C(9)-C(8)-C(7)	108.1(2)
10	C(3)-C(2)-H(2A)	120.6	C(8)-C(9)-C(10)	112.2(2)
	C(4)-C(3)-C(2)	121.1(2)	C(8)-C(9)-H(9A)	109.2
	C(4)-C(3)-H(3B)	119.5	C(10)-C(9)-H(9A)	109.2
15	C(2)-C(3)-H(3B)	119.5	C(8)-C(9)-H(9B)	109.2
	C(5)-C(4)-C(3)	118.3(2)	C(10)-C(9)-H(9B)	109.2
	C(5)-C(4)-C(7)	118.3(2)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107.9
	C(3)-C(4)-C(7)	123.2(2)	C(11)-C(10)-C(9)	110.6(2)
20	C(6)-C(5)-C(4)	121.0(2)	C(11)-C(10)-H(10A)	109.5
	C(6)-C(5)-H(5A)	119.5	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
	C(4)-C(5)-H(5A)	119.5	C(11)-C(10)-H(10B)	109.5
25	C(1)-C(6)-C(5)	119.4(2)	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5
	C(1)-C(6)-H(6A)	120.3	H(10A)-C(10)-H(10B)	108.1
	C(10)-C(11)-C(12)	110.8(2)	N(1)-C(16)-H(16C)	109.5
	C(10)-C(11)-H(11A)	109.5	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
30	C(12)-C(11)-H(11A)	109.5	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
	C(12)-C(11)-H(11B)	109.5	O(2)-C(17)-O(1)	122.1(2)
	C(10)-C(11)-H(11B)	109.5	O(2)-C(17)-C(18)	125.2(2)
35	H(11A)-C(11)-H(11B)	108.1	O(1)-C(17)-C(18)	112.7(2)
	C(11)-C(12)-C(13)	111.5(2)	C(23)-C(18)-C(19)	119.1(2)
	C(11)-C(12)-H(12A)	109.3	C(23)-C(18)-C(17)	122.6(2)
	C(13)-C(12)-H(12A)	109.3	C(19)-C(18)-C(17)	118.3(2)
40	C(11)-C(12)-H(12B)	109.3	C(20)-C(19)-C(18)	120.7(2)
	C(13)-C(12)-H(12B)	109.3	C(20)-C(19)-H(19A)	119.7
	H(12A)-C(12)-H(12B)	108.0	C(18)-C(19)-H(19A)	119.7
	C(8)-C(13)-C(12)	111.3(2)	C(19)-C(20)-C(21)	121.0(2)
45	C(8)-C(13)-H(13A)	109.4	C(19)-C(20)-H(20A)	119.5
	C(12)-C(13)-H(13A)	109.4	C(21)-C(20)-H(20A)	119.5

	C(8)-C(13)-H(13B)	109.4	C(20)-C(21)-C(22)	117.9(2)
	C(12)-C(13)-H(13B)	109.4	C(20)-C(21)-C(24)	120.3(2)
5	H(13A)-C(13)-H(13B)	108.0	C(22)-C(21)-C(24)	121.8(2)
	N(1)-C(14)-C(7)	110.8(2)	C(23)-C(22)-C(21)	121.6(2)
	N(1)-C(14)-H(14A)	109.5	C(23)-C(22)-H(22A)	119.2
	C(7)-C(14)-H(14A)	109.5	C(21)-C(22)-H(22A)	119.2
10	N(1)-C(14)-H(14B)	109.5	C(22)-C(23)-C(18)	119.8(2)
	C(7)-C(14)-H(14B)	109.5	C(22)-C(23)-H(23A)	120.1
	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.1	C(18)-C(23)-H(23A)	120.1
	N(1)-C(15)-H(15A)	109.5	C(21)-C(24)-H(24A)	109.5
15	N(1)-C(15)-H(15B)	109.5	C(21)-C(24)-H(24B)	109.5
	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
	N(1)-C(15)-H(15C)	109.5	C(21)-C(24)-H(24C)	109.5
20	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5	H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5	H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
	N(1)-C(16)-H(16A)	109.5	H(1WA)-O(1W)-H(1WB)	104.9
	N(1)-C(16)-H(16B)	109.5	H(2WA)-O(2W)-H(2WB)	102.3
25	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5		

Другое воплощение настоящего изобретения обеспечивает кристаллическую форму III соединения формулы (I) с порошковой рентгенограммой, полученной с использованием излучения CuK_α с характерными пиками при углах $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$,

30 градусы: 18.840; предпочтительно, с порошковой рентгенограммой фиг. 5.

В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма III имеет точку плавления 210.1-211.9°C и спектр ДСК, показанный на фиг. 6, с эндотермическим пиком при 216.07°C и экзотермическим пиком при 104.64°C.

Другое воплощение обеспечивает кристаллическую форму IV соединения формулы (I), которая является диметилсульфоксид-сольватом (то есть диметилсульфоксид-сольват 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида) соединения формулы (I). Кристаллическая форма IV имеет порошковую рентгенограмму, полученную с использованием излучения CuK_α с характерными пиками при углах $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$, градусы: 9.495, 11.135, 14.576, 15.954, 17.755, 19.114, 21.415, 23.475, 25.455 и 29.174; предпочтительно, порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$, градусы: 7.653, 9.136, 9.495, 11.135, 11.456, 11.714, 14.576, 15.954, 16.694, 16.995, 17.755, 18.234, 19.114, 20.176, 20.975, 21.415, 22.916, 23.475, 25.095, 25.455, 26.293 и 29.174; более предпочтительно, порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$, градусы: 7.653, 9.136, 9.495, 11.135, 11.456, 11.714, 13.856, 14.576, 15.954, 16.694, 16.995, 17.755, 18.234, 19.114, 20.176, 20.975, 21.415, 22.037, 22.916, 23.475, 25.095, 25.455, 26.015, 26.293, 27.075, 28.035, 28.735, 29.174, 30.356, 31.916, 32.449, 33.473, 33.774, 34.714, 35.675, 36.195, 36.952, 38.596, 39.197 и 39.794; далее предпочтительно, порошковую рентгенограмму фиг. 7.

В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма IV имеет точку плавления 213.2-213.9°C и спектр ДСК, показанный на фиг. 8, с двумя эндотермическими пиками при 122.25 и 217.45°C соответственно.

В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма IV имеет длины связей (по данным кристаллической дифракции), сведенные в табл. 5, и валентные углы, сведенные в табл. 6. Размер кристалла, используемого для рентгена, 0.12×0.18×0.24 мм. Кристалл принадлежит триклинной системе и пространственной группе P-1 с параметрами элементарной ячейки: $a=5.704(1)$ Å, $b=10.617(2)$ Å, $c=23.446(4)$ Å, $\alpha=86.23(1)^\circ$, $\beta=84.33(2)^\circ$ и $\gamma=81.16(1)^\circ$. Объем элементарной ячейки $V=1394.2(4)$ Å³, число молекул в элементарной ячейке $Z=2$. Стехиометрическая формула в асимметричной единице определена как $C_{24}H_{31}NO_3 \cdot HCl \cdot C_2H_6SO$, плотность кристалла - 1.183 г/см³. Проекционное изображение молекулярной трехмерной структуры (по данным кристаллической дифракции) кристаллической формы IV показано на фиг. 15; схема молекулярной укладки элементарных ячеек (по данным кристаллической дифракции) кристаллической формы IV показана на фиг. 16;

Табл. 5. Длины связей кристаллической формы IV (по данным кристаллической дифракции)

N(1)-C(15)	1.481(3)	C(2)-C(3)	1.388(3)
N(1)-C(14)	1.483(2)	C(2)-H(2A)	0.9300
N(1)-C(16)	1.490(3)	C(3)-C(4)	1.394(2)
N(1)-H(1N)	0.9100	C(3)-H(3B)	0.9300
O(1)-C(17)	1.357(2)	C(4)-C(5)	1.384(3)
O(1)-C(1)	1.407(2)	C(4)-C(7)	1.520(2)
O(2)-C(17)	1.197(2)	C(5)-C(6)	1.386(2)
O(3)-C(8)	1.438(2)	C(5)-H(5A)	0.9300

	O(3)-H(3A)	0.89(2)	C(6)-H(6A)	0.9300
	C(1)-C(2)	1.370(3)	C(7)-C(14)	1.533(2)
5	C(1)-C(6)	1.378(3)	C(7)-C(8)	1.564(2)
	C(7)-H(7A)	0.9800	C(17)-C(18)	1.480(2)
	C(8)-C(9)	1.525(2)	C(18)-C(19)	1.374(3)
10	C(9)-C(10)	1.519(3)	C(18)-C(23)	1.378(3)
	C(8)-C(13)	1.531(2)	C(19)-C(20)	1.383(3)
	C(9)-H(9A)	0.9700	C(19)-H(19A)	0.9300
	C(9)-H(9B)	0.9700	C(20)-C(21)	1.375(4)
15	C(10)-C(11)	1.522(3)	C(20)-H(20A)	0.9300
	C(10)-H(10A)	0.9700	C(21)-C(22)	1.367(4)
	C(10)-H(10B)	0.9700	C(21)-C(24)	1.509(3)
	C(11)-C(12)	1.520(3)	C(22)-C(23)	1.384(3)
20	C(11)-H(11A)	0.9700	C(22)-H(22A)	0.9300
	C(11)-H(11B)	0.9700	C(23)-H(23A)	0.9300
	C(12)-C(13)	1.519(3)	C(24)-H(24A)	0.9600
25	C(12)-H(12A)	0.9700	C(24)-H(24B)	0.9600
	C(12)-H(12B)	0.9700	C(24)-H(24C)	0.9600
	C(13)-H(13A)	0.9700	S(1)-O(1W)	1.539(3)
	C(13)-H(13B)	0.9700	S(1)-C(2W)	1.648(5)
30	C(14)-H(14A)	0.9700	S(1)-C(1W)	1.768(4)
	C(14)-H(14B)	0.9700	C(1W)-H(1WB)	0.9600
	C(15)-H(15A)	0.9600	C(1W)-H(1WC)	0.9600
35	C(15)-H(15B)	0.9600	C(1W)-H(1WD)	0.9600
	C(15)-H(15C)	0.9600	C(2W)-H(2WA)	0.9600
	C(16)-H(16A)	0.9600	C(2W)-H(2WB)	0.9600
	C(16)-H(16B)	0.9600	C(2W)-H(2WC)	0.9600
40	C(16)-H(16C)	0.9600		

Табл. 6. Валентные углы кристаллической формы IV (по данным кристаллической диг-
фракции)

45	C(15)-N(1)-C(14)	113.3(2)	C(3)-C(4)-C(7)	120.0(2)
	C(15)-N(1)-C(16)	111.3(2)	C(6)-C(5)-C(4)	121.5(2)

	C(14)-N(1)-C(16)	110.1(2)	C(6)-C(5)-H(5A)	119.2
	C(15)-N(1)-H(1N)	107.3	C(4)-C(5)-H(5A)	119.2
5	C(14)-N(1)-H(1N)	107.3	C(1)-C(6)-C(5)	118.8(2)
	C(16)-N(1)-H(1N)	107.3	C(1)-C(6)-H(6A)	120.6
	C(17)-O(1)-C(1)	118.7(1)	C(5)-C(6)-H(6A)	120.6
	C(8)-O(3)-H(3A)	109.2(2)	C(4)-C(7)-C(14)	113.1(1)
10	C(2)-C(1)-C(6)	121.4(2)	C(4)-C(7)-C(8)	112.1(1)
	C(2)-C(1)-O(1)	117.0(2)	C(14)-C(7)-C(8)	109.7(1)
	C(6)-C(1)-O(1)	121.5(2)	C(4)-C(7)-H(7A)	107.2
	C(1)-C(2)-C(3)	119.1(2)	C(14)-C(7)-H(7A)	107.2
15	C(1)-C(2)-H(2A)	120.4	C(8)-C(7)-H(7A)	107.2
	C(3)-C(2)-H(2A)	120.4	O(3)-C(8)-C(9)	106.3(2)
	C(2)-C(3)-C(4)	121.1(2)	O(3)-C(8)-C(13)	110.3(1)
	C(2)-C(3)-H(3B)	119.5	C(9)-C(8)-C(13)	109.1(2)
20	C(4)-C(3)-H(3B)	119.5	O(3)-C(8)-C(7)	109.0(1)
	C(5)-C(4)-C(3)	118.0(2)	C(9)-C(8)-C(7)	111.6(1)
	C(5)-C(4)-C(7)	121.9(2)	C(13)-C(8)-C(7)	110.4(1)
	C(10)-C(9)-C(8)	112.8(2)	N(1)-C(15)-H(15C)	109.5
25	C(10)-C(9)-H(9A)	109.0	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
	C(8)-C(9)-H(9A)	109.0	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
	C(10)-C(9)-H(9B)	109.0	N(1)-C(16)-H(16A)	109.5
	C(8)-C(9)-H(9B)	109.0	N(1)-C(16)-H(16B)	109.5
30	H(9A)-C(9)-H(9B)	107.8	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
	C(9)-C(10)-C(11)	112.0(2)	N(1)-C(16)-H(16C)	109.5
	C(9)-C(10)-H(10A)	109.2	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
	C(11)-C(10)-H(10A)	109.2	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
35	C(9)-C(10)-H(10B)	109.2	O(2)-C(17)-O(1)	123.3(2)
	C(11)-C(10)-H(10B)	109.2	O(2)-C(17)-C(18)	125.5(2)
	H(10A)-C(10)-H(10B)	107.9	O(1)-C(17)-C(18)	111.2(2)
40	C(12)-C(11)-C(10)	110.0(2)	C(19)-C(18)-C(23)	118.5(2)
	C(12)-C(11)-H(11A)	109.7	C(19)-C(18)-C(17)	122.8(2)
	C(10)-C(11)-H(11A)	109.7	C(23)-C(18)-C(17)	118.6(2)
	C(12)-C(11)-H(11B)	109.7	C(18)-C(19)-C(20)	120.4(2)

