



MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3523310 (13) T2

(51) Int. Cl: *C07D 513/10* (2006.01.01)
A61K 31/425 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2019 0908</p> <p>(22) Data de depozit: 2017.10.05</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17788131.5, 2017.10.05</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3523310, 2019.08.14</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 16192494</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.10.05</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: EP</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2022, 2022.10.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 20/2022, 2022.05.18</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2019, 2019.09.30</p>
<p>(71) Solicitant: NSC THERAPEUTICS GMBH, AT</p> <p>(72) Inventatori: FISHER Abraham, IL; BAR-NER Nira, IL; WINDISCH Manfred, AT</p> <p>(73) Titular: NSC THERAPEUTICS GMBH, AT</p> <p>(74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin</p>	

(54) Poliforme cristaline ale unui agonist al receptorului muscarinic al acetilcolinei

(57) Rezumat:

1

Sunt furnizate forme cristaline noi ale unui compus spiro care acționează ca un agonist muscarinic al receptorului de acetilcolină. În special, sunt descrise forme polimorfe cristaline izolate de (S)-2-etil-8-metil-1-tia-4,8-diazaspiro[4,5]decan-3-onă care au proprietăți favorabile în fabricarea farmaceutică. De asemenea, sunt furnizate metode de preparare a polimorfilor cristalini

2

menționați și de transformare a acestora unul în altul, precum și metode de preparare a medicamentelor care le conțin, care sunt adecvate pentru utilizare în tratamentul bolilor și tulburărilor care răspund la modularea receptorului muscarinic al acetilcolinei.

Revendicări: 16

Figuri: 16

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

(54) Crystalline polymorphs of a muscarinic acetylcholine receptor agonist**(57) Abstract:**

1
Provided are novel crystalline forms of a spiro-compound which acts as a muscarinic acetylcholine receptor agonist. In particular, isolated crystalline polymorphs of (S)-2-ethyl-8-methyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4.5]decane-3-one are described which have favorable properties in pharmaceutical manufacture. Also provided are methods to prepare said crystalline

2
polymorphs, and to convert them into each other as well as methods for preparing medicaments containing the same which are suitable for use in the treatment of diseases and disorders that respond to modulation of the muscarinic acetylcholine receptor.

Claims: 16

Fig.: 16

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5 Prezența invenție se referă la o formă polimorfă cristalină ale unui compus spiro, la compoziții farmaceutice care conțin polimorfele și la utilizarea lor în tratarea bolilor mediate de acetilcolină.

BAZA INVENȚIEI

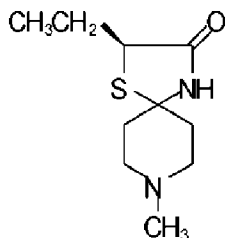
10 Degenerarea neuronilor colinergici și hipofuncția colinergică sunt patologii asociate cu boala Alzheimer (AD). Receptorii muscarinici de acetilcolină (mAChR) mediază Aneurotransmisia indusă de acetilcolină și au fost identificate cinci subtipuri de mAChR (M1-M5). Dintre acestea, receptorul M1 este larg exprimat în sistemul nervos central (SNC) și a fost implicat în multe funcții fiziologice și patologice ale creierului. În plus, se presupune că receptorul M1 este o țintă terapeutică importantă pentru AD și alte câteva boli neurodegenerative; vezi, *de ex.*, Jiang et al., Neurosci. Bull. 30 (2014), 295-307. Xanomelina, un agonist muscarinic ortosteric cu selectivitate modestă pentru M1 și M4, a fost unul dintre primii compuși care au prezentat îmbunătățiri ale tulburărilor de comportament la pacienții cu AD și eficiență la schizofrenici. Între timp, se încearcă dezvoltarea altor compuși care prezintă o selectivitate îmbunătățită pentru receptorul M1; vezi, *de ex.*, Melancon et al., Drug Discovery Today 18 (2013), 1185-1199. Cu toate acestea, în toate studiile clinice, xanomelina și alți agonști muscarinici înrudiți au prezentat o marjă de siguranță inacceptabilă în ceea ce privește evenimentele adverse colinergice, inclusiv greață, dureri gastrointestinale, diaree, diaforeză (transpirație excesivă), hipersalivație (salivație excesivă), sincopă și bradicardie.

25 Este așadar încă nevoie de compuși care să fie capabili să moduleze selectiv activitatea receptorului M1, să nu aibă efecte adverse observate din stimularea altor receptori muscarinici, care să fie siguri și tolerabili la oameni și care să poată fi supuși proceselor de fabricare a medicamentelor care respectă reglementările curente privind bunele practici de fabricație (cGMP).

Această problemă este soluționată prin prezența invenție conform aplicărilor caracterizate în revendicări și descrise mai jos.

REZUMATUL PREZENTEI INVENȚII

30 Prezența invenție se referă în general la forme cristaline noi ale (S)-2-etil-8-metil-1-tia-4,8-diazaspiro[4.5]decan-3-onei (compus A)

**Compus A**

35 unde forma polimorfa este selectată din grupul constând din:

- *Forma I* reprezentând un monohidrat al compusului A care prezintă un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu tiparul indicat în Fig. 1; curbe de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) în mare măsură identice cu curbele indicate în Fig. 3A și 3B; un spectru CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă în mare măsură identic cu spectrele indicate în Fig. 9B; și un spectru ATR FT-IR în mare măsură identic cu spectrele indicate în Fig. 10A;

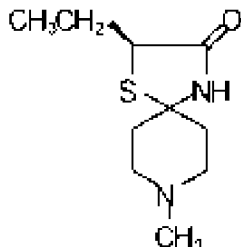
- *Forma II* reprezentând o formă anhidră a compusului A care prezintă un tipar XRPD în mare măsură identic cu tiparul indicat în Fig. 6A și 6B; curbe de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) în mare măsură identice cu curbele indicate în Fig. 7A și 7B; o curbă a analizei termogravimetrice (TGA) în mare măsură identică cu curba indicată în Fig. 8A și 8B; un spectru CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă în mare măsură identic cu spectrele indicate în Fig. 9A; și un spectru ATR FT-IR în mare măsură identic cu spectrele indicate în Fig. 10A și 10B; și

- *Forma III* reprezentând un monohidrat al compusului A care prezintă un tipar XRPD în mare măsură identic cu tiparul indicat în Fig. 2; curbe DSC în mare măsură identice cu curbele indicate în

Fig. 4A și 4B; o curbă TGA în mare măsură identică cu curba indicată în Fig. 5; și un spectru CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă în mare măsură identic cu spectrele indicate în Fig. 9C.

Formele polimorfe cristaline sunt utile într-o varietate de aplicări farmaceutice, de ex. pentru stimularea receptorului muscarinic M1. Prezenta invenție este ilustrată în Figurile 1 până la 16 și se referă la aspecte individuale, în special ilustrate în exemple, care reprezintă caracteristicile esențiale ale formelor polimorfe cristaline ale compusului A din prezenta invenție.

Compusul A [(S)-2-etil-8-metil-1-tia-4,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona] este cunoscut ca un agonist al receptorului muscarinic M1 selectiv și a fost descris în brevetele U.S. 7,439,251 și 7,049,321 și în cererea internațională corespunzătoare WO03/092580 ca "AF267B", având următoarea structură chimică:



S-a arătat că AF267B crește αAPP , scade nivelurile A β și hiperfosforilarea tau și blochează neurotoxicitatea indusă de A β in vitro prin modularea mediată de receptor M1 a kinazelor (de ex. PKC, MAPK și GSK3 β); vezi, de ex., Fisher, Curr. Alzheimer Res. 4 (2007), 577-580 și Fisher, J. Neurochem. 120 (2012), 22-33. S-a descoperit că AF267B îmbunătățește memoria spațială la șoarecii 3xTg-AD și a fost asociat cu patologii A β și tau reduse în hipocamp și cortex [Caccamo et al., Neuron. 49 (2006), 671-682]. Anterior, compusul A (AF267B) preparat ca un medicament numit NGX-267 a fost în studii clinice faza II pentru tratamentul xerostomiei și, de asemenea, în studii clinice faza I pentru tratamentul bolii Alzheimer și deficitelor cognitive în schizofrenie. În acest context, procesul efectiv de fabricare a AF267B/NGX-267 utilizat în studiile clinice nu a fost dezvăluit, dar părea să fie diferit de procesul la scară de laborator descris în exemplele din cererea internațională WO03/092580. Cu toate acestea, în ciuda rezultatelor încurajatoare din studiile clinice din 2009, toate cercetările clinice privind acest medicament candidat au fost întrerupte și nu au fost reluate.

Experimentele efectuate în conformitate cu prezenta invenție au dezvăluit acum în mod surprinzător că s-a descoperit existența a trei polimorfe cristaline distincte ale compusului A, două dintr-un monohidrat al compusului A denumite aici *Forma I* și *Forma III*, și un compus A anhidru denumit aici *Forma II*. Cele trei forme cristaline pot fi numite polimorfe. Cele trei polimorfe nu sunt în formă de sare. *Forma II* anhidră și *Forma III* monohidrat ale compusului A s-au dovedit a avea activitate în mare măsură similară cu cea descrisă pentru NGX-267 ("AF267B"). Deoarece utilizarea prevăzută a acestui compus este ca medicament terapeutic activ, cele mai stabile forme acceptabile farmaceutic ale monohidratului compusului A vor fi de mare interes.

Se prevăd așadar forme cristaline noi, în special *Forma II* anhidră și *Forma III* monohidrat a compusului A [(S)-2-etil-8-metil-1-tia-4,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona], având proprietăți favorabile în prepararea farmaceutică. Se prevăd de asemenea metode de preparare a formelor noi respective și de conversie a *Formei II* în *Forma I* sau *Forma III* cristaline și a *Formei I* sau *Formei III* în *Forma II*, precum și metode de preparare a medicamentelor care conțin aceste forme cristaline noi, adecvate pentru utilizare în tratarea bolilor și tulburărilor care răspund la modularea receptorului muscarinic M1.

Într-o aplicare, invenția cuprinde forme polimorfe cristaline ale compusului A care prezintă un anumit tipar de difracție pe pulberi. Într-o aplicare, formele polimorfe cristaline sunt în mare măsură lipsite de solvați. Într-o aplicare preferată, aceste forme polimorfe cristaline sunt în mare măsură lipsite de apă, adică sunt în mare măsură anhidre. Într-o altă aplicare, formele polimorfe cristaline conțin solvați. Într-o aplicare preferată, formele polimorfe cristaline conțin cantități fixe de apă.

Într-o aplicare, invenția include metode de producere a formelor polimorfe cristaline ale compusului A care nu conțin solvați; într-o aplicare preferată, formele polimorfe cristaline sunt lipsite de apă (anhidre).

Într-o aplicare, prezenta invenție prevede o formă polimorfă cristalină (*Forma II*) a compusului A lipsită de solvent și lipsită de apă, caracterizată prin următoarele date ale razelor X pentru un singur cristal: P2(1) a=8.1416(13), ($\alpha=90^\circ$), b=7.9811(12) ($\beta=90.761(2)^\circ$), c=17.878(3), ($\gamma=90^\circ$), Å, T=173(1)K. Într-o aplicare a invenției, forma cristalină se caracterizează de asemenea prin

datele următoare: volum=1161.6 (3) Å³, Z=4, F(000)=464, densitate calculată, D_c=1.226 Mg/m³, coeficient de absorbție, μ=0.251 mm⁻¹.

Într-o altă aplicare, metoda din prezenta invenție produce forme polimorfe cristaline ale compusului A care conțin solvați; mai preferabil, aceste forme polimorfe cristaline conțin apă. Într-o altă aplicare, formele polimorfe cristaline sunt monohidrați ai compusului A.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție include metode de conversie între ele a diferitelor polimorfe cristaline din prezenta invenție; mai preferabil metoda transformă polimorfele cristaline anhidre și monohidrat din prezenta invenție unele în altele.