45

	C(10)-C(11)-H(11B)	109.7	C(18)-C(19)-H(19A)	119.8
	H(11A)-C(11)-H(11B)	108.2	C(20)-C(19)-H(19A)	119.8
5	C(13)-C(12)-C(11)	110.3(2)	C(21)-C(20)-C(19)	121.5(2)
	C(13)-C(12)-H(12A)	109.6	C(21)-C(20)-H(20A)	119.3
	C(11)-C(12)-H(12A)	109.6	C(19)-C(20)-H(20A)	119.3
	C(13)-C(12)-H(12B)	109.6	C(20)-C(21)-C(22)	117.7(2)
10	C(11)-C(12)-H(12B)	109.6	C(20)-C(21)-C(24)	120.6(3)
	H(12A)-C(12)-H(12B)	108.1	C(22)-C(21)-C(24)	121.6(3)
	C(12)-C(13)-C(8)	112.9(2)	C(21)-C(22)-C(23)	121.6(2)
	C(12)-C(13)-H(13A)	109.0	C(21)-C(22)-H(22A)	119.2
15	C(8)-C(13)-H(13A)	109.0	C(23)-C(22)-H(22A)	119.2
	C(12)-C(13)-H(13B)	109.0	C(18)-C(23)-C(22)	120.3(2)
	C(8)-C(13)-H(13B)	109.0	C(18)-C(23)-H(23A)	119.8
20	H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8	C(22)-C(23)-H(23A)	119.8
	N(1)-C(14)-C(7)	114.2(2)	C(21)-C(24)-H(24A)	109.5
	N(1)-C(14)-H(14A)	108.7	C(21)-C(24)-H(24B)	109.5
	C(7)-C(14)-H(14A)	108.7	H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
25	N(1)-C(14)-H(14B)	108.7	C(21)-C(24)-H(24C)	109.5
	C(7)-C(14)-H(14B)	108.7	H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
	H(14A)-C(14)-H(14B)	107.6	H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
30	N(1)-C(15)-H(15A)	109.5	O(1W)-S(1)-C(2W)	110.9(3)
	N(1)-C(15)-H(15B)	109.5	O(1W)-S(1)-C(1W)	104.1(2)
	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	C(2W)-S(1)-C(1W)	103.3(2)

Другая цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить кристаллическую форму V соединения формулы (I). Кристаллическая форма V имеет порошковую рентгенограмму, полученную с использованием излучения CuK_α с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ$ 2θ), градусы: 6.540, 13.541, 16.321, 17.200, 18.860, 19.520 и 19.940; предпочтительно, порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ$ 2θ), градусы: 3.801, 6.540, 9.941, 11.280, 13.039, 13.541, 16.321, 17.200, 18.860, 19.520, 19.940 и 24.660; более предпочтительно, порошковую рентгенограмму с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ$ 2θ), градусы: 3.801, 6.540, 9.941, 11.280, 13.039, 13.541, 15.039, 15.534, 16.321, 17.200, 18.860, 19.520, 19.940, 22.901, 23.580, 24.660, 25.841, 26.320, 27.521, 28.598, 29.538, 30.880, 31.365, 32.421, 33.800 и 34.539; далее предпочтительно, порошковую рентгенограмму фиг. 9.

В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма V имеет точку плавления 211.8-212.8°C и спектр ДСК, показанный на фиг. 10, с двумя эндотермическими пиками при 85.55 и 216.84°C соответственно и экзотермическим пиком при 152°C.

По сравнению с соединением, описанным в патенте № CN 1955159 А, все кристаллические формы I, II, III, IV и V формулы (I) (включая сольваты) выказывают более высокие точки плавления в намного более узком диапазоне.

Согласно обычным способам производства лекарств кристаллическая форма I, кристаллическая форма II, кристаллическая форма III, кристаллическая форма IV и кристаллическая форма V 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида по настоящему изобретению могут подвергнуться подходящим формам дозировки, таким как формы дозировки для орального, инъекционного, трансдермального, носового, слизистооболочечного и ингаляционного введения. Формы дозировки для перорального приема могут быть: таблетки, капсулы, мягкие капсулы, каплевидные пилюли, растворы, суспензии, эмульсии и порошки, или: формы дозировки продолжительного освобождения, целевой доставки, быстрого высвобождения или оральной дезинтеграции. Формы дозировки для инъекционного введения могут быть формами дозировки для внутривенных, подкожных, внутримышечных или внутрибрюшинных инъекций, могут быть растворами, суспензиями или эмульсиями и могут также быть нормальными формами дозировки или долгодействующими формами дозировки, такими как имплантаты, микросферы или гели. Формы дозировки для трансдермального введения могут быть трансдермальными пятнами, гелями или другими формами. Формы дозировки для носового и ингаляционного введения могут быть растворами, суспензиями, эмульсиями или порошками. Формы дозировки для слизистооболочечного введения могут быть растворами, суспензиями, эмульсиями, порошками или свечами.

Настоящее изобретение далее касается фармацевтического состава (композиции), включающего эффективное количество кристаллической формы I, кристаллической формы II, кристаллической формы III, кристаллической формы IV или кристаллической формы V 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида и фармацевтически приемлемый носитель или разжижитель. Носителями могут быть любые инертные органические или неорганические вещества, такие как вода, желатин, целлюлоза и крахмал, и могут также быть другими обычными добавками, такими как стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, ароматические агенты и буферы.

Другая цель настоящего изобретения состоит в использовании кристаллической формы I, кристаллической формы II, кристаллической формы III, кристаллической формы IV или кристаллической формы V соединения формулы (I) для приготовления лекарства для лечения заболеваний, связанных с обратным захватом (5-OT) 5-гидрокситриптамина и/или артеренола (NA).

В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения болезни, связанные с обратным захватом (5-OT) 5-гидрокситриптамина и/или артеренола (NA), - это заболевания центральной нервной системы, предпочтительно депрессия, тревожное расстройство, паническое расстройство, агорафобия, посттравматический стресс, предменструальное дисфорическое расстройство, фибромиалгия, синдром дефицита внимания, обсессивно-компульсивный синдром, аутичные расстройства, аутизм, шизофрения, тучность, нервная булимия и анорексия, синдром Туретта, вазомоторное смывание, кокаинизм или алкоголизм, сексуальное волнение, пограничное расстройство личности, хронический синдром усталости, недержание мочи, боль, синдром Шая-Дрейджера, синдром Рейно, болезнь Паркинсона или эпилепсия. Дневная доза может быть в пределах 1-1000 мг при однократном или многократном введении.

Другое воплощение обеспечивает способ получения кристаллической формы I соединения формулы (I), включая: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-

гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в растворителе; и перекристаллизацию 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 10-70°C под нормальным давлением или в вакууме (~0.1 МПа), где растворитель - любой из или смесь любых двух растворителей из группы: метанол, этанол, н-пропанол, изопропиловый спирт или н-бутанол, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, ДМФ, диоксан, пиридин, этилацетат, ацетонитрил и петролейный эфир, и объемное соотношение этих двух растворителей в смеси - от 1:10 до 10:1, отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил, 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 100:1 до 4:1; или же растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в дихлорметане или ацетонитриле и перекристаллизацию при 40-60°C под нормальным давлением; или выдержку 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 100-150°C в отсутствие растворителя в течение 1-6 ч.

Другое воплощение настоящего изобретения обеспечивает способ получения кристаллической формы II соединения формулы (I), включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в воде; и перекристаллизацию 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 25-40°C; или растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в ацетонитриле и перекристаллизацию 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 25°C, где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 10:1 до 20:1; или выдерживание 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 25°C с влажностью 75-92.5% в отсутствие растворителя в течение 5-10 дней.

Другое воплощение обеспечивает способ получения кристаллической формы III соединения формулы (I), включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в дихлорметане или хлороформе; и перекристаллизацию 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 50°C в вакууме (~0.09 МПа), где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 20:1 до 25:1; или встряхивание 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при температуре 115°C в отсутствие растворителя в течение, напр., 8 минут; или физическое разрушение молекулярной решетки 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида.

Дальнейшее воплощение настоящего изобретения обеспечивает способ получения кристаллической формы IV соединения формулы (I), включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в смешанном растворителе диметилсульфоксид + этилацетат; и перекристаллизацию 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 18°C, где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 10:1 до 15:1, и объемное соотношение диметилсульфоксид: этилацетат - 1:10.

Другое воплощение настоящего изобретения обеспечивает способ получения кристаллической формы V соединения формулы (I), включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида

в смешанном растворителе хлороформ + петролейный эфир или смешанном растворителе дихлорметан + петролейный эфир; и перекристаллизацию 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 18°C, где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 9:1 до 20:1, и объемное отношение хлороформ: петролейный эфир или дихлорметан: петролейный эфир - 1:10.

Метод тестирования кристаллических форм настоящего изобретения включает следующие тесты.

- 10 1. Рентгенография единичного кристалла
 - 1) Прибор: рентгенодифрактометр монокристаллов Rigaku MicroMax 002+.
 - 2) Условия испытания: излучение $\text{CuK}\alpha$, конфокальный монохроматор, диаметр коллиматора $\phi=0.30$ мм, расстояние между кристаллом и детектором $d=50$ мм, напряжение в трубке 45 кВ, ток в трубке 0.88 мА, режимы сканирования ω и κ .
- 15 2. Порошковая рентгенография
 - 1) Обработка образца: образец размалывается и пропускается через сито в 100 меш (отверстий на линейный дюйм), используются 50 мг просеянного образца.
 - 2) Прибор: Порошковый рентгенодифрактометр Japan Rigaku D/max-2550
 - 3) Условия испытания: излучение $\text{CuK}\alpha$, графитовый монохроматор, напряжение в
 20 трубке 40 кВ, ток в трубке 150 мА, диапазон сканирования 2θ 3-80°, скорость сканирования 8°C/мин с шагом 0.02° и приемная щель 0.15 мм. Характеристики щели: расхождение щели 1°, предельная высота щели 10 мм, щель антиразброса 1° и приемная щель 0.15 мм.
- 25 3. Оценка точки плавления
 - 1) Прибор: цифровой измеритель точки плавления WRS-1B, изготовитель Shanghai Suoguang Light & Electricity Technology Co., Ltd.
 - 2) Условия испытания:
 - кристаллическая форма I, начальная температура 200°C, скорость нагрева 1°C/мин;
 - кристаллическая форма II, начальная температура 80°C, скорость нагрева 1°C/мин;
 - 30 кристаллическая форма III, начальная температура 80°C, скорость нагрева 1°C/мин;
 - кристаллическая форма IV, начальная температура 80°C, скорость нагрева 1°C/мин;
 - кристаллическая форма V, начальная температура 60°C, скорость нагрева 1°C/мин.
4. ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия), условия испытания:
 35 тепловой анализатор DSC1 (Швейцария), начальная температура 30°C, конечная температура 260°C, скорость нагрева 10 К/мин.

Как говорилось выше, соединение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил, 4-метилбензоата гидрохлорид может быть получен как белое кристаллическое тело с точкой плавления 203.2-206.5°C. То же самое соединение, перекристаллизованное в соответствии с различными воплощениями, описанными
 40 здесь, дает начало кристаллическим формам I-V, которые, как показано, имеют различные свойства. В частности, одна или более из кристаллических форм I, II, III, IV и V этого соединения (включая сольваты) выказывают сильно возросшую стабильность и биодоступность по сравнению с соединением в кристаллической форме, соответствующей точке плавления 203.2-206.5°C.

45 Следующие примеры описывают настоящее изобретение более подробно. Они не должны толковаться в ограничительном смысле.