Mai specific, așa cum s-a menționat mai sus, prezenta invenție prevede trei forme polimorfe cristaline ale compusului A: o formă polimorfă cristalină nouă a compusului A anhidru, care va fi denumită în prezenta *Forma II*; și două forme polimorfe cristaline ale compusului A care conțin o moleculă de apă pentru fiecare moleculă de compus A (*Forma I* și *Forma III*).

În plus, prezenta invenție include diferite metode de preparare a *Formelor I, II și III* cristaline ale compusului A.

Într-un alt set de aplicări, prezenta invenție include metode și compoziții pentru prepararea și administrarea compozițiilor farmaceutice care tratează la un mamifer boli sau afecțiuni care răspund la stimularea receptorului muscarinic M1; metodele cuprind administrarea la un subiect care necesită tratament a unei cantități dintr-un compus sau un amestec de compuși cuprinzând forme polimorfe cristaline ale compusului A (și/sau săruri acceptabile farmaceutice ale acestora) și un vehicul, solvent sau excipient acceptabil farmaceutic, eficient pentru a stimula receptorul muscarinic M1. Într-o aplicare preferată, formele polimorfe cristaline sunt în mare măsură lipsite de apă. Într-o aplicare mai preferată, forma cristalină este *Forma II* a compusului A. Într-o altă aplicare preferată, formele polimorfe cristaline conțin o moleculă de apă pentru fiecare moleculă de compus A și reprezintă *Forma III*.

O altă aplicare cuprinde compoziții farmaceutice cuprinzând forme polimorfe cristaline ale compusului A divulgate în prezenta, de ex. forme polimorfe cristaline care prezintă un tipar de difracție pe pulberi a razelor X cuprinzând cel puțin un vârf la un unghi de difracție 2θ selectat din grupul constând din 9.9°, 10.8° și 11.8° ± 0.2, și un vehicul, solvent sau excipient acceptabil farmaceutic.

Într-o aplicare a prezentei invenții, compozițiile farmaceutice avute în vedere în prezenta mai conțin forme suplimentare ale compusului A într-o formă cristalină, de solvat sau amorfă. Într-o aplicare specifică, forma suplimentară a compusului A este o formă monohidrat. Într-o altă aplicare specifică, compozițiile farmaceutice conțin cel puțin 70% din greutate forma polimorfă cristalină menționată, pe baza greutății totale a compusului A în compoziție, de preferință 80%, 90%, 95% sau 99% din greutate forma polimorfă cristalină respectivă.

Aplicările prezentei invenții se caracterizează prin aspectele de mai jos și vor fi descrise mai detaliat cu ajutorul figurilor însoțitoare și al exemplurilor.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Fig. 1: Fig. 1 indică tiparele de difracție pe pulberi a razelor X pentru *Forma I* cristalină a compusului A cristalizată din acetat de etil (A); și evaporarea lentă din apă (B).

Fig. 2: Fig. 2 prezintă tiparele de difracție pe pulberi a razelor X pentru o formă polimorfă cristalină monohidrat a compusului A (*Forma III*).

Fig. 3: Fig. 3 prezintă curbele de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) pentru o formă polimorfă cristalină monohidrat a compusului A (*Forma I*): cristalizată din acetat de etil (A); și evaporarea lentă din apă (B). DSC indică două vârfuri endotermice, unul la circa 107°C și celălalt la circa 136.17°C.

Fig. 4: Fig. 4 prezintă curbele de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) pentru o formă polimorfă cristalină monohidrat a compusului A (*Forma III*); A) dintr-o resuspensie în apă. DSC indică două vârfuri endotermice, unul la circa 77.10°C și celălalt la circa 134.87°C; B) ingredientul farmaceutic activ cGMP (API), preparat prin cristalizare din acetonă și 1.3 echivalent de apă. DSC indică două vârfuri endotermice, unul la circa 61.18°C și celălalt la circa 133.75°C.

Fig. 5: Fig. 5 prezintă rezultatul analizei termogravimetrice (TGA) pentru o formă polimorfă cristalină monohidrat a compusului A (*Forma III*; API). TGA indică o pierdere în greutate de 7.8% la încălzire la o temperatură de până la circa 110°C. Umiditatea prin analiza Karl Fischer este 7.7%, așa cum s-a estimat dintr-un monohidrat stoichiometric.

Fig. 6: Fig. 6 prezintă tiparul de difracție pe pulberi a razelor X pentru *Forma II* cristalină anhidră a compusului A: A) re-cristalizată din acetonă; B) API cGMP.

Fig. 7: Fig. 7 prezintă curbele DSC pentru *Forma II* cristalină anhidră a compusului A: A) re-cristalizată din acetonă; B) API cGMP. DSC pentru A) și B) indică doar un vârf endotermic la circa 135.35°C, respectiv 134.29°C.

Fig. 8: Fig. 8 prezintă rezultatul TGA pentru *Forma II* cristalină anhidră a compusului A. A) re-cristalizată din acetonă (TGA nu a indicat pierdere în greutate semnificativă până înainte de 110°C); B) API (TGA a indicat pierdere în greutate de 0.73% la 115°C).

Fig. 9: Fig. 9 este un spectru CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă reprezentativ pentru formele cristaline I și II ale compusului A. *Forma III* are un spectru CP/MAS ^{13}C RMN identic cu *Forma I*.

Fig. 10: A) Spectre ATR FT-IR reprezentative ale *Formei I* cristaline (cristalizată din acetat de etil) și *Formei II* (cristalizată din dioxan) ale compusului A. S-a observat diferență recognoscibilă a unor vârfuri de absorbție. Regiunea 1340-1390 cm^{-1} a spectrului diferențiază fiecare formă și poate fi utilizată pentru identificarea polimorfelor. Pentru *Forma I* cristalină - formele și intensitățile relative ale vârfurilor de absorbție la 1352, 1369 și 1387 cm^{-1} pot fi utilizate în scop de diagnostic. Pentru *Forma II* cristalină - formele și intensitățile relative ale vârfurilor de absorbție la 1340-1362 cm^{-1} pot fi utilizate în scop de diagnostic. B) API cGMP *Forma II* cristalină.

Fig. 11: Fig. 11 prezintă structura monocristalină a cristalului anhidru al compusului A (*Forma II*, cristalizată din acetonitril), indicând două molecule conformațional diferite ale unității asimetrice și configurația în celula unitară.

Fig. 12: Fig. 12 prezintă trei tipare de difracție pe pulberi a razelor X pentru compusul A: A) simulat folosind XPREP al unei *Forme II* monocristaline (Fig 11); B) tiparul XRPD experimental al materialului cristalin al *Formei II* (API cGMP).

Fig. 13: Fig. 13 prezintă trei tipare de difracție pe pulberi a razelor X pentru compusul A: tipare XRPD experimentale ale materialului cristalin al *Formei I* (cristalizată din acetat de etil); *Forma II* (API cGMP); *Forma III* (API cGMP); și simulat folosind XPREP al unei forme monocristaline așa cum se indică în US 7,439,251 B2.

Fig. 14: Fig. 14 prezintă structura monocristalină a compusului A cu o moleculă de apă cristalizată din acetat de etil (*Forma I*).

Fig. 15: Fig. 15 prezintă transformarea la 95% RH a *Formei II* în *Forma III*. A) CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă. Cristalul anhidru al compusului A (A) uscat; și (B) după depozitare o săptămână la temperatura camerei la 95% RH. B) Cristalul anhidru al compusului A a fost convertit complet în cristal monohidrat pur, *Forma III*, așa cum se indică prin CP/MAS ^{13}C - RMN în stare solidă, DSC și TGA.

Fig. 16: Fig. 16 reprezintă CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă a transformării *Formei III* cristaline a compusului A în *Forma II* în funcție de timp la 90°C. Săgețile indică vârfurile de diagnostic ale *Formei II* cristaline.

Definiții

În cadrul prezentei descrieri și al revendicărilor, termenii definiți pe măsură ce sunt introduși își păstrează definițiile în descriere și revendicării. În plus, următoarele definiții se aplică pe parcursul prezentei descrieri și al revendicărilor.

Termenii "formă cristalină" și "polimorfă" se referă la un anumit compus chimic într-o anumită stare cristalină, indiferent dacă acel compus chimic este sau nu solvatat. Astfel, de exemplu, se spune că un compus chimic dovedit că se cristalizează în două forme nesolvatate diferite și o formă solvatată se cristalizează în trei forme polimorfe cristaline sau polimorfe diferite. În plus, "polimorfă" înseamnă o formă cristalină a unei substanțe care este diferită de o altă formă cristalină, dar care au în comun aceeași formulă chimică.

În ceea ce privește "puritatea polimorfelor", de preferință, *Formele I-III* polimorfe cristaline ale compusului A sunt în mare măsură lipsite de impurități chimice (de ex., produși secundari generați în timpul preparării polimorfelor) și de alte forme cristaline polimorfice. "În mare măsură lipsite" de impurități chimice în scopul prezentei invenții înseamnă mai puțin decât sau egal cu circa 5% g/g impurități chimice, de preferință mai puțin decât sau egal cu circa 3% g/g impurități chimice, mai preferabil mai puțin decât sau egal cu circa 2% g/g impurități chimice, încă mai preferabil mai puțin decât sau egal cu circa 1% g/g impurități chimice. Termenul "purificat" sau "în formă purificată" pentru o polimorfă se referă la starea fizică a polimorfei respective după ce s-a obținut dintr-un proces sau procese de purificare descrise în prezenta sau bine cunoscute în domeniu, cu o puritate suficientă pentru a fi caracterizată prin tehnici analitice standard descrise în prezenta sau bine cunoscute în domeniu. Formele purificate ale formelor polimorfe cristaline *I-III* ale monohidratului compusului A sunt în mare măsură lipsite de impurități chimice.

Termenul "tratament sau prevenire", utilizat în legătură cu tulburările și afecțiunile indicate în prezenta, înseamnă ameliorarea sau prevenirea simptomelor și/sau efectelor asociate cu aceste tulburări sau afecțiuni. Termenul "prevenire", în sensul utilizat în prezenta, se referă la administrarea profilactică a unui medicament. Persoanele cu competențe în domeniul medical recunosc că termenul "prevenire" nu este un termen absolut. În domeniul medical, se înțelege că se referă la administrarea profilactică a unui medicament pentru a reduce în mare măsură probabilitatea

sau gravitatea unei afecțiuni și acesta este sensul intenționat în revendicări. "Pacient" include atât oameni, cât și alte animale. "Mamifer" include oameni și alte animale mamifere.

În sensul utilizat în prezenta, "acceptabil farmaceutic" se referă la materiale și compoziții care sunt tolerabile din punct de vedere fiziologic și nu produc în mod obișnuit o reacție alergică sau nedorită, cum ar fi tulburări gastrice, amețeli etc., atunci când sunt administrate unui om. În mod tipic, în sensul utilizat în prezenta, termenul "acceptabil farmaceutic" înseamnă aprobat de o agenție de reglementare a guvernului federal sau de stat sau listat în Farmacopeea S.U.A. sau altă farmacopee general recunoscută pentru utilizare la animale, în special la oameni.

Expresia "săruri acceptabile farmaceutic", în sensul utilizat în prezenta, include, nelimitativ, săruri ale grupărilor acide sau bazice care pot fi prezente în compușii utilizați în compozițiile din prezenta. Compușii incluși în compozițiile din prezenta care au natură bazică pot forma o varietate largă de săruri cu diferiți acizi anorganici și organici. Acizii care pot fi utilizați pentru a prepara săruri cu adăugare de acid acceptabile farmaceutic ale acestor compuși bazici sunt cei care formează săruri cu adăugare de acid netoxice, adică săruri care conțin anioni acceptabili farmacologic inclusiv, nelimitativ, săruri sulfurice, citrice, maleice, acetice, oxalice, clorhidrat, bromhidrat, iodhidrat, nitrat, sulfat, bisulfat, fosfat, fosfat acid, izonicotinat, acetat, lactat, salicilat, citrat, citrat acid, tartrat, oleat, tanat, pantotemat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, zaharat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat și pamoat [*i.e.*, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoat)]. Compușii incluși în compozițiile din prezenta cuprinzând o fracțiune amino pot forma săruri acceptabile farmaceutic cu diferiți aminoacizi, pe lângă acizii menționați mai sus.