Пример 1. Получение соединения формулы (I)

10 г дезметил-венлафаксина (соединение III) растворяют в 200 мл безводного пиридина

и охлаждают до 0°C. По капельно добавляют эквимолярное количество 4-метилбензоил хлорида, растворенного в безводном тетрагидрофуране, и реакция проводится при этой температуре при перемешивании в течение 5 ч. Затем большую часть растворителя удаляют вакуумным испарением. Остаток выливают в 400 мл воды, при перемешивании доводят рН до 9 и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, промывают водой три раза и сушат, получая сырой продукт. Сырой продукт перекристаллизовывают из 80 мл безводного этанола + этилацетата (1:1), получая 8.0 г белого вещества с точкой плавления 159.0-162.2°C и выходом 55.2%.

20 мл безводного этанола добавляют к 2.0 г вышеупомянутого продукта, и покапельно добавляют концентрированную соляную кислоту, пока продукт не растворится полностью. После удаления растворителя вакуумным испарением к остатку добавляют 20 мл этилацетата при перемешивании. Осадок отфильтровывают, получая 2.0 г белого кристаллического тела с точкой плавления 203.2-206.5°C, которая согласуется с данными патента CN 1955159 А.

Пример 2. Получение кристаллической формы I

500 мг соединения формулы (I) перекристаллизовывают в смешанном растворителе 3 мл этанола + 30 мл этилацетата при 18°C в течение 1 сут, получая кристаллическую форму I как бесцветный прозрачный игольчатый кристалл.

Точка плавления кристаллической формы I 213.0-213.8°C, порошковая рентгенограмма кристаллической формы I показана на фиг.1, спектр ДСК кристаллической формы I показан на фиг.2.

Кроме того, как показывает порошковая рентгенография, кристалл, полученный согласно условиям в табл.7, также является кристаллической формой I.

Табл. 7. Получение кристаллической формы I

№	Вес образца (мг)	Растворитель	Объем растворителя (мл)	Условия обработки
1	50	дихлорметан	1.4	60°C
2	50	ацетонитрил	3.2	60°C
3	50	ДМФ	0.6	60°C
4	50	диоксан	2.4	60°C
5	50	этанол	0.5	60°C
6	50	изопропанол	0.8	60°C
7	50	н-пропанол	0.6	60°C
8	50	н-бутанол	0.6	60°C
9	50	дихлорметан	1.4	40°C
10	50	ацетонитрил	3.2	40°C
11	50	ДМФ	0.6	40°C
12	50	диоксан	2.4	40°C
13	50	н-пропанол	0.6	40°C
14	50	н-бутанол	0.6	40°C
15	50	пиридин	0.8	40°C
16	50	дихлорметан	1.4	25°C
17	50	н-пропанол	0.6	25°C
18	300	метанол	10	50°C, вакуум: -0.1 МПа
19	300	н-бутанол	14	70°C, вакуум: -0.1 МПа
20	300	ацетонитрил	25	50°C, вакуум: -0.1 МПа
21	300	пиридин	10	50°C, вакуум: -0.1

				МПа
5	22	300	диоксан	50
				50°C, вакуум: -0.1 МПа
	23	500	Изопропанол+петролейный эфир	8:80
	24	500	ДМФ+этилацетат	4:40
10	25	500	ацетонитрил:этилацетат	10:100
	26	500	этанол:этилацетат	3:30
	27	200	пиридин:этилацетат	5:50
	28	200	-	-
15	29	200	-	-
	30	200	-	-
	31	200	-	-
	32	200	-	-
20				105°C, 4 ч
				105°C, 6 ч
				115°C, 2 ч
				115°C, 4 ч
				140°C, 1 ч

Пример 3. Получение кристаллической формы II

50 мг соединения формулы (I) перекристаллизовывают в 3.2 мл ацетонитрила при 22°C в течение 15 сут, получая кристаллическую форму II как бесцветный прозрачный колоночный кристалл.

Точка плавления кристаллической формы II - 209.5-210.2°C, порошковая рентгенограмма кристаллической формы II показана на фиг.3, спектр ДСК кристаллической формы II показан на фиг.4.

Кроме того, как показывает порошковая рентгенография, кристалл, полученный согласно условиям табл.8, также является кристаллической формой II.

Табл. 8. Получение кристаллической формы II

№	Вес образца (мг)	Растворитель	Объем растворителя (мл)	Физические условия	
35	1	50	вода	4.5	40°C
	2	50	вода	4.5	25°C
	3	300	--	--	25°C, влажность: 92.5%, 5 сут.

Пример 4. Получение кристаллической формы III

Вариант 1. Для получения кристаллической формы III растворяют соединение формулы (I) в дихлорметане или хлороформе, при этом отношение веса соединения формулы (I) (мг) к объему растворителя (мл) выбирают из диапазона от 20:1 до 25:1.

1.1 300 мг соединения формулы (I) перекристаллизовывали в 14 мл хлороформа при 50°C в вакууме и быстро удалили растворитель, получая кристаллическую форму III как белый порошок. Точка плавления кристаллической формы III - 210.1-211.9°C, порошковая рентгенограмма кристаллической формы III показана на фиг. 5, и спектр ДСК кристаллической формы III показан на фиг. 6.

1.2 Аналогично 1.1, но в качестве растворителя взято 15 мл дихлорметана.

Вариант 2. Для получения кристаллической формы III соединение формулы (I) подвергли физическому разрушению молекулярной решетки.

Вариант 3. Соединение формулы (I) нагревали при 115°C, 8 мин.

Как показывает тест точки плавления и спектр ДСК, кристалл, полученный согласно условиям табл. 9, также является кристаллической формой III.

Табл. 9. Получение кристаллической формы III

№	Вес образца (мг)	Растворитель	Объём растворителя (мл)	Физические условия
1	300	дихлорметан	15	50°C, вакуум: -0.09 МПа
2	3000	--	--	физическое разрушение молекулярной решётки
3	50	--	--	115°C, 8 мин

Пример 5. Получение кристаллической формы IV

Для получения кристаллической формы IV осуществляют растворение соединения формулы (I) в смешанном растворителе диметилсульфоксид + этилацетат, где отношение соединения (мг) к объему растворителя (мл) - от 10:1 до 15:1, объемное соотношение диметилсульфоксид: этилацетат 1:10.

500 мг соединения формулы (I) перекристаллизовывают, предварительно растворив в смешанном растворителе 4 мл диметилсульфоксида + 40 мл этилацетата, при 18°C в течение 1 сут, получая кристаллическую форму IV как бесцветный прозрачный глыбообразный кристалл.

Порошковая рентгенограмма кристаллической формы IV показана на фиг. 7, точка плавления кристаллической формы IV - 213.2-213.9°C, спектр ДСК кристаллической формы IV приведен на фиг. 8.

Пример 6. Получение кристаллической формы V

Для получения кристаллической формы V растворяют соединения формулы (I) в смешанном растворителе хлороформ + петролейный эфир или в смешанном растворителе дихлорметан + петролейный эфир, где отношение веса соединения формулы (I) (мг) к объему растворителя (мл) - от 9:1 до 20:1, и объемное соотношение хлороформ: петролейный эфир или дихлорметан: петролейный эфир 1:10.

В частности 500 мг соединения формулы (I) перекристаллизовывали в смешанном растворителе 5 мл хлороформа + 50 мл петролейного эфира при 18°C, быстро выпадает осадок - кристаллическая форма V, белый порошок.

Порошковая рентгенограмма кристаллической формы V показана на фиг. 9, точка плавления кристаллической формы V - 211.8-212.8°C, спектр ДСК кристаллической формы V приведен на фиг. 10.

Кроме того, кристаллическая форма V может также быть получена перекристаллизацией соединения формулы (I) в смешанном растворителе дихлорметан + петролейный эфир с объемным соотношением 1:10 при 18°C с использованием метода осаждения.

Пример 7. Тест на стабильность в процессе получения соединения формулы (I) и кристаллической формы II соединения формулы (I).

1. Прибор

Быстродействующий влажный гранулятор Beijing Aeronautical manufacturing Technology
Research Institute HLSH2-6A

8-матричный вращающийся пресс Shanghai Tianxiang&Chentai Pharmaceutical
Machinery Co., Ltd.

Порошковый рентгенодифрактометр SHIMADZU, Japan Япония,
XRD-7000

2. Испытываемые материалы

(1) Сырьё

Соединение формулы (I) Получено по способу примера 1

Кристаллическая форма II Получена по способу примера 3

(2) Наполнители

ГидроксипропилметилцеллюлозаК4М (партия WK19012NO2)DowChemical, US

Микрокристаллическая целлюлоза (партия C1006066-S) FMC, US

ПовидонК30 (партия № 05400111258) ISP, US

Стеарат магния (партия № 20091011) HunanER-
KANG Pharmaceutical Co.,Ltd.

3. Метод испытаний

Взвешивают сырьё и наполнители согласно формулировке. Таблетирование сухим
гранулированием и таблетирование влажным гранулированием используют для
получения таблеток соединения формулы (I) и кристаллической формы II соединения
формулы (I) соответственно, порошковую рентгенографию используют для контроля
перехода кристаллического сырья в смешанный порошок, сухие гранулы и таблетки.
Готовят смешанный порошок наполнителей без сырья и стеарата магния (чистые
наполнители) согласно формулировке таблеток и используют порошковую
рентгенографию для контроля чистых наполнителей. Порошковая рентгенограмма
чистых наполнителей показана на фиг. 17.

(1) Таблетирование влажным гранулированием и после таблетирования получают
таблетки. Вес таблетки - 250 ± 15 мг, твердость 6 ± 1 кг.

4. Результаты испытаний

(1) Таблетирование влажным гранулированием

Порошковая рентгенограмма соединения формулы (I) в процессе таблетирования
влажным гранулированием показана на фиг.18.

Порошковая рентгенограмма кристаллической формы II соединения формулы (I) в
процессе таблетирования влажным гранулированием показана на фиг.19.

Результаты: Из порошковой рентгенограммы наполнителей можно видеть, что,
когда $2\theta < 14$, наполнители не мешают обнаружению сырья, поэтому был выбран
характерный пик при $2\theta < 14$ для контроля и оценки кристаллической формы сырья. В
процессе таблетирования влажным гранулированием характерные пики соединения
формулы (I) при углах 2θ (в градусах) 5.9, 10.6 и 11.8 сильно изменялись на этапах
приготовления смешанного порошка, сухих гранул и таблеток, что означает
неустойчивость соединения формулы (I) в процессе приготовления. В процессе
таблетирования влажным гранулированием характерные пики кристаллической формы
II соединения формулы (I) при углах 2θ (градусы) 5.9 и 11.8, не изменяются на этапах

приготовления смешанного порошка, сухих гранул и таблеток, что означает устойчивость кристаллической формы II в процессе приготовления.

(2) Таблетирование сухим гранулированием

Порошковая рентгенограмма соединения формулы (I) в процессе таблетирования сухим гранулированием показана на фиг.20.

Порошковая рентгенограмма кристаллической формы II соединения формулы (I) в процессе таблетирования сухим гранулированием показана на фиг.21.

Результаты: из порошковой рентгенограммы наполнителей можно видеть, что, когда $2\theta < 14$, наполнители не мешают мониторингу сырья, поэтому был выбран характерный пик при $2\theta < 14$ для контроля и оценки кристаллической формы сырья. В процессе таблетирования сухим гранулированием характерные пики соединения формулы (I) при углах 2θ (градусы) 10.6 и 11.7 изменяются на этапах приготовления смешанного порошка, сухих гранул и таблеток, что означает неустойчивость физических свойств соединения формулы (I) во время процесса. В процессе таблетирования сухим гранулированием характерные пики кристаллической формы II соединения формулы (I) при углах 2θ (градусы) 5.9, 11.8 не меняются на этапах приготовления смешанного порошка, сухих гранул и таблеток, что означает устойчивость кристаллической формы II во время процесса.

Пример 8. Исследование фармакокинетики и биодоступности соединения формулы (I) и кристаллической формы I, кристаллической формы II и кристаллической формы III соединения формулы (I) на крысах

1. Приборы и оборудование

Тройной квадрупольный масс-спектрометр API 4000, с источником ионизации ионным распылением и программное обеспечение обработки данных Analyst 1.4.1, США, Applied Biosystem Company.

ВЭЖ хроматограф Agilent 1200, включая двойной насос вливания, автосэмплер, нагревательную колонку и переключающийся клапан; США, компания Agilent Company; колонка Agilent Eclipse XDB C18 (50×4.6 мм, 1.8 мкм).

Концентратор образцов L-128, Beijing Laiheng Scientific Co. Ltd

30

2. Реагенты и материалы	
н-гексан (чда)	China National Medicines Corporation Ltd.
Дихлорметан (чда)	Tianjin Fuchen Chemical Reagent Factory
Ацетат аммония (партия №431311, 99.99+%)	Aldrich
Уксусная кислота (партия №45727, ≥99%)	Fluka
Метанол (хроматографически чистый, партия №1422107813)	Merk

35

3. Испытываемые препараты

Суспензия СМСNa соединения формулы (I) (приготовленная по способу в примере

1)

Суспензия СМСNa кристаллической формы I (приготовленная по способу в примере

40 2),

Суспензия СМСNa кристаллической формы II (приготовленная по способу в Примере

3),

Суспензия СМСNa кристаллической формы III (приготовленная по способу в примере

4)

45

4. Животные

24 крысы Sprague Dawley, половина самцов и половина самок, весом 200-260 г, из Центра животных, Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., сертификат № SYXK-20090013.

5. Способ

Крыс рандомизированно делили на четыре группы (по 6 крыс в группе) и орально давали дозу 4.5 мг/кг соединения формулы (I), кристаллической формы I, кристаллической формы II и кристаллической формы III. Образцы крови (0.40 мл) отбирались через глазную вену через 0 (контроль), 5 минут, 0.25 ч, 0.5 ч, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч. После центрифугирования (10 мин, 10000 об/мин) образцов крови были собраны образцы плазмы и хранились при -35°C до анализа.

6. Результаты

Кривая кинетики концентрации в плазме групп соединений формулы (I), кристаллических форм I, II и III у крыс показана на фиг. 22. Фармакокинетические параметры крыс *in vivo* для групп соединения формулы (I), кристаллической формы I, кристаллической формы II и кристаллической формы III показаны в табл. 10.

Табл. 10.

Параметры	Описание параметров	Единицы	Кристаллич. форма I	Кристаллич. форма II	Кристаллич. форма III	Соединение формулы
Точки плавления		С ⁰	213.0—213.8	209.5—210.2	209.5—212.6	203.2—206.5
AUC(0-t)	Площадь под кривой «концентрация препарата в крови-время» от нулевого времени до момента последнего пробоотбора	мкг/л*ч	194	130	187	138
AUC(0-∞)	Площадь под кривой «концентрация препарата в крови-время» от нуля до бесконечности (∞)	мкг/л*ч	237	138	197	150
MRT(0-t)	Среднее время пребывания от нулевого момента до времени последнего пробоотбора	ч	5.20	4.95	3.69	4.86
MRT(0-∞)	Среднее время пребывания от нулевого момента времени до бесконечности	ч	8.13	5.60	4.36	5.33
t _{1/2z}	Время, необходимое для понижения концентрации препарата в плазме на 50% от начального уровня после достижения равновесия в распределения <i>in vivo</i> .	ч	4.68	2.38	2.83	2.59
T _{max}	Время, необходимое для достижения концентрации препарата в крови пикового уровня после разовой дозы введения	ч	2.75	3.5	0.54	2.77
CL _z	Скорость клиренса	л/ч/кг	7.28	11.37	9.08	10.68
V _z	Кажущийся объём распределения	л/кг	43.0	38.5	38.3	40.1
C _{max}	Пиковая/максимальная концентрация препарата	мкг/л	32.5	23.3	59.7	25.9
Относительная биодоступность		(%)	141*	94	135*	100
Кристаллическое состояние			Кристалл	Кристалл (содержащий гидрат)	Кристалл	Не кристалл

*P<0.05

*Соединение формулы (I) без перекристаллизации

Когда крысам была изодозно введена суспензия СМСNa соединения формулы (I), кристаллической формы I, кристаллической формы II и кристаллической формы III, относительная биодоступность кристаллической формы I, кристаллической формы II

и кристаллической формы III составляла 141, 94 и 135% у крыс соответственно. Биодоступность кристаллической формы II эквивалентна соединению формулы (I), не было никакой значительной разницы между ними ($p > 0.05$). Однако биодоступность кристаллической формы I и кристаллической формы III лучше, чем соединения формулы (I), и имеют значительную разницу по сравнению с соединением формулы (I) ($p < 0.05$). Эти результаты показывают, что различные кристаллические формы соединения формулы (I) имеют различное поглощение *in vivo*.

Формула изобретения

1. Кристаллическая форма II 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в виде гидрата, характеризующаяся, по меньшей мере, одной из следующих характеристик:

порошковой рентгенограммой, полученной с использованием излучения CuK_α и с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ$): 5.899° , 11.799° , 14.481° , 15.440° , 18.420° , 19.800° и 23.620° , или 5.899° , 11.799° , 13.779° , 14.481° , 15.039° , 15.440° , 17.701° , 18.420° , 19.800° , 23.620° и 25.220° , или 5.899° , 10.280° , 11.799° , 13.779° , 14.481° , 15.039° , 15.440° , 15.920° , 16.901° , 17.701° , 17.900° , 18.420° , 19.800° , 20.679° , 20.938° , 21.819° , 22.761° , 23.242° , 23.620° , 24.799° , 25.220° , 26.001° , 26.440° , 26.717° , 27.241° , 27.780° , 28.160° , 28.719° , 29.279° , 29.796° , 30.604° , 31.340° , 31.723° , 31.901° , 32.425° , 32.939° , 33.880° , 34.282° , 34.460° , 35.141° , 36.400° , 37.225° , 38.377° и 39.501° , или как показано на фиг. 3;

точкой плавления $209.5\text{-}210.2^\circ\text{C}$;

спектром ДСК, как показано на фиг. 4.

2. Способ получения кристаллической формы II, включающий растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в воде и перекристаллизацию при $25\text{-}40^\circ\text{C}$.

3. Способ получения кристаллической формы II, включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в ацетонитриле и перекристаллизацию при 25°C , где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 10:1 до 20:1.

4. Способ получения кристаллической формы II, включающий выдерживание 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 25°C с влажностью $75\text{-}92.5\%$ в отсутствие растворителя в течение 5-10 суток.

5. Кристаллическая форма I 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, характеризующаяся, по меньшей мере, одной из следующих характеристик:

порошковой рентгенограммой, полученной с использованием излучения CuK_α и с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ$): 10.690° , 14.290° , 16.030° , 17.931° , 19.009° , 21.009° и 22.350° , или 10.690° , 14.290° , 15.328° , 16.030° , 17.931° , 19.009° , 21.009° , 21.469° , 22.350° , 23.130° , 24.969° и 25.232° , или 4.751° , 8.329° , 9.307° , 10.690° , 12.372° , 14.290° , 15.328° , 16.030° , 16.711° , 17.432° , 17.931° , 18.433° , 19.009° , 19.750° , 21.009° , 21.469° , 22.350° , 23.130° , 23.791° , 24.149° , 24.470° , 24.969° , 25.232° , 26.491° , 27.610° , 28.449° , 28.670° , 29.511° , 31.010° , 31.572° , 32.111° , 32.789° , 33.387° , 34.590° , 35.210° , 36.070° , 36.953° , 38.027° , 38.751° и 39.711° , или как показано на фиг. 1;

точкой плавления $213.0\text{-}213.8^\circ\text{C}$;

спектром дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как показано на фиг. 2.

6. Способ получения кристаллической формы I, включающий растворение 4-[2-

диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в растворителе и перекристаллизацию при 10-70°C под нормальным давлением или в вакууме (-0.1 МПа), где растворитель является любым из или смесью любых двух растворителей: метанол, этанол, н-пропанол, изопропиловый спирт или н-бутанол, ДМФ, диоксан, пиридин, ацетонитрил и петролейный эфир, объемное соотношение этих двух растворителей в смеси от 1:10 до 10:1, при отношении веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 100:1 до 4:1.

7. Способ получения кристаллической формы I, включающий: растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в дихлорметане или ацетонитриле и перекристаллизацию при 40-60°C под нормальным давлением.

8. Способ получения кристаллической формы I, включающий: выдержку 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при 100-150°C в отсутствие растворителя в течение 1-6 ч.

9. Кристаллическая форма III [4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида], характеризующаяся точкой плавления 210.1-211.9°C, предпочтительно, со спектром ДСК, как показано на фиг. 6.

10. Способ получения кристаллической формы III, включающий растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в дихлорметане или хлороформе и перекристаллизацию при 50°C в вакууме (~0.09 МПа), где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 20:1 до 25:1.

11. Способ получения кристаллической формы III, включающий нагревание 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида при температуре 115°C в отсутствие растворителя в течение 8 мин.

12. Способ получения кристаллической формы III, включающий физическое разрушение молекулярной решетки 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида.

13. Кристаллическая форма IV 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, характеризующаяся, по меньшей мере, одной из следующих характеристик:

порошковой рентгенограммой, полученной с использованием излучения CuK_α и с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ$): 9.495°, 11.135°, 14.576°, 15.954°, 17.755°, 19.114°, 21.415°, 23.475°, 25.455° и 29.174°, или 7.653°, 9.136°, 9.495°, 11.135°, 11.456°, 11.714°, 14.576°, 15.954°, 16.694°, 16.995°, 17.755°, 18.234°, 19.114°, 20.176°, 20.975°, 21.415°, 22.916°, 23.475°, 25.095°, 25.455°, 26.293° и 29.174°, или 7.653°, 9.136°, 9.495°, 11.135°, 11.456°, 11.714°, 13.856°, 14.576°, 15.954°, 16.694°, 16.995°, 17.755°, 18.234°, 19.114°, 20.176°, 20.975°, 21.415°, 22.037°, 22.916°, 23.475°, 25.095°, 25.455°, 26.015°, 26.293°, 27.075°, 28.035°, 28.735°, 29.174°, 30.356°, 31.916°, 32.449°, 33.473°, 33.774°, 34.714°, 35.675°, 36.195°, 36.952°, 38.596°, 39.197° и 39.794°, или как показано на фиг. 7;

точкой плавления 213.2-213.9°C;

спектром ДСК, как показано на фиг. 8.

14. Способ получения кристаллической формы IV, включающий растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в смешанном растворителе диметилсульфоксид + этилацетат и перекристаллизацию при 18°C, где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 10:1 до 15:1,

объемное соотношение диметилсульфоксид : этилацетат 1:10.

15. Кристаллическая форма V 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил, 4-метилбензоата гидрохлорида, характеризующаяся, по меньшей мере, одной из следующих характеристик:

5 порошковой рентгенограммой, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ и с характерными пиками при углах 2θ ($\pm 0.2^\circ$): 6.540° , 13.541° , 16.321° , 17.200° , 18.860° , 19.520° и 19.940° , или 3.801° , 6.540° , 9.941° , 11.280° , 13.039° , 13.541° , 16.321° , 17.200° , 18.860° , 19.520° , 19.940° и 24.660° , или 3.801° , 6.540° , 9.941° , 11.280° , 13.039° , 13.541° , 15.039° , 15.534° , 16.321° , 17.200° , 18.860° , 19.520° , 19.940° , 22.901° , 23.580° , 24.660° , 25.841° ,
10 26.320° , 27.521° , 28.598° , 29.538° , 30.880° , 31.365° , 32.421° , 33.800° и 34.539° , или как показано на фиг. 9;

точкой плавления $211.8\text{--}212.8^\circ\text{C}$;

спектром ДСК, как показано на фиг. 10.

15 16. Способ получения кристаллической формы V, включающий растворение 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида в смешанном растворителе хлороформ + петролейный эфир или в смешанном растворителе дихлорметан + петролейный эфир и перекристаллизацию при 18°C , где отношение веса 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил)этил]фенил 4-метилбензоата гидрохлорида (мг) к объему растворителя (мл) - от 9:1 до 20:1, и объемное
20 соотношение хлороформ: петролейный эфир или дихлорметан: петролейный эфир 1:10.

17. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора обратного захвата 5-гидроксиทริปтамина (5-ОТ) и/или артеренола (NA), включающая эффективное количество любого из или комбинацию кристаллической формы I, кристаллической
25 формы II, кристаллической формы III, кристаллической формы IV и кристаллической формы V согласно п. 5, или 1, или 9, или 13, или 15 соответственно и фармацевтически приемлемый носитель.