În sensul utilizat în prezenta, termenul "vehicule acceptabile farmaceutic" poate fi solid sau lichid. Preparatele în formă solidă includ pulberi, tablete, pastile, capsule, cașete, supozitoare și granule dispersabile. Un vehicul solid poate fi una sau mai multe substanțe care pot acționa, de asemenea, ca solvenți, aromatizanți, lianți, conservanți, agenți de descompunere a tabletelor sau un material de încapsulare. În pulberi, vehiculul este un solid fin granulat, într-un amestec cu componenta activă fin granulat. În tablete, componenta sau componentele active sunt amestecate cu vehiculul având proprietățile de legare necesare în proporții adecvate și compactate în forma și dimensiunea dorite. Preparatele în formă lichidă includ soluții, suspensii și emulsii, de exemplu, soluții apoase sau de propilenglicol apoase. Pentru injecție parenterală, preparatele lichide pot fi realizate în soluție, în soluție apoasă de polietilenglicol. Soluțiile apoase adecvate pentru utilizare orală pot fi preparate prin dizolvarea componentei active în apă și adăugarea de coloranți, arome, stabilizatori și agenți de îngroșare adecvați, după cum se dorește. Suspensiile apoase adecvate pentru utilizare orală pot fi realizate prin dispersia componentei active fin granulate în apă cu material vâscos, cum ar fi gume naturale sau sintetice, rășini, metilceluloză, carboximetilceluloză de sodiu și alți agenți de suspensie bine cunoscuți.

În sensul utilizat în prezenta, termenul "lianți" sau "excipienți" se referă la agenți utilizați pentru a conferi calități de coeziune materialului sub formă de pulbere. Lianții sau "granulatorii", așa cum sunt uneori cunoscuți, conferă coeziune preparatului de tabletă, asigurând că tableta rămâne intactă după comprimare și îmbunătățind de asemenea calitățile de curgere liberă prin realizarea granulelor cu duritatea și dimensiunea dorite. Materialele utilizate în mod obișnuit ca lianți includ amidon; gelatină; zaharuri, cum ar fi sucroza, glucoza, dextroza, melasa și lactoza; gume naturale și sintetice, cum ar fi acacia, alginat de sodiu, extract de mușchi irlandez, gumă panwar, gumă ghatti, mucilagiu din coji de psyllium, carboximetilceluloză, metilceluloză, polivinilpirolidonă, Veegum, celuloză microcristalină, dextroză microcristalină, amiloză și arabinogalactan din scoarță de Larix. "Excipient" înseamnă o substanță în esență inertă utilizată ca solvent sau pentru a da formă sau consistență unui preparat. În general, excipienții pot fi definiți ca și constituenți ai formei farmaceutice administrate pacientului, altele decât substanța activă; vezi, de exemplu, anexa Directivei 2001/83/EC. Anumiți excipienți pot avea și rol de agenți de descompunere, adică ajută la dispersia compozițiilor farmaceutice solide la expunerea la fluidele corporale.

În sensul utilizat în prezenta, "solvenții" sunt substanțe inerte adăugate pentru a crește volumul preparatului pentru a conferi tabletei o dimensiune practică pentru comprimare. Solvenții utilizați în mod obișnuit includ fosfat de calciu, sulfat de calciu, lactoză, caolin, manitol, clorură de sodiu, amidon uscat, zahăr pudră, silice etc..

În sensul utilizat în prezenta, "circa", "aproximativ", "în mare măsură" și "semnificativ" vor fi înțeleși de către persoanele cu competențe în domeniu și vor varia într-o oarecare măsură în contextul în care sunt utilizați. Dacă există utilizări ale termenului care nu sunt clare pentru persoanele cu competențe în domeniu, dat fiind contextul în care este utilizat, "circa" și "aproximativ" vor însemna plus sau minus <10% din termenul respectiv și "în mare măsură" și "semnificativ" vor însemna plus sau minus > 10% din termenul respectiv.

Se va înțelege că, atunci când se utilizează date RMN pentru a descrie un material, vârfurile RMN pot fi raportate în termeni de valori absolute ale deplasării chimice față de un standard (de ex., tetrametilsilan), sau, alternativ, materialul poate fi descris cu privire la diferențele între valorile de deplasare chimică ale vârfurilor. Astfel, de exemplu, un material poate fi descris ca având un spectru RMN cu vârfuri la 170.0 și 130.0 ppm sau materialul poate fi descris ca având un spectru RMN cu o diferență în ppm între vârful celei mai mari valori de deplasare chimică și un alt vârf de 40.0 ppm. Această metodă de raportare din urmă este utilă pentru că nu este afectată de erorile sistemice care pot apărea în raportarea valorilor absolute ale deplasării chimice ale materialului. Se va înțelege de asemenea că, în utilizarea spectrelor RMN pentru a identifica un material, forma vârfului poate ajuta la identificarea materialului. Astfel, de exemplu, deși două forme polimorfe cristaline ale aceleiași molecule pot avea un vârf RMN la aproximativ aceeași valoare a deplasării chimice, în spectrul unuia dintre materialele vârful poate fi mult mai ascuțit sau mai înalt decât în spectrul celeilalte forme polimorfe cristaline, facilitând astfel identificarea uneia sau alteia forme polimorfe cristaline. Același lucru este valabil, *mutatis mutandis*, pentru alte metode analitice.

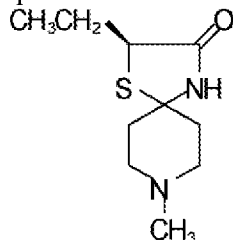
DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

Obiectul prezentei invenții și diferitele sale aspecte și aplicări, caracterizate mai sus, vor fi ilustrate acum în legătură cu următoarele figuri și exemple. Dacă nu se indică altceva, termenii folosiți se vor înțelege conform definițiilor date în prezenta.

Aplicările prezentei invenții sunt centralizate în paragrafele următoare de la [1] la [40].

Astfel, în aspectul său cel mai larg, prezenta invenție se referă la

1. La o formă polimorfă cristalină a compusului A din formula



unde polimorfa este selectată din grupul constând din *Forma I* monohidrat

(i) având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând cel puțin una din următoarele valori 2-theta (± 0.2) măsurate folosind radiația $\text{CuK}\alpha$: 8.8, 12.3, 17.5, 19.9, 21.6, 23.5, 24.5, 26.3, 28.8, 31.6, dar lipsindu-i cel puțin una din următoarele valori 2-theta 17.3, 17.9, 21.9, 24.9, 29.3, 30.8 și 33.4; vezi și Fig 1;

(ii) unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin un vârf de absorbție având o valoare selectată dintre 1352, 1369 și 1387 cm^{-1} ; și/sau

(iii) unde forma cristalină prezintă un vârf endotermic la 107.1°C (inițiere la 104.85°C) și 136.17°C (inițiere la 133.41°C) măsurat prin calorimetrie de scanare diferențială (DSC); și opțional; vezi și Fig 3;

(iv) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține cel puțin o rezonanță având una dintre următoarele valori de deplasare chimică exprimate în ppm față de TMS: 67.09, 54.08, 46.59, 40.97, 30.15 și 13.27; și/sau

(v) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține o diferență a deplasării chimice între rezonanța având cea mai mare deplasare chimică și o altă rezonanță de 107.3, 120.3, 127.8, 133.4, 144.2 sau 161.1,

Forma II anhidră

(i) care prezintă raze X pentru structura monocristalină caracterizate prin datele următoare: P2(1) $a=8.1416(13)$, ($\alpha=90^\circ$), $b=7.9811(12)$ ($\beta=90.761(2)^\circ$), $c=17.878(3)$, ($\gamma=90^\circ$), Å, $T=173(1)\text{K}$; vezi și Fig. 11;

(ii) având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând cel puțin una din următoarele valori 2-theta (± 0.2) măsurate folosind radiația $\text{CuK}\alpha$: 9.9, 10.8, 11.8, 11.9, 14.8, 16.2, 18.2, 18.5, 19.8, 21.3, 22.4, 23.9, 29.2, 29.7 și 33.1; vezi și Tabelul 1;

(iii) unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin un vârf de absorbție având o valoare selectată dintre 1906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951 și 3006-3012 cm^{-1} ;

(iv) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține cel puțin o rezonanță având una dintre următoarele valori de deplasare chimică exprimate în ppm față de TMS: 175.0; 65.3, 64.0; 45.8, 45.0; 49.3, 43.6, 39.5; 38.8; 28.9, 26.0; 15.4, 14.8; vezi și Tabelul 5;

(v) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține o diferență a deplasării chimice între rezonanța având cea mai mare deplasare chimică și o altă rezonanță de 109.7 sau 111; 129.2 sau 130.0; 122.7; 125.7; 131.4; 135.5; 136.2; 146.1 sau 149.0; și 159.6 sau 160.2; și/sau

(vi) unde forma cristalină are un vârf endotermic cu o inițiere la 134.2°C și vârf la $135.4^\circ\text{C} \pm 0.2^\circ\text{C}$ și în mare măsură nici un vârf endotermic între 106°C și 110°C , fără vârf endotermic în intervalul de circa 50°C până la circa 120°C , măsurat prin DSC; vezi și Fig. 7 sau

Forma III monohidrat

(i) având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând cel puțin una din următoarele valori 2-theta (± 0.2) măsurate folosind radiația $\text{CuK}\alpha$: 12.3, 17.3, 17.5, 19.9, 21.6, 24.4, 26.3 și 35.4, și în mare măsură lipsit de vârfuri având valori 2-theta în intervalul 10.8-11.9; vezi și Tabelul 2;

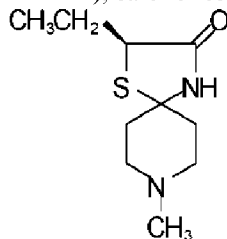
(ii) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține cel puțin o rezonanță având una dintre următoarele valori de deplasare chimică exprimate în ppm față de TMS: 67.56, 54.60, 47.97, 41.49, 30.70 și 13.77; vezi și Tabelul 5;

(iii) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține o diferență a deplasării chimice între rezonanța având cea mai mare deplasare chimică și o altă rezonanță de 107.3, 120.3, 127.0, 133.4, 144.2 sau 161.1;

(iv) unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin un vârf de absorbție având o valoare selectată dintre 1039, 1353, 1369, 1388, 2918, 2974 și 3088 cm^{-1} ; și/sau

(v) unde forma cristalină prezintă un vârf endotermic foarte larg la $58-94^\circ\text{C}$ și un vârf endotermic cu o inițiere la 133.7°C și un vârf la 134.9°C măsurat prin DSC; vezi și Fig 4 și Tabelul 3.

Compusul A este divulgat în cererea internațională WO 03/092580 A2 ca (2S)-2-etil-8-metil-1-tia-4,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona ("AF267B"), care reflectă următoarea structură chimică:



Compus A

Documentul respectiv descrie, de asemenea, separarea chirală a formelor R și S ale compusului A prin eluare într-un amestec 85:15 de acetonitril/etanol, urmată de adăugarea suplimentară a etanolului și evaporarea la uscare pentru a îndepărta acetonitrilul rezidual. Totuși, metoda divulgată în WO03/092580 și brevetele asociate pentru prepararea compusului A este necontrolată în ceea ce privește o formă cristalină polimorfă specifică, motiv pentru care nu au fost cunoscute până acum formele polimorfice ale compusului A. Mai mult, compusul A, preparat conform metodei descrise în WO03/092580, nu s-a dovedit adecvat ca medicament pentru compoziții farmaceutice. Prin urmare, într-o aplicare, prezenta invenție nu se referă la compusul A și metoda sa de preparare descrisă în brevetele U.S. 7,439,251 și 7,049,321 și în cererea internațională corespunzătoare WO03/092580.

După cum s-a menționat, o parte esențială a prezentei invenții se bazează pe observația neașteptată că există trei polimorfe cristaline distincte ale compusului A, două dintr-un monohidrat al compusului A, denumite în prezenta *Formele I și III*, și un compus A anhidru, denumită în prezenta *Forma II*.

Se știe că ingredientele farmaceutice active apar adesea în forme polimorfice care pot fi atribuite diferitelor forme cristaline sau lipsei unei stări cristaline. Ca urmare a diferențelor în ordinea moleculelor din rețeaua cristalină, astfel de forme polimorfice ale unui compus vor diferi în ceea ce privește punctul de topire, tiparele de difracție a razelor X, amprente de absorbție în infraroșu și spectrele RMN în stare solidă. În consecință, acestea sunt solide care au aceeași formulă moleculară, dar diferă în caracteristicile cuantificabile care sunt utilizate în mod obișnuit pentru a caracteriza solidele.

Polimorfismul poate afecta, de asemenea, parametri fizici care sunt importanți în prepararea farmaceutică și fabricarea produselor medicamentoase, cum ar fi stabilitatea la depozitare, compresibilitatea și densitatea. De exemplu, o formă ar putea avea mai multe șanse să formeze solvați

doriti sau nedoriți sau ar putea fi dificil de filtrat și spălat de impurități ca urmare a formei diferite a particulelor și distribuției granulometrice a unei forme în raport cu alta. Ca urmare a diferențelor în ordinea moleculelor din rețeaua cristalină, polimorfismul ar putea avea, de asemenea, un efect farmaceutic direct prin influențarea ratelor de dizolvare în fluidele fiziologice, putând modifica absorbția, farmacocinetica și/sau biodisponibilitatea unui agent activ oral. În cele din urmă, chiar și concentrația de dozaj necesară în prepararea medicamentului pentru a obține eficiența ideală a medicamentului ar putea fi diferită pentru polimorfe diferite. Dacă medicamentul se poate cristaliza sub formă de două sau mai multe forme cristaline care diferă în biodisponibilitate, doza optimă va depinde de forma cristalină prezentă în preparat. Polimorfismul poate afecta, de asemenea, parametrii farmaceutici, cum ar fi stabilitatea la depozitare, compresibilitatea și densitatea, care sunt importanți în fabricarea produsului. O formă ar putea avea mai multe șanse să formeze solvați doriti sau nedoriți sau ar putea fi dificil de filtrat și spălat de impurități ca urmare a formei particulelor și distribuției granulometrice diferite ale unei forme în raport cu alta.

Prezenta invenție se referă la forme cristaline, *i.e.* polimorfele compusului (S)-2-etil-8-metil-1-tia-4,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona (compus A), procese de preparare și utilizări ale acestora. Se prevăd, în conformitate cu aplicările prezentei invenții, trei forme cristaline ale compusului A: o formă cristalină a compusului A anhidru, denumită în prezenta *Forma II*; și două forme cristaline distincte ale compusului A care conțin o moleculă de apă pentru fiecare moleculă de compus A, denumite în prezenta Formele I și III.

Conform prezentei invenții, formele cristaline ale compusului A pot fi caracterizate într-o varietate de moduri, *de ex.*, *Forma II* poate fi distinsă cu ușurință de Formele I și III, *inter alia*, datorită prezenței sau absenței apei, folosind tehnici cunoscute în domeniu, cum ar fi calorimetria de scanare diferențială (DSC) și analiza termogravimetrică (TGA). Formele pot fi distinse cu ușurință și datorită parametrilor fizici sau grupurilor de parametri fizici care sunt prezenți într-o formă, dar nu și în cealaltă formă, inclusiv, nelimitativ, parametrii fizici obținuți prin una sau mai multe dintre următoarele tehnici: difracția pe pulberi a razelor X (XRPD), rezonanță magnetică nucleară carbon-13 în stare solidă (¹³C CP-RMN) cu MAS (magic-angle spinning), spectroscopie în infraroșu prin transformanță Fourier cu reflexie totală atenuată (ATR-FT-IR), DSC și TGA.

Într-o aplicare a prezentei invenții, polimorfa este *Forma I* monohidrat caracterizată în paragraful [1], *supra*, și ilustrată în Figurile 3, 9 și 10.

Forma I este forma monohidrat obținută preferențial prin cristalizarea directă a compusului A din solvenți organici miscibili în apă care conțin mici cantități de apă (etanol, acetat de etil, izopropanol, tert-butilmetileter, tetrahidrofuran) sau apă (Exemple 1-6); DSC indică două vârfuri endotermice, unul la circa 107°C și celălalt la circa 136.17°C. (Fig. 3). *Forma I* este polimorfa cristalină caracterizată prin vârfurile sale XRPD (Fig 1). *Forma I* poate fi transformată în *Forma II* anhidră prin încălzirea substanței la 90°C (Exemplul 17). *Forma I* poate fi transformată în *Forma II* anhidră prin încălzirea substanței la 160°C și lăsând masa topită să se cristalizeze la temperatura camerei (Exemplul 18).

Într-o aplicare preferată specifică, prezenta invenție se referă la forma polimorfă cristalină a compusului A care s-a dovedit deosebit de adecvată preparării conform cGMP, *i.e.* prezenta invenție se referă la polimorfa cristalină de la [1], unde polimorfa este polimorfa *Forma II*.

Se prevede conform unei aplicări a prezentei invenții o formă polimorfă cristalină a compusului A în mare măsură lipsită de apă (denumită în continuare "*Forma II*"), caracterizată prin datele următoare: P2(1) a=8.1416(13), ($\alpha=90^\circ$), b=7.9811(12) ($\beta=90.761(2)^\circ$), c=17.878(3), ($\gamma=90^\circ$), Å, T=173(1)K. Într-o aplicare a invenției, forma cristalină se caracterizează de asemenea prin datele următoare: volum=1161.6 (3) Å³, Z=4, F(000)=464, densitate calculată, Dc=1.226 Mg/m³, coeficient de absorbție, $\mu=0.251 \text{ mm}^{-1}$ (Exemplul 26; Fig. 11).

Forma cristalină II anhidră se obține prin prin recristalizarea compusului A direct din solvenți cum ar fi acetonitril, acetonă, hexan, dioxan, ciclohexan, dietileter, toți solvenții de preferință fără apă; echilibrarea de fază a unei suspensii a compusului A în hexan (Exemplele 7-13). *Forma II* este o polimorfă cristalină indicată prin XRPD (Fig. 6A și Fig. 6B). Se poate folosi o varietate de solvenți pentru a produce *Forma II* cu recuperare bună. Cu toate acestea, mulți dintre acești solvenți nu au fost adecvați din cauza faptului că produsul final, cristale lungi în formă de ace, s-au lipit de părțile laterale ale balonului. Aceste solide lipicioase au necesitat răzuire manuală pentru a le îndepărta. Acetona a apărut ca singurul solvent care a produs un material alb cu o pierdere minimă de solide pe părțile laterale ale balonului. *Forma II* se poate precipita și cristaliza reproductibil din acetonă cu puritate ridicată și randamente mari (88-93%) într-un proces care poate crește la scara kilogramelor și a fost validată conform bunelor practici de fabricație (cGMP) actuale. *Forma II* cristalină anhidră este stabilă în condiții uscate, dar se transformă în *Forma I* monohidrat atunci când este expusă la umiditatea ambiantă la temperatura camerei timp de trei luni (Exemplul 20a) și se transformă în

Forma III când este expusă la 95% umiditate relativă timp de o săptămână (Exemplul 15). *API Forma II* se transformă în *Forma I* după expunere la 90% umiditate relativă timp de 3 ore (Exemplul 20b) și într-un amestec de *Forma I* și *Forma III* atunci când este expus la umiditatea ambiantă la temperatura camerei timp de patru luni (Exemplul 20c). *API Forma II* poate fi obținută cu reproductibilitate și consistență ridicate atunci când este cristalizată și uscată în condiții bine definite și controlate. *API Forma II* este foarte stabilă în condiții de depozitare uscată timp de cel puțin doi ani și a fost testată în investigații preclinice și studii clinice. Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la *Forma II* polimorfă cristalină de la [2] sau [3] având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X care conține cel puțin două, trei, patru, cinci, șase, șapte, opt, nouă, zece, unsprezece sau toate următoarele valori 2-theta măsurate folosind radiația CuK α : 9.9, 10.8, 11.8, 11.9, 14.8, 16.2, 18.2, 18.5, 19.8, 21.3, 22.4, 23.9, 29.2 și 29.7, 33.0, 33.1.

Conform prezentei invenții, polimorfele cristaline ale compusului A pot fi caracterizate printr-o varietate de moduri, de ex., într-o aplicare, polimorfa cristalină a compusului A prezintă un tipar XRPD cuprinzând cel puțin un vârf la un unghi de difracție 2θ selectat din grupul constând din 9.9° , 10.8° și $11.8^\circ \pm 0.2$. Într-o aplicare asociată, forma cristalină a compusului A prezintă un tipar XRPD cuprinzând valori 2θ de 9.9° și 10.8° . Într-o altă aplicare asociată, forma cristalină a compusului A prezintă un tipar XRPD cuprinzând valori 2θ de 9.9° și 11.8° . Într-o altă aplicare asociată, forma cristalină a compusului A prezintă un tipar XRPD cuprinzând valori 2θ de 10.8° și 11.8° . Într-o altă aplicare asociată, forma cristalină a compusului A prezintă un tipar XRPD cuprinzând valori 2θ de 9.9° , 10.8° și 11.8° .

Într-o aplicare a prezentei invenții, tiparul de difracție pe pulberi a razelor X al formei cristaline a compusului A mai prezintă cel puțin un vârf suplimentar la un unghi de difracție 2θ selectat din grupul constând din 14.8° și $19.8^\circ \pm 0.2$. Într-o aplicare asociată, tiparul de difracție pe pulberi a razelor X al formei cristaline a compusului A mai prezintă vârfuri suplimentare la unghiuri de difracție 2θ de 14.8° și $19.8^\circ \pm 0.2$.

Într-o altă aplicare a prezentei invenții, tiparul XRPD al formei cristaline a compusului A mai cuprinde cel puțin un vârf suplimentar la un unghi de difracție 2θ selectat din grupul constând din 18.2° și $18.5^\circ \pm 0.2$. Într-o aplicare asociată, tiparul XRPD al polimorfei cristaline a compusului A mai cuprinde vârfuri suplimentare la unghiuri de difracție 2θ de 18.2° și $18.5^\circ \pm 0.2$. Astfel, într-o aplicare, prezenta invenție se referă la forma polimorfă cristalină II de la oricare dintre [2] - [4], unde tiparul de difracție pe pulberi a razelor X cuprinde cel puțin un vârf suplimentar la un unghi de difracție 2θ selectat din grupul constând din 14.8° și 19.8° și/sau selectat din grupul constând din 18.2° și 18.5° .

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la forma polimorfă cristalină II de la oricare dintre [2] - [5], unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin două, trei, patru, cinci, șase sau toate vârfurile de absorbție având o valoare selectată dintre 906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951 și 3006-3012 cm^{-1} .

Forma polimorfă cristalină II de la oricare dintre [2] - [6], unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține rezonanțe având cel puțin două, trei, patru, cinci, șase, șapte sau toate valorile următoare ale deplasării chimice exprimate în ppm față de TMS: 175.0; 65.3, 64.0; 45.8, 45.0; 49.3, 44.0, 39.5; 38.8; 28.9, 26.0; 15.4, 14.8.