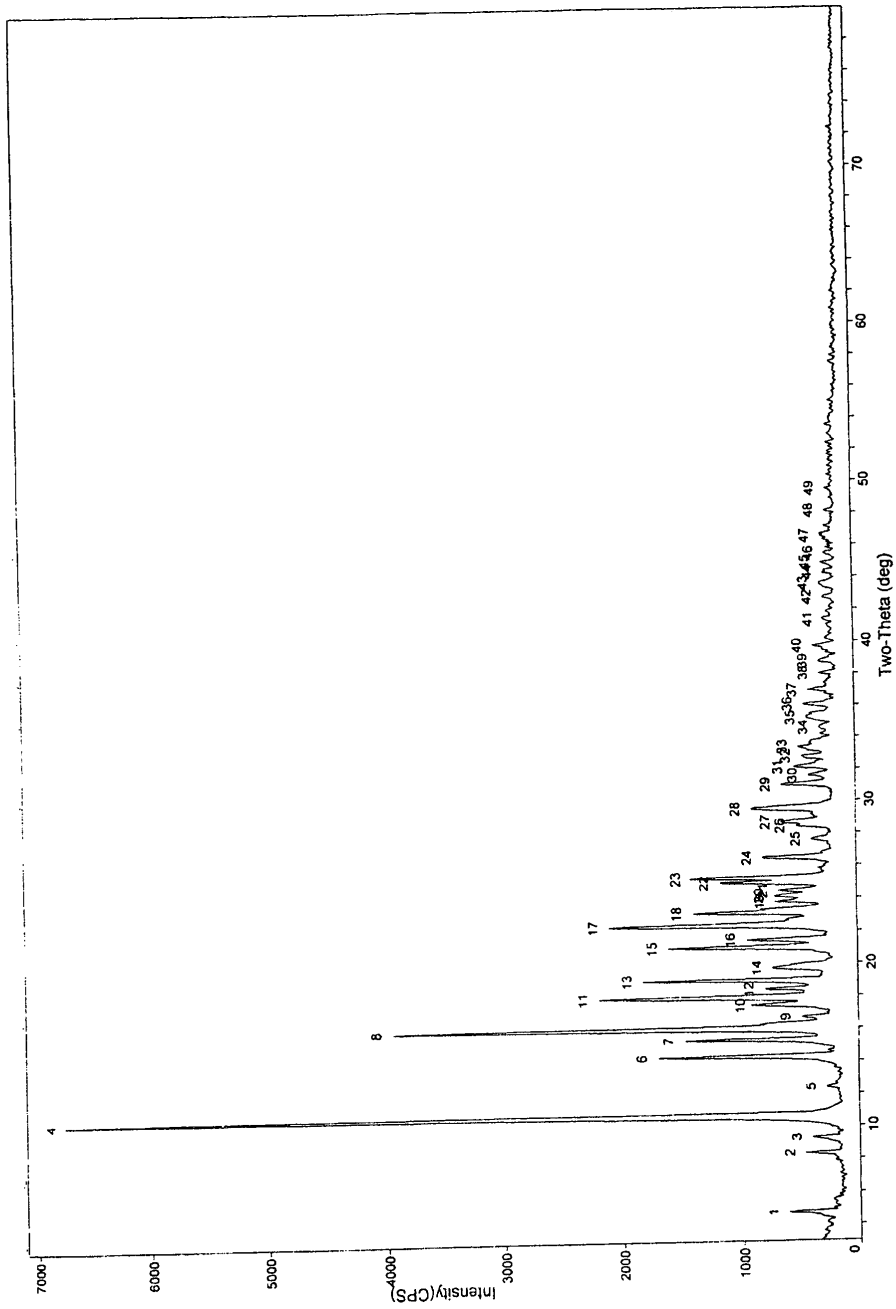
18. Применение любой кристаллической формы I, кристаллической формы II, кристаллической формы III, кристаллической формы IV и кристаллической формы V
30 согласно п. 5, или 1, или 9, или 13, или 15 соответственно или их комбинации для приготовления лекарства для лечения заболеваний, связанных с обратным захватом (5-ОТ) 5-гидроксиทริปтамина и/или артеренола (NA), выбранных из заболеваний центральной нервной системы, например депрессии.

35

40

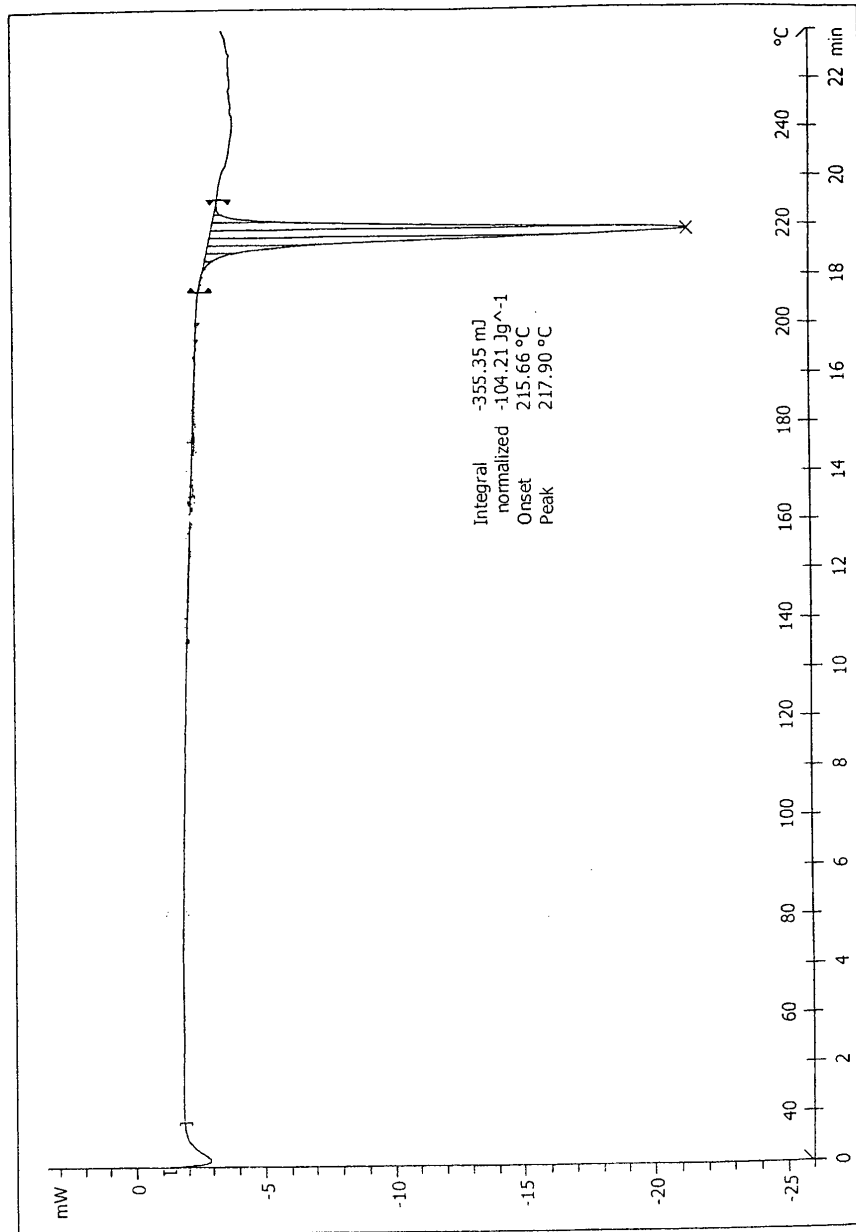
45

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



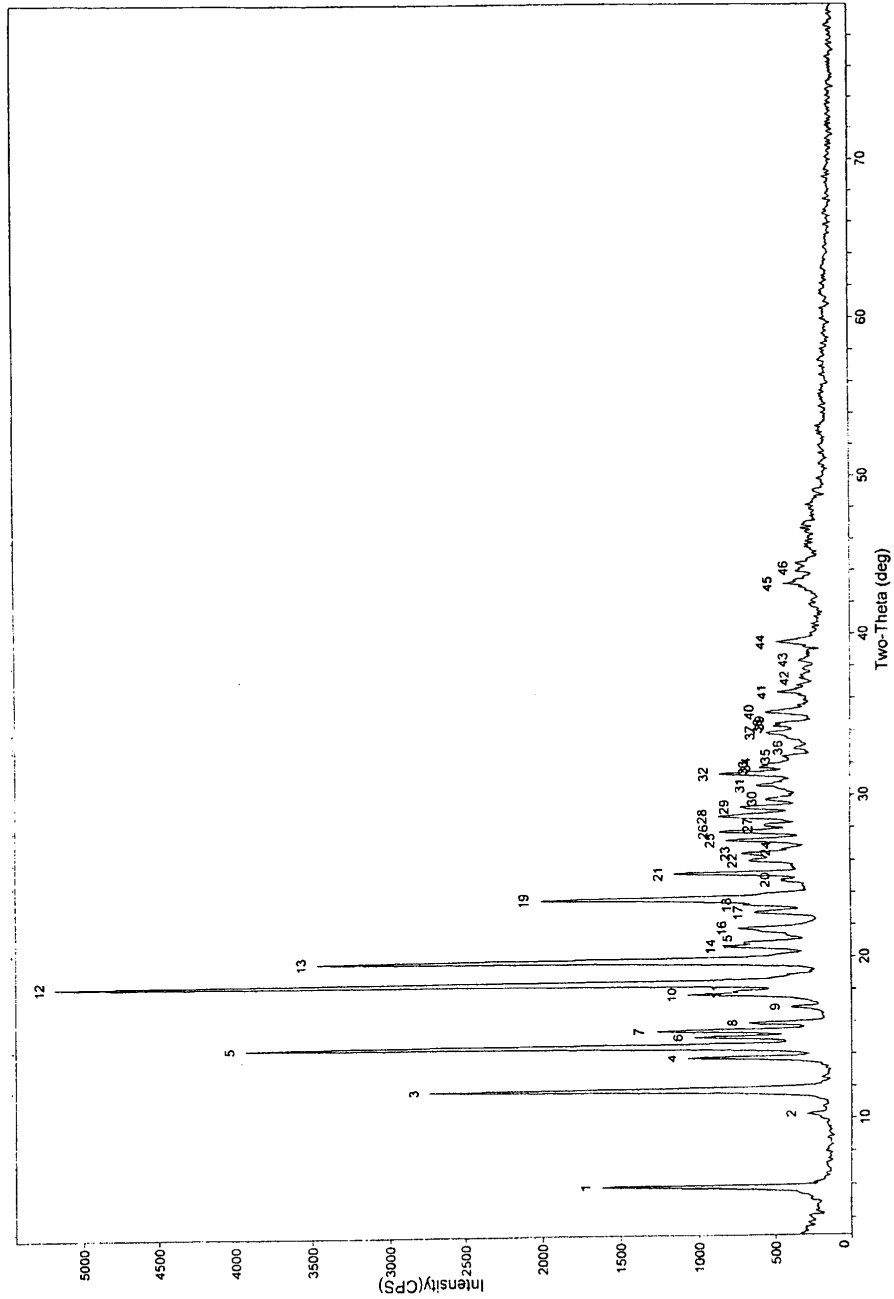
Фиг. 1

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



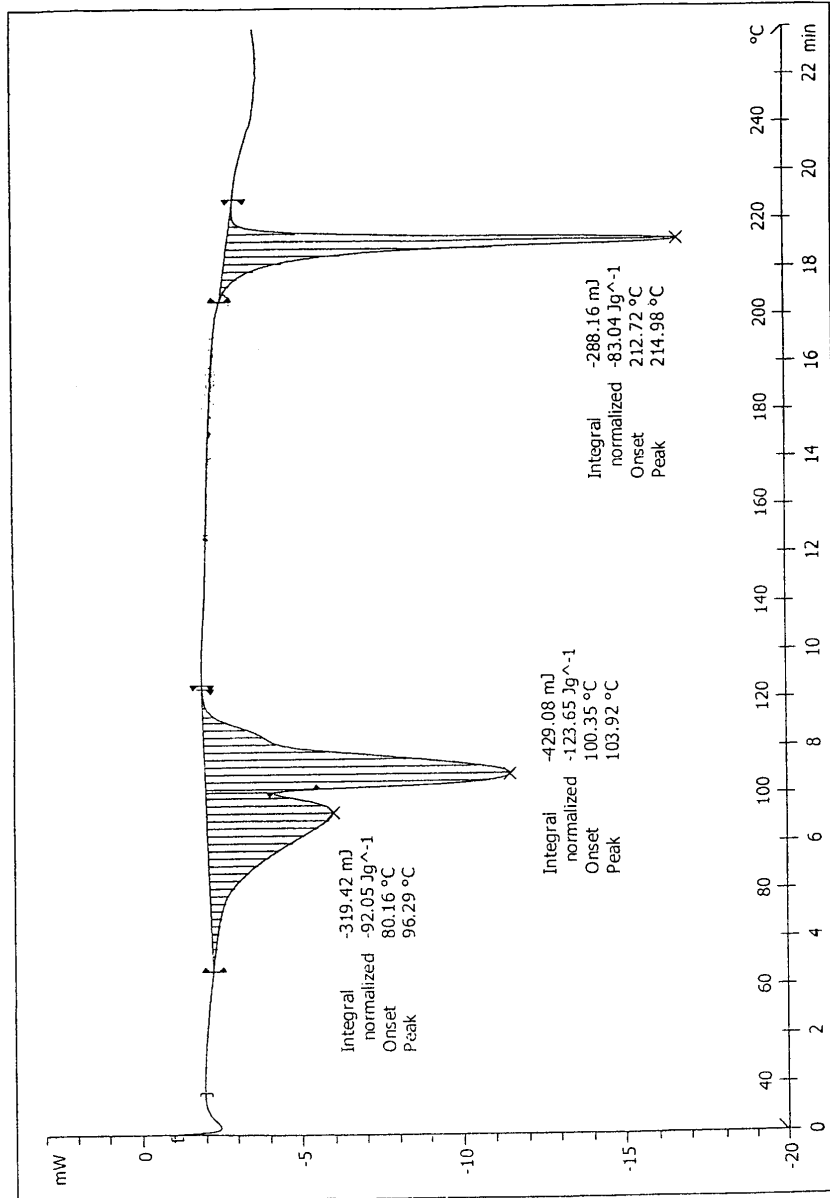
Фиг. 2

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил
4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