Într-o altă aplicare a prezentei invenții, spectrul ^{13}C RMN în stare solidă al formei polimorfe cristaline a compusului A cuprinde cel puțin un vârf cu deplasare chimică selectat din grupul constând din aproximativ 64.0, 45.0, 38.8 și 26.0 ± 0.2 ppm. Într-o aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasare chimică de aproximativ 64.0 și 45.0 ± 0.2 ppm. Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasare chimică de aproximativ 64.0 și 38.8 ± 0.2 ppm. Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasare chimică de aproximativ 64.0 și 26.0 ± 0.2 ppm. Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasare chimică de aproximativ 45.0 și 38.8 ± 0.2 ppm. Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasare chimică de aproximativ 45.0 și 26.0 ± 0.2 ppm. Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasare chimică de aproximativ 38.8 și 26.0 ± 0.2 ppm.

Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasări chimice de aproximativ 64.0, 45.0 și 38.8 ± 0.2 ppm. Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasări chimice de aproximativ 64.0, 45.0 și 26.0 ± 0.2 ppm. Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasări chimice de aproximativ 64.0, 38.8 și 26.0 ± 0.2 ppm. Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A cuprinde vârfuri cu deplasări chimice de aproximativ 45.0, 38.8 și 26.0 ± 0.2 ppm. Într-o altă aplicare asociată, forma polimorfă cristalină II a compusului A

cuprinde vârfuri cu deplasări chimice de aproximativ 64.0, 45.0, 38.8 și 26.0 ± 0.2 ppm. Într-o aplicare preferată specifică, prezenta invenție se referă la forma polimorfă cristalină II de la oricare dintre [2] - [7] având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând următoarele valori 2-theta: 9.9, 10.8, 18.5, 19.8 ± 0.2 ; și unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține rezonanță având următoarele valori ale deplasării chimice exprimate în ppm față de TMS: 14.8, 15.4, 26.0, 28.9, 64.0, 65.3; și unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține vârf de absorbție având o valoare selectată în intervalul $1340\text{-}1362\text{ cm}^{-1} \pm 5\text{ cm}^{-1}$.

Forma polimorfă cristalină II de la oricare dintre [2] - [8] având cel puțin unul dintre următoarele: un tipar de difracție pe pulberi a razelor X în mare măsură așa cum se indică în Fig. 6; un spectru ^{13}C RMN în stare solidă în mare măsură așa cum se indică în Fig. 9; un spectru ATR-FT-IR în mare măsură așa cum se indică în Fig.

10; și un tipar DSC în mare măsură așa cum se indică în Fig. 7.

Într-o altă aplicare, termograma calorimetrică de scanare diferențială a formei polimorfe cristaline a compusului A din prezenta invenție are un vârf endotermic în intervalul de circa 133°C până la circa 136°C , dar îi lipsește un vârf endotermic în intervalul de circa 50°C până la circa 110°C ; vezi și Fig 7. Într-o aplicare specifică, forma cristalină mai prezintă sub 1% pierdere în greutate [determinată prin analiza termogravimetrică (TGA)] la încălzire aproximativ de la temperatura camerei până la circa 110°C la o viteză de încălzire de circa 3°C pe minut; vezi și Fig. 8. Astfel, într-o aplicare, prezenta invenție se referă la forma polimorfă cristalină II de la oricare dintre [2] - [9], unde forma prezintă sub 1% pierdere în greutate determinată prin analiza termogravimetrică (TGA) până la o temperatură de circa 110°C la o viteză de încălzire de circa 3°C pe minut.

Polimorfa cristalină de la [1], unde polimorfa este polimorfa *Forma III*.

Se prevede, în conformitate cu o aplicare preferată a prezentei invenții, o formă cristalină monohidrat a compusului A (denumită în continuare "*Forma III*"). *Forma III* este similară cu *Forma I* în XRPD; ^{13}C /MAS ^{13}C RMN; tiparele ATR-FT-IR descrise mai sus, dar se deosebește în întregime de *Forma I* în tiparul DSC și prezintă o pierdere de apă în intervalul de cca $60\text{-}80^\circ\text{C}$ pentru *Forma III* fără vârful 104°C DSC/TGA care este caracteristic pentru *Forma I* (Fig. 4 vs. Fig. 3). *Forma I* și *Forma III* sunt două polimorfe, așa cum indică DSC/TGA. Fără limitare teoretică, inventatorii cred că, în timp ce matricele cristaline din Formele I și III sunt identice, apa ar putea fi legată de hidrogen în cristalele *Formei I* (Fig. 14), în timp ce ar putea fi absorbită fizic, probabil în pori cristalini, în *Forma III*, lăsând situsul specific de legare a apei al cristalului în mare măsură neocupat.

Forma III monohidrat se poate precipita și cristaliza reproductibil cu randamente mari (92%) dintr-o soluție de compus A într-un amestec de acetona cu 1.3 echivalent de apă, fără impurități ale *Formei II* sau *Formei I*, într-un proces care poate crește la scara kilogramelor și a fost validată conform bunelor practici de fabricație (cGMP) actuale; Exemplul 14. La fel ca *Forma II*, *Forma III* este mai puțin adezivă decât *Forma I* și, prin urmare, mai ușor de filtrat, răzuit și manipulat decât compusul A solid cunoscut anterior. *Forma III* este stabilă în diferite condiții de depozitare timp de cel puțin doi ani și a fost testată în investigații preclinice și studii clinice.

Forma III monohidrat nu poate fi generată expunând *Forma I* monohidrat la 95% umiditate relativă (Exemplul 21), și acest tratament nu produce o altă formă cristalină conținând mai mult de o moleculă de apă per moleculă de compus A. Astfel, în acest aspect, prezenta invenție se referă *inter alia* la forma polimorfă cristalină III de la [11] având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând cel puțin două, trei sau toate valorile 2-theta următoare măsurate folosind radiația CuK_α : 8.8, 12.3, 17.3, 17.5, 17.8 și 23.0; vezi și Tabelul 2.

Forma polimorfă cristalină III de la [11] sau [12], unde tiparul de difracție pe pulberi a razelor X mai conține cel puțin una dintre valorile 2-theta următoare măsurate folosind radiația CuK_α : 12.3, 19.9, 21.6, 24.6, 26.3, 31.6 și 35.4; vezi și Tabelul 2.

Forma polimorfă cristalină III de la oricare dintre [12] - [13], unde tiparul de difracție pe pulberi a razelor X este în mare măsură lipsit de vârfuri având valori 2-theta în intervalul 10.8-11.9.

Forma polimorfă cristalină III de la oricare dintre [11] - [14] având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând cel puțin una din următoarele valori 2-theta măsurate folosind radiația CuK_α : 12.2, 17.3, 19.9, 21.6, 24.6, 26.3 și 31.6, și unde difracția pe pulberi a razelor X este în mare măsură lipsită de vârfuri având valori 2-theta în intervalul 10.8-11.9; vezi și Fig. 2.

Forma polimorfă cristalină III de la oricare dintre [11] - [15], unde tiparul de difracție pe pulberi a razelor X conține cel puțin două, trei, patru, cinci sau toate valorile 2-theta următoare măsurate folosind radiația CuK_α : 12.2, 17.3, 17.5, 19.9, 21.6, 24.6, 26.3, 31.2 și 35.4.

Forma polimorfă cristalină III de la oricare dintre [11] - [16], unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține rezonanțe având cel puțin două, trei, patru sau toate valorile următoare ale deplasării chimice exprimate în ppm față de TMS: 67.56, 54.60, 47.07, 41.49, 30.70 și 13.77.

Forma polimorfă cristalină *III* de la oricare dintre [11] - [17], unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține cel puțin două, trei, patru sau toate diferențele de deplasare chimică între rezonanța având cea mai mare deplasare chimică și alte rezonanțe selectate dintre 107.3, 120.3, 127.9, 133.4, 144.2 și 161.1.

5 Forma polimorfă cristalină *III* de la oricare dintre [11] - [18], unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin două, trei, patru, cinci, șase sau toate vârfurile de absorbție având o valoare selectată dintre 1039, 1353, 1369, 1388, 2918, 2974 și 3088 cm^{-1} .

10 O formă cristalină monohidrat a compusului (S)-2-etil-8-metil-1-tia-4,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând următoarele valori 2-theta: 12.3, 17.3, 17.5, 19.9, 21.6 \pm 0.2; și unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține rezonanță având următoarele valori ale deplasării chimice exprimate în ppm față de TMS: 13.77, 30.70, 67.56; și unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține un vârf de absorbție având o valoare selectată dintre 1353, 1369 și 1388 \pm 5 cm^{-1} ; și unde forma cristalină prezintă o endotermie foarte largă la 58-94°C și o endotermie având o inițiere la 133.9°C.

15 Forma polimorfă cristalină *III* de la oricare dintre [11] - [18], unde forma cristalină conține o moleculă de apă per moleculă de compus A așa cum se indică în Fig. 5 și 15.

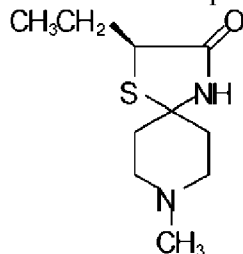
O altă aplicare a prezentei invenții include polimorfe cristaline ale compusului A în mare măsură lipsite de solvat. Într-o aplicare preferată, formele cristaline sunt în mare măsură lipsite de apă.

20 Într-o altă aplicare a prezentei invenții, formele polimorfe cristaline ale compusului A prezintă un tipar XRPD cuprinzând cel puțin un vârf la un unghi de difracție 2 θ selectat din grupul constând din 9.9°, 10.8° și 11.8° \pm 0.2, unde *Forma* este în mare măsură lipsită de apă. Într-o aplicare specifică, forma conține mai puțin de circa 2% din greutate apă. Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la:

25 Forma polimorfă cristalină din oricare dintre *I* și *III* de la oricare dintre [1] - [21], în mare măsură în formă pură, *i.e.* fără impurități și în mare măsură constând numai dintr-o formă polimorfă.

Se prevăd de asemenea, în conformitate cu aplicările invenției, metode de preparare a formelor cristaline *I*, *II* și *III* ale compusului A; de conversie a *Formei I* în *Forma II* și vice versa; și de conversie a *Formei II* în *Forma III*. Se prevăd de asemenea, în conformitate cu aplicările invenției, compoziții farmaceutice cuprinzând una sau mai multe dintre formele cristaline *II* sau *III* ale compusului A și un vehicul acceptabil farmaceutic. Astfel, într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la următoarele aplicări:

Un proces de preparare a formei polimorfe cristaline a compusului A de la oricare dintre [1] - [22]:



35

cuprinzând următoarele etape:

- dizolvarea compusului A în solvent corespunzător;
- dacă este necesar, răcirea soluției rezultate;
- 40 (c) așteptare un timp suficient pentru ca forma cristalină să se cristalizeze, până când cristalele se precipită; și
- (d) filtrarea formei cristaline respective.

45 Procesul de la [23], unde forma cristalină este *Forma II* polimorfă de la oricare dintre [2] - [10] și solventul este selectat din grupul constând din acetonă, acetonitril, ciclohexan, hexan, dioxan și solvenți micști de etanol și acetonitril.

Procesul de la [23], unde forma cristalină este *Forma III* polimorfă de la oricare dintre [11] - [20], obținută adăugând 1.3 moli de apă deionizată în soluția compusului A în acetonă.

50 Procesul de la [23], unde forma cristalină este *Forma I* polimorfă de la [1], obținută prin cristalizare din solvenți organici miscibili în apă care conțin mici cantități de apă (etanol, acetat de etil, izopropanol, tert-butilmetileter, tetrahidrofuran), apă sau evaporarea lentă a unei soluții de compus dizolvate în apă sau acetat de etil.

Procesul de la [23], unde forma cristalină este un amestec al formelor polimorfe cristaline *I* și *II* și solventul este selectat din grupul constând din toluen, diclorometan, 1-butanol sau dietil eter.

Un proces de preparare a formei polimorfe cristaline *III* a compusului A conform oricăruia dintre [11] - [20] printr-o resuspensie a compusului A în apă deionizată și filtrare.

5 Un proces de conversie a formei polimorfe *II* în forma polimorfă *III*, cuprinzând menținerea formei polimorfe cristaline *II* de la oricare dintre [2] - [10] la temperatura camerei și cel puțin 95% umiditate relativă un timp suficient pentru conversie într-o formă polimorfă cristalină *III* de la oricare dintre [11] - [20]; vezi și Fig. 15, sau printr-o resuspensie a *Formei II* polimorfe în apă deionizată și filtrare.

10 Un proces de conversie a formei polimorfe *I* de la [1] în forma polimorfă *II* de la oricare dintre [2] - [10] cuprinzând una din următoarele:

(a) menținerea unei forme cristaline *I* la o temperatură ridicată sub punctul de topire al formei cristaline un timp suficient pentru conversia formei cristaline în *Forma II* polimorfă cristalină;

15 (b) suspensia unei *Forme I* polimorfe cristaline într-un solvent selectat din grupul constând din acetone, ciclohexan, hexan, dioxan și solvenți micști de etanol și acetone, așteptare un timp suficient pentru ca forma cristalină de la oricare dintre [2] - [10] să se cristalizeze și filtrarea formei cristaline respective; și

20 (c) încălzirea *Formei I* polimorfe cristaline peste punctul său de topire, formând o masă topită, și răcirea masei topite.

Prezenta invenție include mai multe forme polimorfe cristaline ale compusului A care pot fi distinse cu ușurință una de alta, inter alia, datorită prezenței sau absenței solvatului, folosind tehnici cunoscute în domeniu, cum ar fi radiația X a structurii monocristaline, difracția pe pulberi a razelor X (XRPD), calorimetria de scanare diferențială (DSC), analiza termogravimetrică (TGA) și rezonanța magnetică nucleară în stare solidă cu magic-angle spinning (CP/MAS ¹³C RMN), ATR FT-IR, precum și tehnici analitice dezvoltate în viitor. Astfel, într-o aplicare, prezenta invenție se referă la:

25 Procesul de la oricare dintre [23] - [30], unde forma polimorfă cristalină I, II sau III rezultată este selectată prin identificarea polimorfei conform tiparului său de difracție pe pulberi a razelor X cu valori 2-theta măsurate folosind radiația CuK_α, spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR, vârfuri endotermice măsurate prin DSC, TGA și/sau rezonanță măsurată prin ¹³C RMN în stare solidă.

30 Un proces de menținere stabilă a unei forme polimorfe cristaline *II* de la oricare dintre [2] - [10] cuprinzând menținerea formei cristaline *II* la temperatura camerei în atmosferă uscată.

35 O altă aplicare a prezentei invenții include compoziții farmaceutice cuprinzând forme polimorfe cristaline ale compusului A, în mare măsură lipsite de solvat, și un vehicul, solvent sau excipient acceptabil farmaceutic. În unele aplicări, compozițiile farmaceutice avute în vedere în prezenta mai conțin forme suplimentare ale compusului A în formă cristalină, de solvat sau amorfă. Astfel, într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la:

40 O compoziție farmaceutică ce conține o polimorfă cristalină de la oricare dintre [1] - [22] și cel puțin un excipient sau vehicul acceptabil farmaceutic.

Într-o aplicare specifică, forma polimorfă cristalină a compusului A este o formă anhidră. Într-o altă aplicare specifică, compoziția farmaceutică conține cel puțin 70% din greutate forma cristalină *II* pe baza greutății totale a compusului A în compoziție, de preferință 80%, 90%, 95% sau 99% din greutate forma cristalină. Într-o aplicare specifică, este prezentă o altă formă polimorfă monohidrat a compusului A. Într-o altă aplicare preferată în mod specific, compoziția farmaceutică conține cel puțin 70% din greutate forma cristalină *III* pe baza greutății totale a compusului A în compoziție, de preferință 80%, 90%, 95% sau 99% din greutate forma cristalină.

45 Compozițiile farmaceutice conform prezentei invenții care sunt prevăzute pentru administrare parenterală pot include forma polimorfă cristalină a compusului A pentru dizolvare sau suspensie în medii apoase sau neapoase care sunt adecvate pentru utilizare în soluție sterilă de injecție sau perfuzie. Aceste compoziții farmaceutice care conțin forme polimorfe ale compusului A, sau mediile destinate dizolvării sau suspensiei lor, pot conține antioxidanți acceptabili farmaceutic, soluții tampon și compuși care fac preparatul gata de utilizare în mare măsură izotonic cu sângele destinatarului. Compozițiile farmaceutice pot conține, de asemenea, agenți de conservare, cum ar fi de ex. compuși bacteriostatici sau antibacterieni; agenți de solubilizare, agenți de stabilizare, coloranți și odoranți. Pot conține de asemenea unul sau mai mulți adjuvanți și/sau agenți terapeuți activi pe lângă formele polimorfe cristaline din prezenta invenție. Compozițiile pot fi prezentate în recipiente cu doză unitară sau doze multiple, de exemplu fiole și flacoane sigilate. Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică de la [33], unde *Forma II* sau *Forma III* este prezentă într-o

cantitate între 1 mg și 100 mg, de preferință între 10 mg și 50 mg în compoziție, de preferință unde compoziția este granulată.

Compozițiile farmaceutice prevăzute pentru administrare orală pot fi prezentate ca unități separate, cum ar fi capsule sau tablete; sau sub formă de pulberi sau granule. Excipienții adecvați pentru tablete sau capsule gelatinoase tari includ lactoză, amidon de porumb sau derivați ai acestuia, acid stearic sau săruri ale acestuia. Excipienții adecvați pentru utilizare cu capsule gelatinoase moi includ, de

exemplu, uleiuri vegetale, ceară, grăsimi, polioli semi-solizi sau lichizi etc..

Într-o aplicare a invenției, tabletele orale pot fi produse prin comprimarea directă a formei cristaline anhidre II compusului A. Se știe în general că avantajele comprimării directe includ etape de fabricație puține, stabilitate fizică și eliminarea căldurii și umidității. Tabletele cu comprimare directă conform invenției pot conține suplimentar lianți, agenți de descompunere și coloranți, cunoscuți în domeniu. Într-o altă aplicare, capsulele orale prefabricate conțin forma cristalină III a compusului A împreună cu excipienți. După comprimarea tabletelor sau închiderea capsulelor, se pot fi aplica învelișuri acceptabile farmaceutic pentru a modifica în continuare caracteristicile de eliberare a agentului activ în tractul gastrointestinal. Selectarea locului optim de eliberare depinde de tipul bolii, de concentrațiile plasmatice maxime dorite, de profilul timp/concentrație în plasmă dorit și de profilul de timp/concentrație dorit la locul țintă. Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la:

Un proces de preparare a unui medicament pe baza unei compoziții de formă polimorfă cristalină II de la oricare dintre [2] - [10], adecvată pentru administrare orală, unde compoziția este comprimată direct în tablete.

Un proces de preparare a unui medicament pe baza unei compoziții de formă polimorfă cristalină III de la oricare dintre [11] - [22], adecvată pentru administrare orală, unde se amestecă cu unul sau mai mulți excipienți (amidon pregelatinizat, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal și acid stearic) și amestecul este umplut în capsule din două bucăți, cu dimensiunea 4, albe opace, gelatinoase tari, pentru a furniza 5 mg sau 10 mg de *Formă III* polimorfă per capsulă, care poate fi utilizată ca preparat oral pentru eliberare imediată în tractul gastrointestinal.

Conform invenției, doza zilnică a formelor cristaline ale compusului A poate varia între 1 mg și 100 mg. Într-o aplicare preferată a invenției, doza zilnică poate varia între 5 mg și 80 mg. Într-o aplicare mai preferată, doza zilnică variază între 10 mg și 50 mg. Cantitatea exactă a dozelor individuale, frecvența și programul de administrare a compușilor, precum și durata tratamentului vor fi determinate în funcție de raționamentul medicului curant, luând în considerare factori precum vârsta, starea și dimensiunile subiectului, precum și severitatea simptomelor tratate și efectele nedorite observate ale tratamentului.

O altă aplicare a prezentei invenții include utilizarea oricăror forme polimorfe cristaline ale compusului A sau a unei compoziții farmaceutice care cuprinde o astfel de formă polimorfă cristalină și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora în prepararea unei compoziții farmaceutice pentru stimularea receptorului muscarinic M1 de acetilcolină subtipul 1 ("receptorul M1"), astfel încât bolile sau afecțiunile care sunt legate de funcția colinergică perturbată (în special, o substimulare a receptorilor M1) să poată fi tratate, ameliorate sau prevenite. Astfel, într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la o formă polimorfă cristalină de la oricare dintre [1] - [22] pentru utilizare în tratarea unei afecțiuni medicale care răspunde la tratament, ameliorare sau prevenire cu un agonist al receptorului muscarinic, de preferință unde dozele zilnice sunt de aproximativ 10 mg și 50 mg.

Forma polimorfă cristalină utilizabilă conform [37], unde afecțiunea include boli asociate cu funcție colinergică perturbată, boli sau afecțiuni în care există un dezechilibru al funcției colinergice, boli sau afecțiuni asociate cu activitate perturbată a receptorilor de acetilcolină și boli sau afecțiuni asociate cu activitatea perturbată a receptorilor M1. Aceste boli și afecțiuni includ, nelimitativ: demență senilă de tip Alzheimer; boala Alzheimer (AD); demență cu corpi Lewy, boală Alzheimer și Parkinson mixtă; boala Parkinson; atrofie a mai multor sisteme; demență multi-infarct (MID), demență fronto-temporală; demența vasculară; accident vascular cerebral/ischemie, MID combinată cu accident vascular cerebral/ischemie/ leziune la cap; MID și AD combinate; traumatism cranian uman; leziuni cerebrale traumatice; tulburări de memorie asociate cu vârsta; sindromul de amnezie globală tranzitorie; tulburare cognitivă ușoară (MCI); MCI care duce la AD; disfuncție cognitivă (inclusiv uitare, tulburări acute de confuzie, tulburări de deficit de atenție, tulburări de focalizare și concentrare); stări halucinatorii-paranoide, tulburări emoționale și de atenție; tulburări de somn; delir postoperator; efectele adverse ale antidepressivelor triciclice, efectele adverse ale anumitor medicamente utilizate în tratamentul schizofreniei și bolii Parkinson; xerostomie, afazie anomică, pierderi de memorie și/sau confuzie; psihoză; schizofrenie, schizofrenie comorbidă cu AD, schizofrenie cu debut tardiv, parafrenie, tulburări schizofreniforme; anxietate, tulburări bipolare, manie; stabilizarea dispoziției; tulburări cognitive după îndepărtarea anumitor glioame; sinucleinopatii