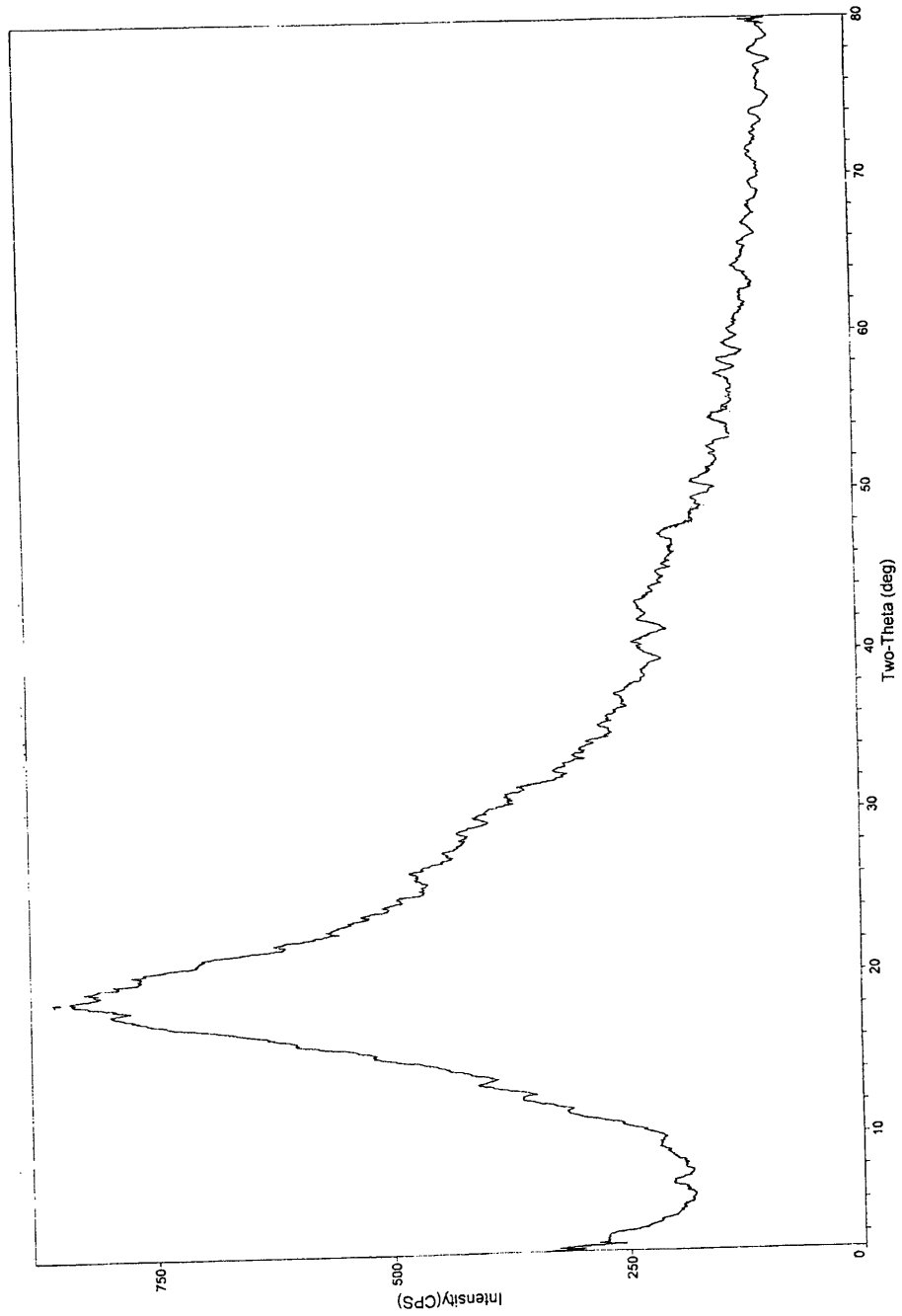
Фиг. 3

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



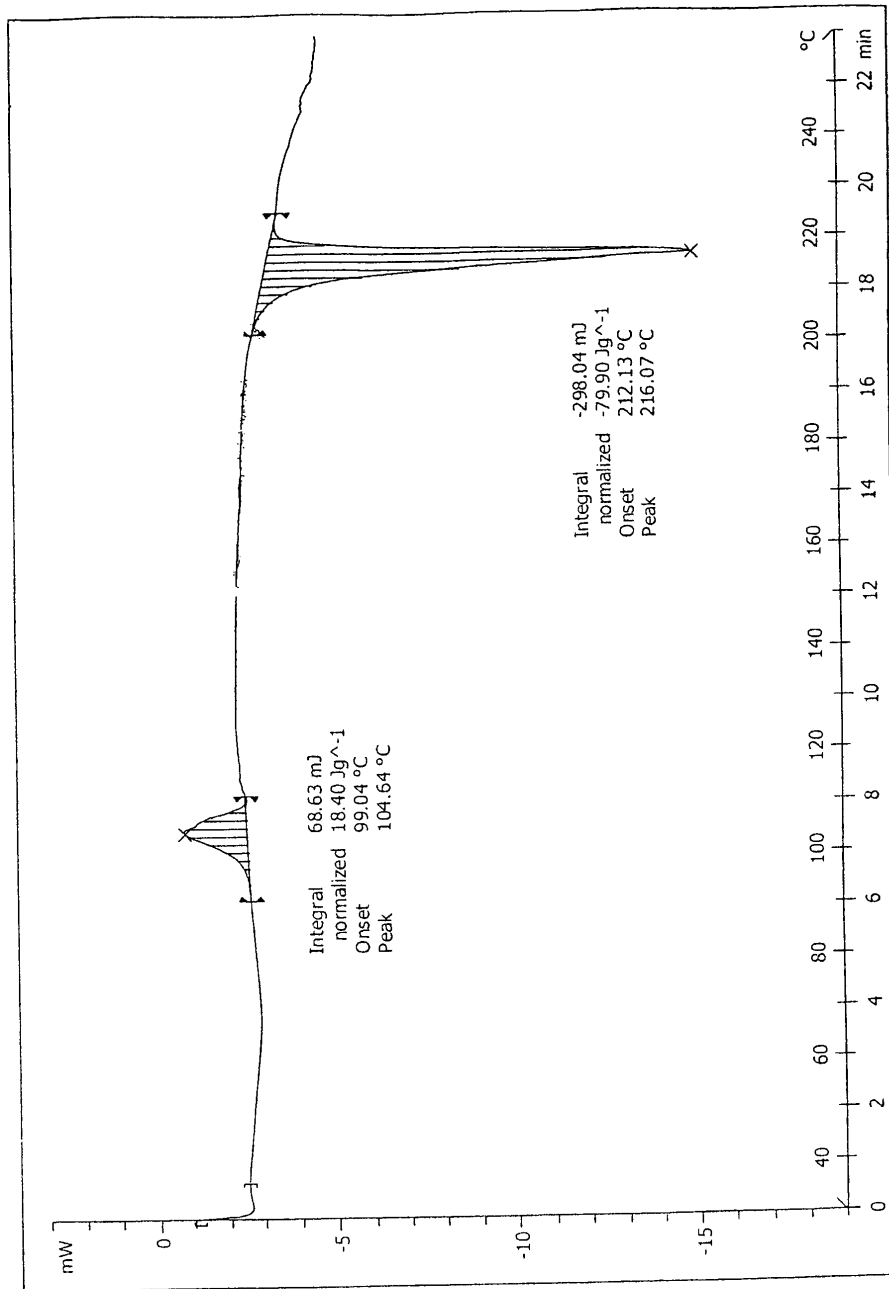
Фиг. 4

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



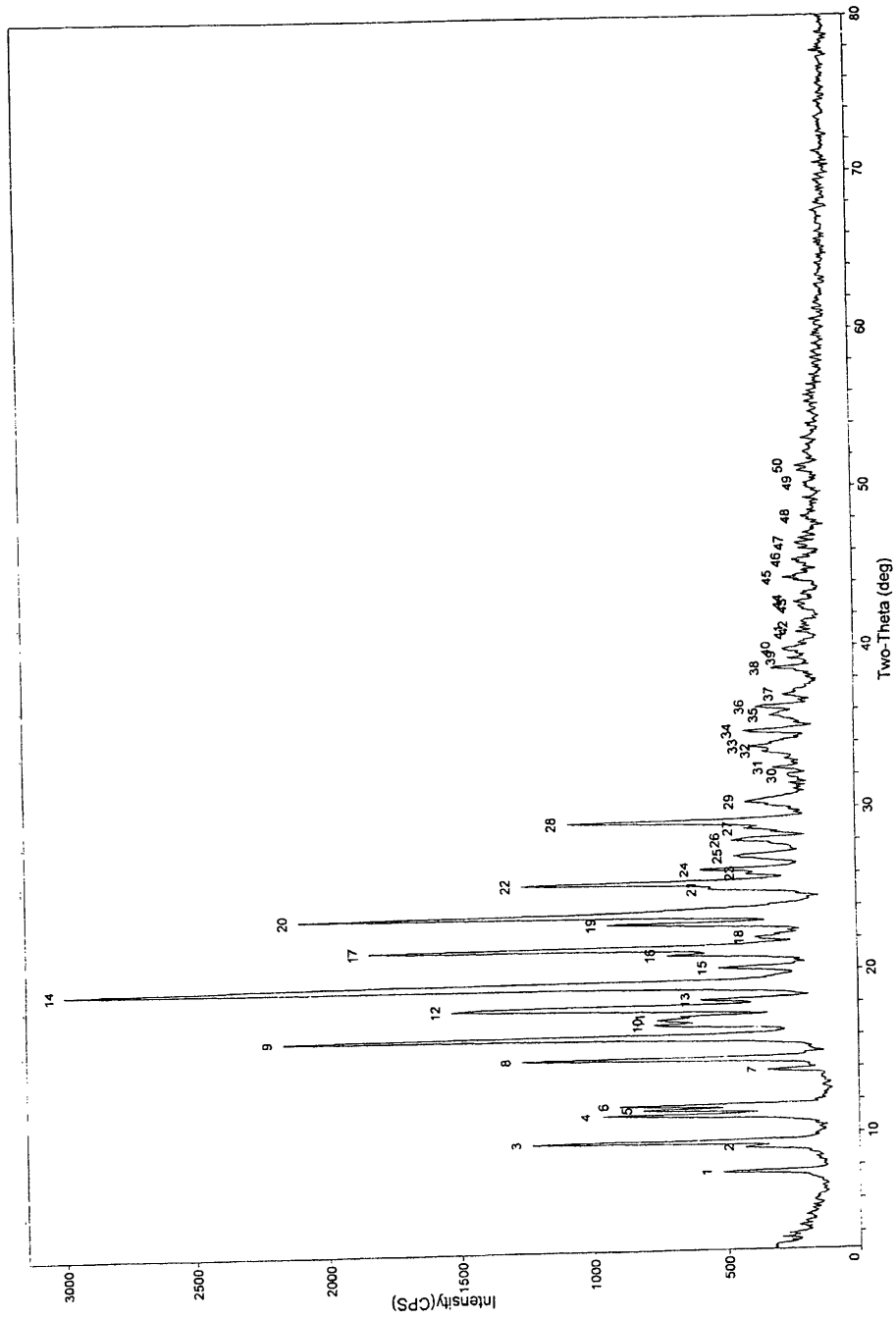
Фиг. 5

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



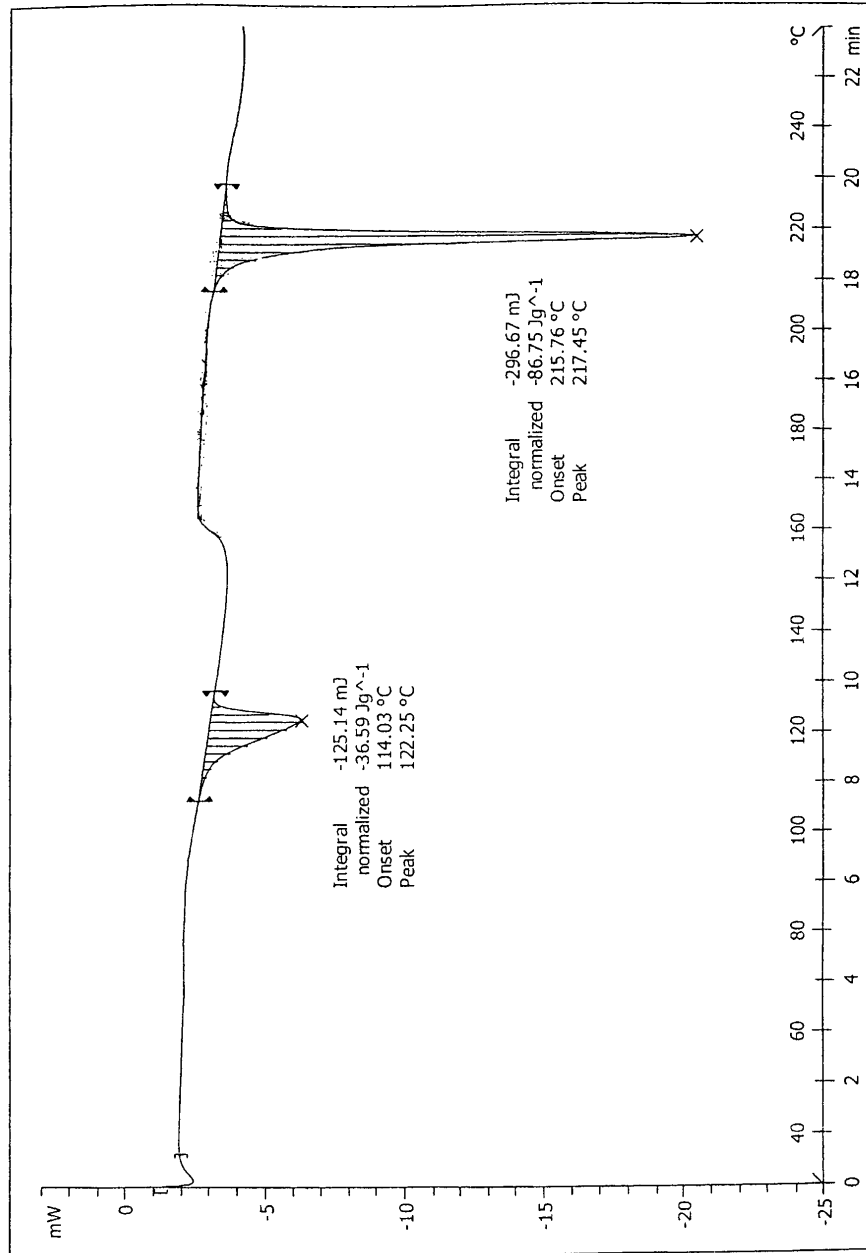
Фиг. 6

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



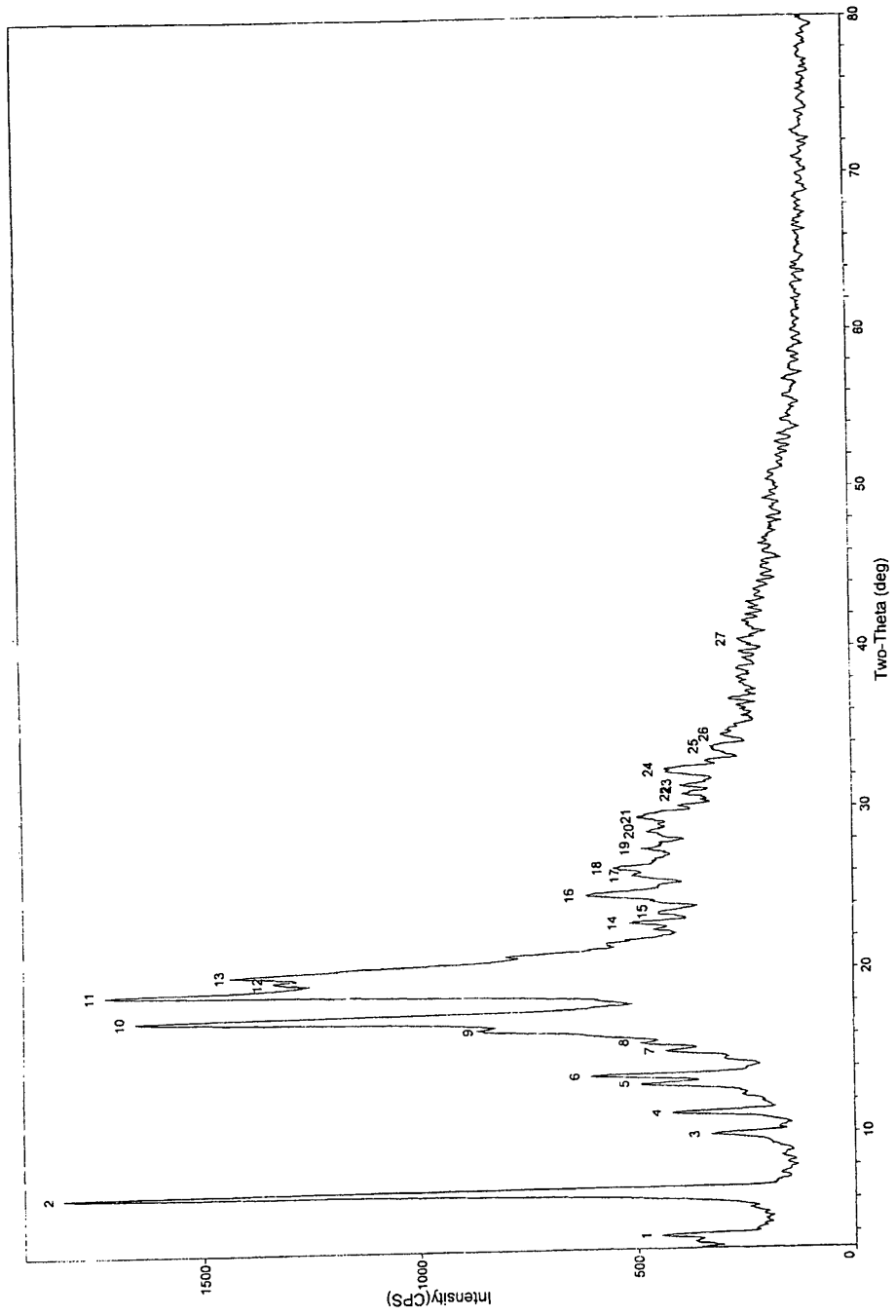
Фиг. 7

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



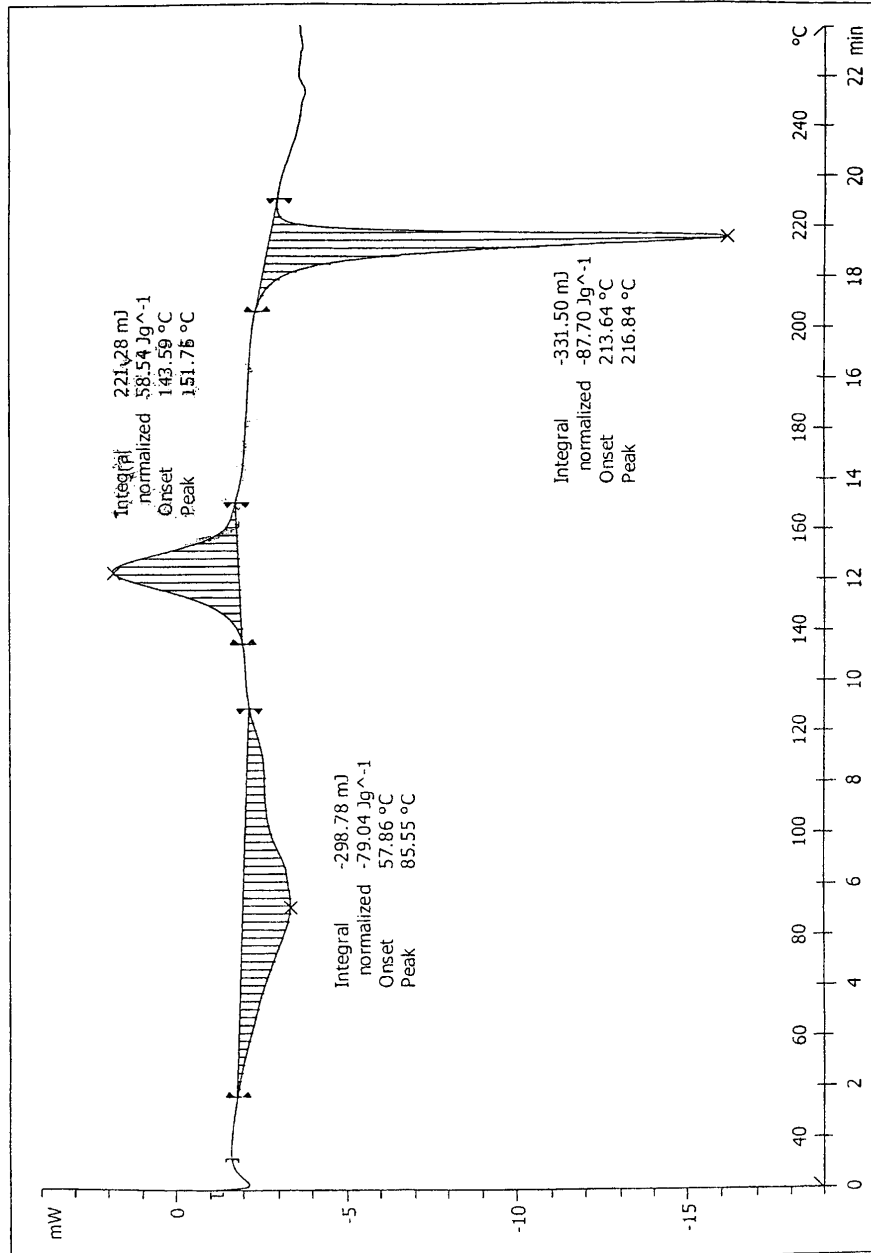
Фиг. 8