(boala Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie a sistemelor multiple); tauopatii (tauopatie primară legată de vârstă; encefalopatie traumatică cronică; boala Pick; paralizie supranucleară progresivă; degenerare corticobazală), dischinezie tardivă; stresul oxidativ în timpul terapiei cu oxigen (de ex., retinopatia de prematuritate); afazie; sindromul amnezic postencefalitic; encefalopatie asociată cu septicemie; delir indus de septicemie; demență legată de SIDA; tulburări de memorie în boli autoimune, inclusiv lupus, scleroza multiplă, sindromul Sjogren, sindromul de oboseală cronică și fibromialgia, splenomegalia, tulburări de memorie în depresie atipică sau schizofrenie; deficit cognitiv indus de chimioterapie; demență alcoolică, deficite cognitive în urma operației de bypass și grefare, demență legată de hipotiroidism, tulburări cognitive legate de autism, sindrom Down, tulburări cognitive datorate abuzului de droguri sau sevrăului, inclusiv nicotină, canabis, amfetamină, cocaină, tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD), durere, reumatism, artrită și boli terminale; xeroftalmie, uscăciune vaginală, uscăciune a pielii; disfuncții ale sistemului imunitar; tulburări neurocrine și dereglarea aportului alimentar, inclusiv bulimie și anorexie; obezitate; deficit congenital de ornitin transcarbamilază; atrofie olivopontocerebeloasă; simptome de sevrăj alcoolic; abuz de substanțe, inclusiv simptome de sevrăj și terapie de substituție, coreea Huntington; paralizie supranucleară progresivă; boala Pick; ataxie Friedreich; boala Gilles de la Tourette; sindromul Down; boli prionice; glaucom; prezbiopie; tulburări autonome inclusiv disfuncția motilității și funcției gastrointestinale, cum ar fi boala inflamatorie a intestinului, sindromul colonului iritabil, diaree, constipație, secreție de acid gastric și ulcere; incontinență urinară, astm, BPOC; boli ale sistemului nervos central sau periferic cauzate de disfuncția uneia sau mai multora dintre următoarele: creier, sistemul nervos, sistemul cardiovascular, sistemul imunitar, sistemul neurocrin, sistemul gastrointestinal sau glande endocrine și exocrine, ochi, cornee, plămâni, prostată sau alte organe în care funcția colinergică este mediată de subtipuri de receptori muscarinici, unde disfuncția respectivă implică: tulburări cerebrale mediate de amiloid; tulburări mediate de glicogen sintaza kinaza (GSK3-beta); leziuni, disfuncții sau boli mediate de hiperfosforilarea proteinei tau; leziuni, disfuncții sau boli mediate de hipercolesterolemia și/sau hiperlipidemia SNC și SNP; anomalii de semnalizare mediate de Wnt; perturbarea neuroplasticității; hiperglicemie; diabet; boli mediate de factori de creștere endogeni sau o combinație de factori de risc suplimentari; sau boli care implică apolipoproteina E; sau tulburări în care a fost implicată o disfuncție colinergică, inclusiv: demență senilă de tip Alzheimer, boala Alzheimer (AD), întârzierea apariției simptomelor AD la un pacient cu risc de a dezvolta AD, demență cu corpi Lewy, boala cu corpi Lewy, angiopatie amiloidă cerebrală (CAA), amiloidoză cerebrală, demență fronto-temporală, demență vasculară, hiperlipidemie, hipercolesterolemie, demență multi-infarct (MID), ischemie/accident vascular cerebral, MID combinată cu accident vascular cerebral/ischemie/traumatism cranian, MID și boala Alzheimer combinate, traumatism cranian uman, tulburări de memorie asociate cu vârsta, tulburări cognitive ușoare (MCI), MCI care duce la AD, tulburare bipolară, manie, schizofrenie, schizofrenie non-afectivă, parafrenie, disfuncții imunitare, tulburări neurocrine și dereglarea aportului alimentar, inclusiv bulimie și anorexie, controlul greutății, obezitate și inflamație; o atenție deosebită acordându-se sprijinului imunoterapiei pentru tulburările inflamatorii.

Compoziția farmaceutică de la [33] sau [34], care conține de asemenea cel puțin un compus activ farmacologic suplimentar, selectat de preferință din grupul constând din: inhibitori de colinesterază, agoniști nicotinici, precursori colinergici și amplificatori colinergici, nootrope, medicamente antimuscarinice periferice, antagoniști muscarinici M2, antagoniști M4, agoniști inverși ai benzodiazepinei, agoniști sigma-1, antidepresive, antidepresive triciclice sau medicamente antimuscarinice utilizate în tratamentul bolii Parkinson (PD) sau depresiei, agenți antipsihotici și antischizofrenici, antagoniști și modulatori ai glutamatului, agoniști ai receptorilor metabotropi ai glutamatului, antagoniști NMDA, agoniști AMPA, acetyl-L-carnitina, inhibitori MAO-B, peptide și factori de creștere, agenți de scădere a colesterolului, antioxidanți, inhibitori GSK-3 beta, liganzi Wnt, activatori PKC, inhibitori de beta sau gamma-secretază, agenți de degradare a beta-amiloidului, activatori ai enzimelor implicate în degradarea beta-amiloidului, cum ar fi activatori ai neprilizinei, enzima de degradare a insulinei sau enzima de conversie a endotelinei, agenți anti-agregare a beta-amiloidului, agenți de chelare, anticorpi și compuși imunoterapeutici împotriva beta-amiloidizilor, anticorpi și compuși imunoterapeutici împotriva patologiei proteinei tau, anticorpi și compuși imunoterapeutici împotriva patologiei alfa-sinucleinei, compuși care se leagă de amiloizi, inhibitori de ciclooxygenază (COX)-2, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, agenți estrogenici, modulatori ai receptorilor estrogenici, neuroprotectori steroidieni și compuși farmaceutici de captare a radicalilor liberi.

Conform prezentei invenții, compozițiile farmaceutice pe bază de polimorfe cristaline ale compusului A care pot fi utilizate pentru a trata sau preveni bolile și tulburările menționate mai sus care răspund la stimularea receptorului muscarinic M1 pot fi preparate în diferite prezentări și pot fi

administrare folosind diferite căi de administrare. Îndrumări privind formele adecvate pentru diferite tipuri de administrare pot fi găsite, de exemplu, în Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) de la Universitatea de Științe din Philadelphia, ISBN 0-683-306472. Prin urmare, prezenta invenție prevede de asemenea metode de administrare a medicamentelor pentru tratarea sau prevenirea bolilor sau afecțiunilor care răspund la stimularea agonistă a receptorului muscarinic M1. Astfel, într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a unui subiect, *i.e.* pacient care suferă o afecțiune medicală definită la [37] sau [38], cuprinzând administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-o formă polimorfă cristalină de la oricare dintre [1] - [22] sau o compoziție farmaceutică de la [33], [34], [38] sau [39] unui subiect care necesită tratament.

Formele polimorfe cristaline din prezenta invenție și diferitele sale aspecte și aplicări, caracterizate mai sus, vor fi acum ilustrate în legătură cu următoarele figuri și exemple. În plus, conținutul descrierii de mai sus în contextul invenției, în măsura în care este aplicabil, face parte din divulgarea prezentei invenții. Se va înțelege că prezenta invenție nu este limitată la metodologia, protocoalele, liniile celulare, excipienții, vehiculele și reactivii descriși în prezenta. Se va înțelege de asemenea că terminologia utilizată în prezenta are doar scopul de a descrie aplicări specifice, fără a limita domeniul de aplicare al prezentei invenții, care va fi limitat numai de revendicările anexate.

EXEMPLE

Următoarele exemple ajută la ilustrarea aplicărilor invenției. Se va înțelege că invenția nu este limitată de descrierea de mai sus, care este prevăzută să ajute la ilustrarea aplicărilor invenției.

Metodologie:

Materiale

Compusul A (m.p. 134°C; puritate prin HPLC (achiral) 99.9%; puritate prin HPLC (chiral) 99.7-100% s-a folosit în etapele de cristalizare.

Apa a fost deionizată și trecută printr-un sistem de schimb de ioni.

Toți solvenții și reactivii au fost din clasa analitică.

Punctele de topire au fost înregistrate pe un aparat capilar Electrothermal 9100 și sunt necorectate.

Metodă de măsurare și condiții pentru difracția razelor X pe pulberi (XRPD)

Aparat: difractometru raze X PW-1050/70 model Philips

Monocromator de grafit

Tensiune: 40kv

Curent: 28 mA

Fantă: fantă de recepție 0.2 mm, fantă de dispersie 1 mm

2-Theta Min: 3.00

2-Theta Max: 40.00

Mărime treaptă: 0.05

Timp numărare: 0.50 sec

Sursă radiații: CuK_α

Dacă nu se indică altceva, valorile 2-theta sunt indicate rotunjite la cea mai apropiată 0.1, ± 0.2.

Pentru formele cristaline API XRPD s-a efectuat de asemenea conform USP <941>.

Specialiștii în domeniu vor înțelege că tiparele XRPD ale aceleiași probe (preluate pe instrumente identice sau diferite) pot prezenta variații în intensitatea maximă la valori 2θ diferite. Specialiștii în domeniu vor înțelege că tiparele XRPD ale diferitelor probe ale aceleiași polimorfe (preluate pe instrumente identice sau diferite) pot prezenta de asemenea variații în intensitatea maximă la valori 2θ diferite. Tiparele XRPD pot fi în mare măsură același tipar, chiar dacă au semnale 2θ corespunzătoare care variază în intensitățile lor de vârf.

Analize termice:

Metodă de măsurare și condiții pentru calorimetria de scanare diferențială (DSC) și analiza termogravimetrică (TGA)

Aparat: METTLER TG50

Software: sistem METTLER TOLEDO STAR®

Interval: 30-200°C

Viteză de încălzire: 5°C /min

Recipient: aluminiu standard 40 μl

Gaz de purjare: azot la debit de 80 ml/min

Pentru API, proprietățile termice ale formelor cristaline testate au fost caracterizate de asemenea prin calorimetrie de scanare diferențială modulată (DSC Q 100, TA Instruments) și TGA (TGA Q500, TA Instruments), analiza datelor fiind efectuată cu un analizor termic (Universal Analysis 2000, TA Instruments). S-au folosit o viteză de încălzire de 3°C/min și o viteză de răcire modulată de 1°C/min în intervale de temperatură de 35-200°C pentru DSC și s-a folosit o viteză de încălzire de 10°C/min la 110°C și s-a menținut 250-360 minute pentru TGA. Analiza TGA a probei API s-a efectuat cu o viteză de încălzire de 10°C/min la o temperatură finală de 175°C și s-a analizat la 115°C.

10 **Metodă de măsurare și condiții pentru spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR**

Spectrometru: Nicolet 380

Detector: DTGS KBr

Echipament smart: Smart Multi-Bounce ZnSe HATR

15 Număr scanări probă: 36

Rezoluție: 4.000

Dacă nu se indică altceva, vârfurile de absorbție IR sunt indicate în $\text{cm}^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

20 **Metodă de măsurare și condiții pentru CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă**

Spectrometru: Bruker Advance-500

Spectrele s-au măsurat într-un cap de sondă 4 mm CP-MAS la 125.76 MHz.

Toate spectrele au fost raportate la tetrametil silan (TMS) folosind carbonul carbonil al glicinei (176.03) ca referință secundară.

Frecvența rotorului a fost 5.0 kHz.

25 S-a folosit modulare de fază cu două impulsuri (TPPM) pentru decuplare protonică.

Perioada de contact a fost 1000 μs .

S-au obținut 4k de puncte de date în 40 ms.

Întârzierile de recirculare pentru toate experimentele au fost 5.0 s.

30 Dacă nu se indică altceva, vârfurile RMN sunt indicate cu deplasări chimice în ppm față de TMS rotunjite la cea mai apropiată 0.1 ± 0.1 .

Radiația X a unui singur cristal

Un singur cristal al compusului testat a fost atașat de o fibră de sticlă, cu adeziv epoxi, și transferat într-un difractometru cu raze X Bruker SMART APEX CCD dotat cu un monocromator de grafit. Sistemul a fost controlat de un PC pentium care rulează pachetul software SMART¹. Datele au fost colectate la 173K folosind radiație $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$). Imediat după colectare, cadrele de date brute au fost transferate într-un al doilea computer PC pentru integrare și reducere prin pachetul software SAINT². Structura a fost soluționată și rafinată prin pachetul software SHELXTL³.

1. SMART-NT V5.6, BRUKER AXS GMBH, D-76181 Karlsruhe, Germania, 2002.

2. SAINT-NT V5.0, BRUKER AXS GMBH, D-76181 Karlsruhe, Germania, 2002.

40 3. SHELXTL-NT V6.1, BRUKER AXS GMBH, D-76181 Karlsruhe, Germania, 2002.