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



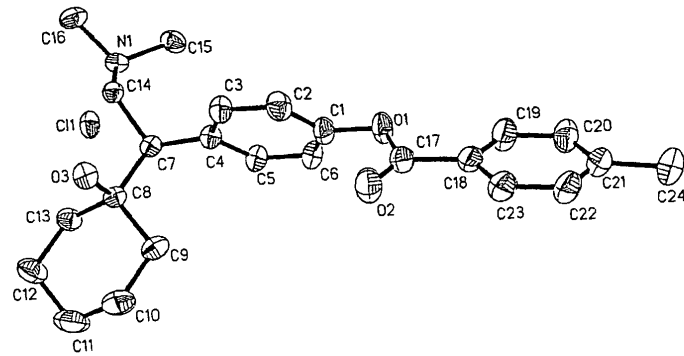
Фиг. 9

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование

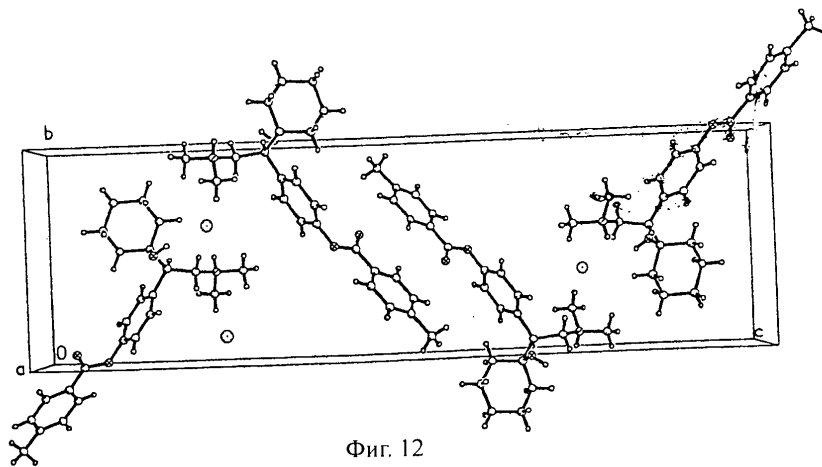


Фиг. 10

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование

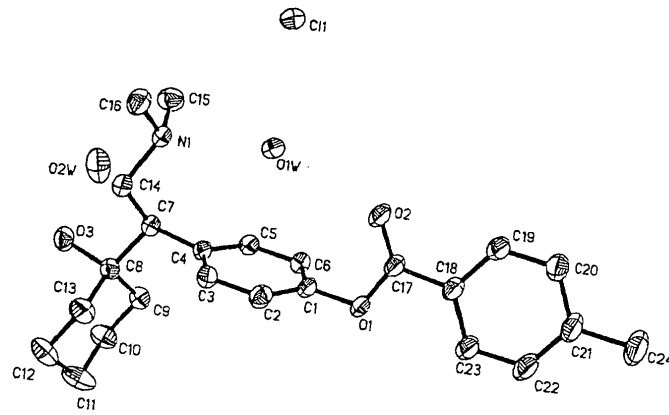


Фиг. 11

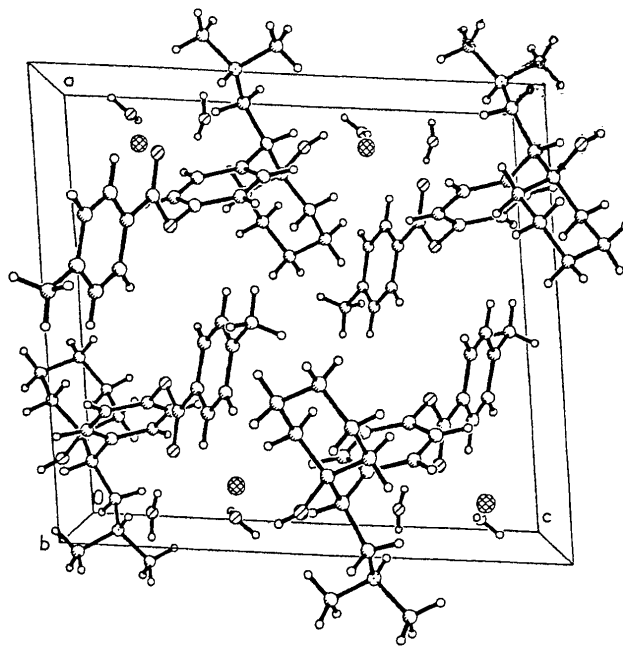


Фиг. 12

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование

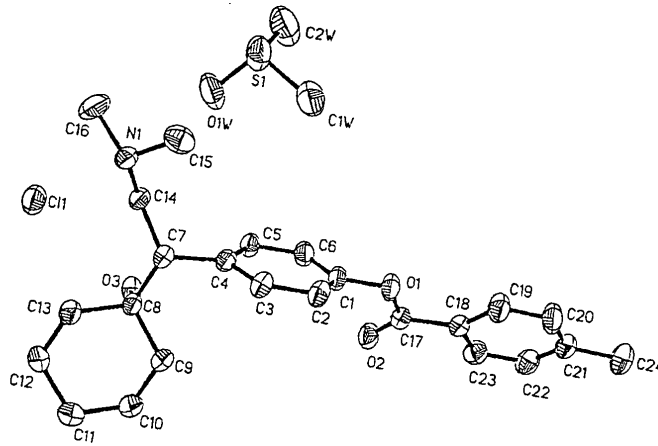


Фиг. 13

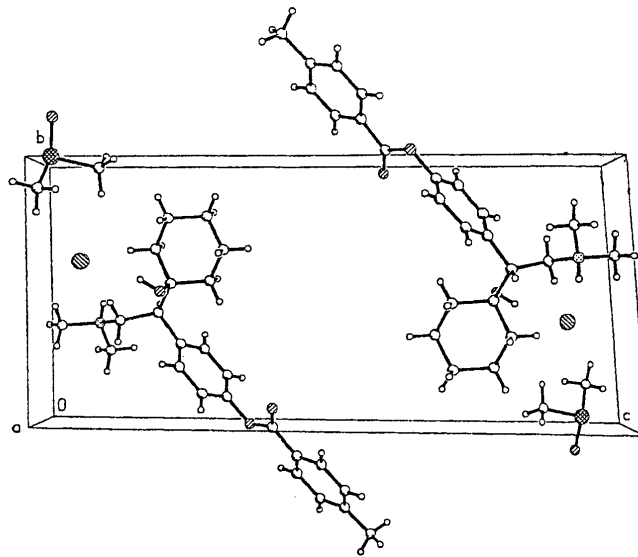


Фиг. 14

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование

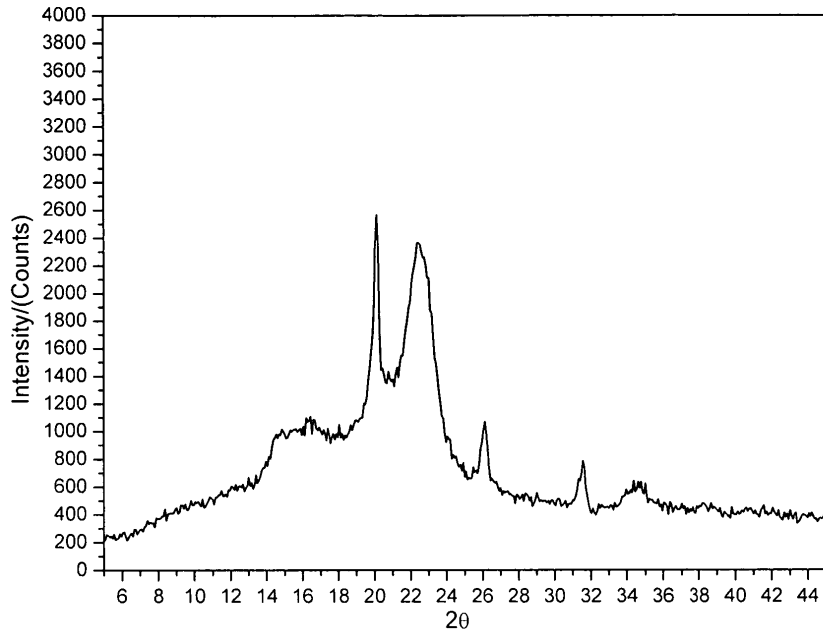


Фиг. 15

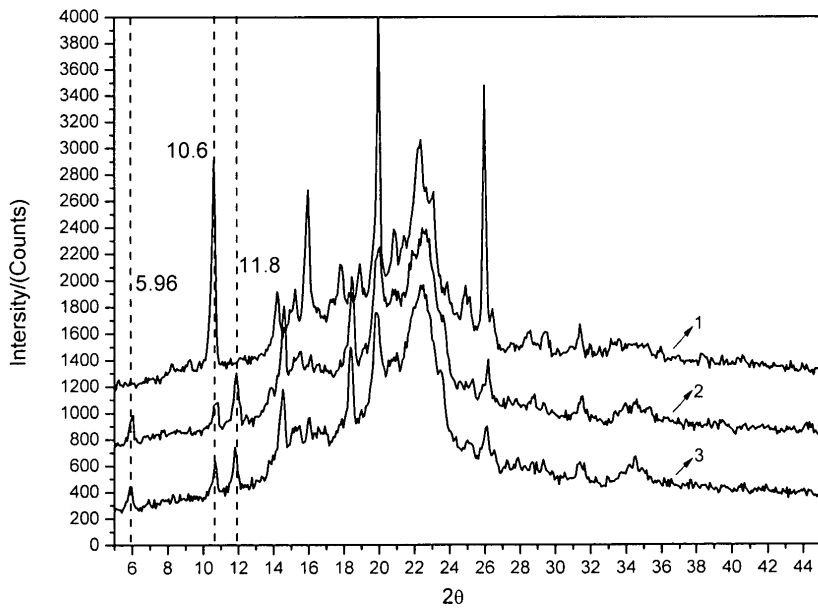


Фиг. 16

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование

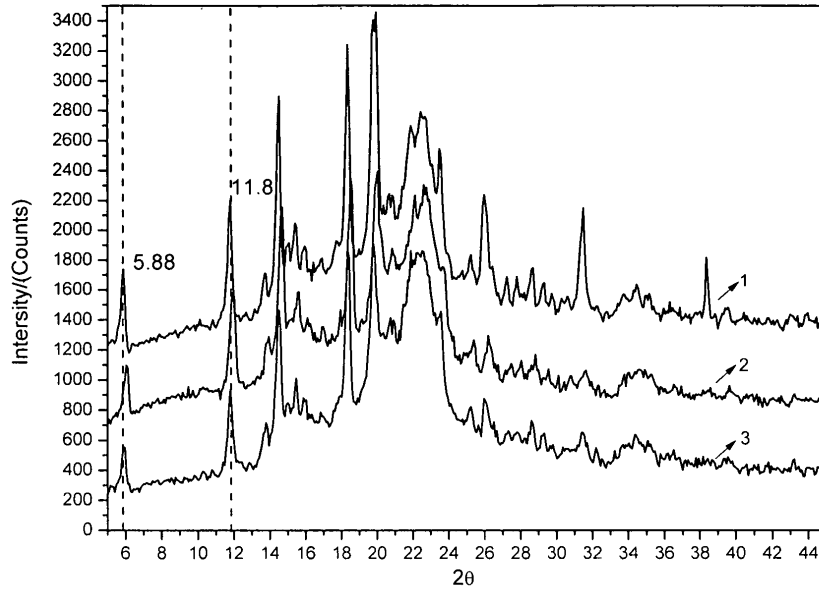


Фиг. 17

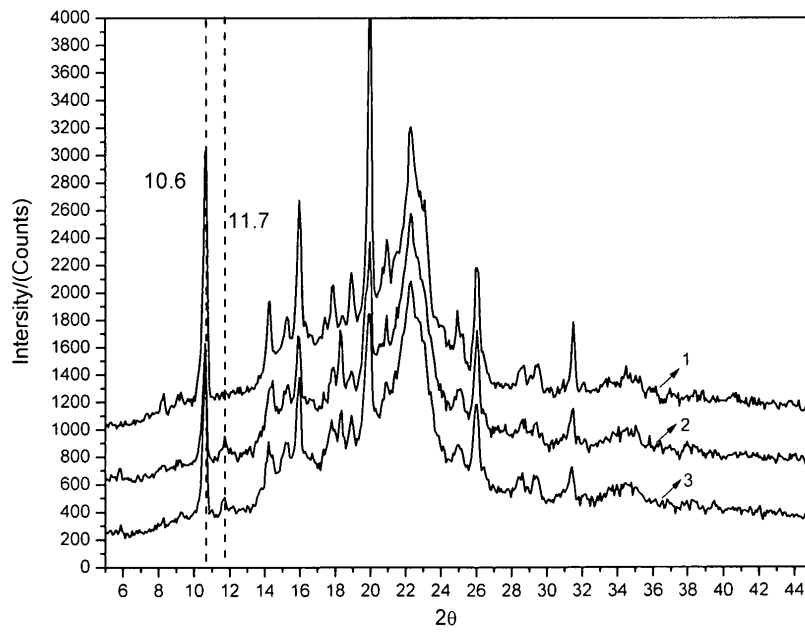


Фиг. 18

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование

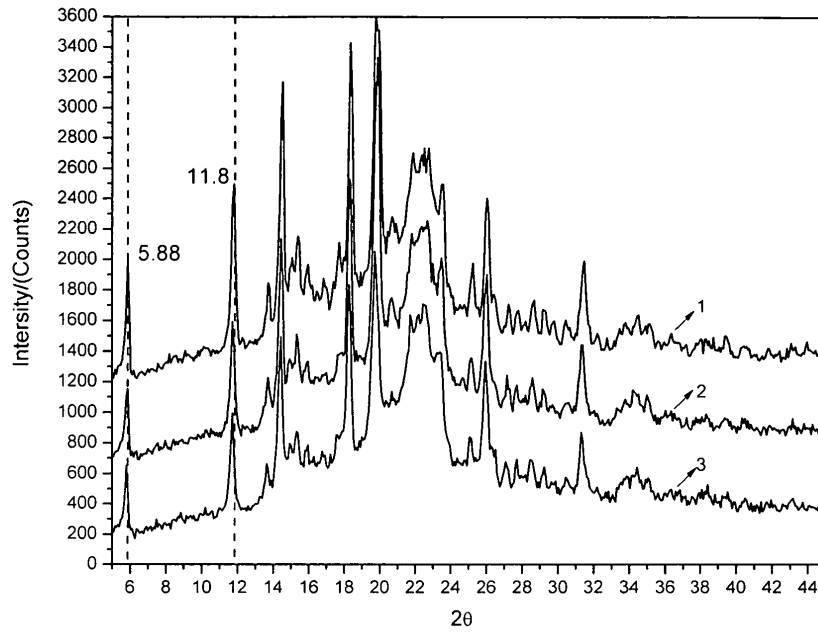


Фиг. 19

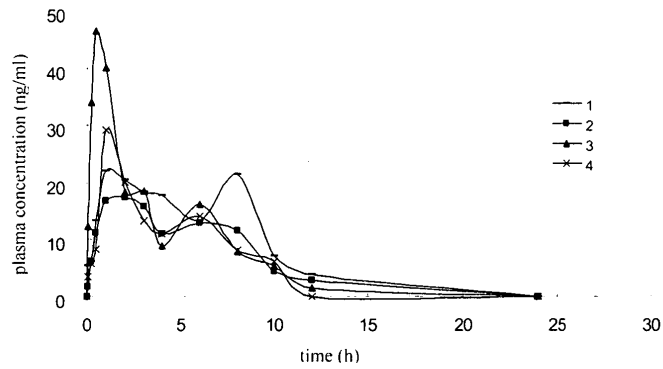


Фиг. 20

Полиморфы 4-[2-диметиламино-1-(1-гидроксициклогексил) этил] фенил 4-метилбензоата гидрохлорида, способы их получения и использование



Фиг. 21



Фиг. 22