Observațiile microscopice ale diferitelor cristale s-au efectuat cu microscop optic inversat Nikon TMS. S-au obținut fotomicrografii folosind camera digitală (Nikon Japan, MDC Lens). Cristalele au fost așezate pe o lamelă de sticlă.

45 Microscopia electronică de scanare (SEM) a diferitelor cristale a fost evaluată la 20 kV și mărirea a variat de la x25 la x3000.

Higroscopicitate

Pentru API, absorbția apei s-a evaluat într-un experiment de absorbție a umidității dinamic (analizor de sorbție a vaporilor simetric SGA-100, VTI Corporation). Profilul dinamic de absorbție a umidității pentru API (*Forma III*) a fost realizat în creșteri de 10% cu sorbție de la 40% la 90% RH, urmată de desorbție la 2% RH în creșteri de 10% de la 90% la 10% și creșteri de 1% de la 10% la 2%. Profilul dinamic de absorbție a umidității al API (*Forma II*) a fost realizat în creșteri de 10% cu sorbție de la 40% la 90% RH, urmată de desorbție la 10%.

Umiditate

Umiditatea API a fost determinată pe un titrator Settler Toledo DL3 5 Karl Fischer.

55 **Solubilitate în apă**

Solubilitatea apoasă a fost realizată prin prepararea a 50 mg de API monohidrat (*Forma III*) în 2 ml de apă deionizată. Proba a fost preparată în triplicat și preparatele au fost rotite timp de 2 zile la temperatura camerei. După rotire, amestecul a rămas netulburat timp de 3 ore, permițând sedimentarea oricărui API nedizolvat. Supernatantul a fost filtrat în fiole de scintilație folosind un filtru 0.45 microM PTFE 4 mm. S-a realizat o diluție de 1 la 40 prin introducerea cu pipeta a 25

60

microlitri în 975 microlitri de solvent de probă. Diluția rezultată a fost introdusă în fiole pentru analiza HPLC.

Exemplul 1: Forma cristalină I a compusului A

5

a) În compusul A (1.37 g) s-a adăugat acetat de etil (7 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține 1.06 g de compus A solid. Difracția razelor X pe pulberi, care a produs următoarele valori 2-theta, distanțe d și intensități relative, a confirmat că materialul este cristalin (Fig. 1):

10

2 θ (± 0.1)	d (Å, nerotunjit)	I/I ₀
8.8	10.069	5.3
9.6	9.182	1.8
12.3	7.224	51.9
15.6	5.699	2.2
17.5	5.067	100.0
19.3	4.611	0.6
19.9	4.464	9.3
21.6	4.110	16.0
22.7	3.908	1.1
23.0	3.861	1.8
23.5	3.783	5.1
24.5	3.627	5.8
26.3	3.385	9.1
27.2	3.275	0.2
28.8	3.101	3.0
30.3	2.948	1.1
31.3	2.858	5.4
31.6	2.826	5.9
32.5	2.756	0.6
34.0	2.636	0.8
34.5	2.598	3.0
35.4	2.537	7.0
36.0	2.495	1.8
37.1	2.426	0.7
37.4	2.403	0.6
38.5	2.337	1.4
39.0	2.310	0.4
39.4	2.283	2.6

15

CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 13.269, 30.147, 43.613, 40.968, 52.151, 54.081, 46.585, 67.088, 174.360.

ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 673, 724, 774, 808, 826, 945, 984, 1012, 1026, 1070, 1110, 1144, 1194, 1278, 1291, 1352, 1370, 1388, 1426, 1438, 1467, 1676, 2685, 2791, 2802, 2842, 2921, 2941, 2974, 3023, 3159, 3429. (Fig. 10)

DSC a *Formei I* cristaline a compusului A (Fig. 3A) prezintă un vârf endotermic la 107.1°C (inițiere la 104.8°C) corespunzând eliberării apei fizic conținute în structura cristalină și un vârf endotermic la 134.6°C (inițiere la 133.8°C) corespunzând punctului de topire. După topire, a avut loc descompunerea termică. Vârful lat la temperatură scăzută caracteristic *Formei III* la 61-77°C (Fig. 4) nu a fost observat în acest caz. Alte informații cu privire la *Forma I* cristalină sunt descrise în Exemplul 27. TGA a *Formei I* a indicat o pierdere în greutate de 5.2% la încălzire la o temperatură de până la circa 115°C, ceea ce indică un procentaj mai mic decât stoichiometric de apă necesar pentru un monohidrat complet al compusului A (pentru un monohidrat stoichiometric numărul teoretic pentru apă este 7.76%).

b) *Forma I* se poate obține prin evaporarea lentă la 25°C a compusului A dizolvat în acetat de etil. XRPD arată că acest compus este cristalin și are tiparul XRPD al *Formei I* așa cum se indică în Fig 1A, DSC indică numai endotermiile caracteristice ale *Formei I* la 106.9°C (inițiere 104.9°C), 135.8°C (inițiere 133.9°C).

Exemplul 2: Forma cristalină I a compusului A

a) În compusul A (1.07 gr.) s-a adăugat apă (25 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte și cristalele precipitate au fost colectate prin filtrare. Cristalele rezultate s-au uscat pentru a obține 0.82 gr. de compus A. p.t. 134.7-135.2°C.

Difracția razelor X pe pulberi (XRPD): [2 Th, d (Å), I/IO] (8.8, 10.052, 6), (9.6, 9.174, 4), (12.3, 7.223, 73.9), (15.6, 5.696, 4.9), (17.3, 5.126, 81.3), (17.5, 5.066, 100), (19.3, 4.6, 1.8), (19.9, 4.461, 20.3), (21.6, 4.106, 39.8), (23.1, 3.857, 5.6), (23.5, 3.782, 6.3), (24.5, 3.632, 12.2), (26.3, 3.388, 20.9), (27.2, 3.276, 0.5), (28.8, 3.097, 8.4), (30.3, 2.945, 3.6), (31.2, 2.865, 9.8), (31.6, 2.83, 14.1), (32.5, 2.751, 2.6), (34, 2.634, 3.3), (34.5, 2.597, 5.9), (35, 2.564, 4.8), (35.4, 2.533, 9.3), (36, 2.493, 5.9), (37.4, 2.405, 2.4), (38.5, 2.338, 4.1), (39.4, 2.285, 3.8).

CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă deplasări chimice (δ_c în ppm) 13.289, 30.148, 43.636, 41.037, 52.164, 54.139, 46.605, 67.082, 174.406.

ATR-FT-IR vârfuri de absorbție (cm^{-1}): 673, 724, 774, 808, 826, 890, 944, 984, 1012, 1026, 1070, 1110, 1144, 1193, 1278, 1290, 1352, 1369, 1388, 1426, 1438, 1467, 1681, 2685, 2790, 2841, 2888, 2920, 2940, 2974, 3021, 3159, 3424.

DSC: endoterzii la 105.6°C (inițiere 104.4°C), 134.7°C (inițiere 133.4°C) cu un traseu foarte lat la 75-95°C.

TGA a acestei polimorfe a indicat o pierdere în greutate de 5.2% la încălzire la o temperatură de până la circa 120°C, ceea ce indică un procentaj mai mic decât stoichiometric de apă necesar pentru un monohidrat complet al compusului A. Această formă este definită ca *Forma I* cu cantități minore de *Forma III* date fiind vârfuri caracteristice la DSC, XRPD, CP/MAS ^{13}C RMN și ATR-FT-IR.

b) *Forma I* se poate obține prin evaporarea lentă la 50°C a compusului A dizolvat în apă. XRPD arată că acest compus este cristalin, DSC indică numai endotermiile caracteristice ale *Formei I* la 107.4°C (inițiere 104.8°C) și 133.9°C (inițiere 133.9°C) (Fig. 3B).

Exemplul 3: Forma cristalină I a compusului A

În compusul A (1.0 g) s-a adăugat izopropanol (3.5 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține 0.5 g de compus A solid.

CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 13.423, 30.301, 43.729, 41.122, 52.289, 54.237, 46.739, 67.222, 174.457.

ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 725, 775, 809, 827, 890, 945, 985, 1012, 1027, 1071, 1111, 1144, 1195, 1278, 1292, 1353, 1371, 1389, 1427, 1438, 1468, 1672, 2845, 3021, 3158, 3427.

Această formă este definită ca *Forma I* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ^{13}C RMN & ATR-FT-IR.

Exemplul 4: Forma cristalină I a compusului A

În compusul A (0.18 g) s-a adăugat tetrahidrofuran (THF, 0.5 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-

a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține compus A solid.

CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 13.355, 30.227, 43.679, 41.090, 52.225, 54.170, 46.678, 67.153, 174.525.

ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 674, 726, 775, 809, 827, 985, 1027, 1071, 1111, 1144, 1195, 1278, 1292, 1353, 1371, 1388, 1426, 1438, 1468, 1676, 2791, 2850, 2920, 2940, 2974, 3023, 3159, 3430.

Această formă este definită ca *Forma I* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ¹³C RMN & ATR-FT-IR.

Exemplul 5: Forma cristalină I a compusului A

În compusul A (0.11 g) s-a adăugat etanol (0.5 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține compus A solid.

CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 13.304, 30.191, 43.674, 40.999, 52.180, 54.138, 46.637, 67.100, 174.426.

ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 673, 724, 774, 808, 826, 985, 1027, 1046, 1070, 1110, 1278, 1291, 1353, 1370, 1388, 1426, 1438, 1467, 1669, 2790, 2842, 2887, 2920, 2940, 2974, 3022, 3161, 3426.

Această formă este definită ca *Forma I* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ¹³C RMN & ATR-FT-IR.

Exemplul 6: Forma cristalină I a compusului A

În compusul A (0.11 g) s-a adăugat tert-butil metil eter (1.3 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține compus A solid.

CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 13.134, 30.049, 43.479, 40.789, 53.979, 51.999, 46.448, 66.927, 174.217.

ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 725, 775, 809, 827, 985, 1027, 1071, 1111, 1144, 1195, 1278, 1292, 1353, 1371, 1388, 1427, 1438, 1468, 1670, 2790, 2842, 2974, 3021, 3157, 3430.

Această formă este definită ca *Forma I* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ¹³C RMN & ATR-FT-IR.

Exemplul 7: Forma cristalină II a compusului A; API

a) Forma cristalină II pură a compusului A poate fi formată prin recristalizare din acetonă (Fig. 6-8). XRPD al *Formei II* este indicat în Fig. 6 și diferă de XRPD al *Formei I* și *Formei III* (Fig. 1 și 2). DSC a indicat doar un vârf endotermic la 135.35°C (inițiere 134.2°C; Fig. 7A).

b) Forma cristalină II pură s-a preparat de asemenea ca un compus cGMP în cantități de kg și s-a folosit ca API în studii preclinice și clinice. Acest API este cristalin, așa cum indică XRPD în Fig. 6B și Tabelul 1. DSC a acestuia API a indicat un vârf endotermic la 134.29°C (Fig. 7B). TGA pentru *Forma II* cristalină anhidră a compusului A nu a indicat pierdere în greutate semnificativă până înainte de 110°C (Fig. 8). Alte informații cu privire la *Forma II* sunt descrise în Exemplele 25 și 26.

Tabel 1: difracția razelor X pe pulberi a *Formei II*: se indică 2 theta, distanța d, intensitatea relativă, lățimea completă la jumătate din maxim (FWHM), numărul vârfurilor și numărul vârfurilor integrate pentru fiecare dintre vârfurile detectate.

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

Cele mai puternice 3 vârfuri									
	nr.	nr. vârf	2Theta (grade)	d (Å)	I/II	FWHM (grade)	Intensitate (numărări)	Integrate (numărări)	
	1	9	19.7767	4.48556	100	0.12710	6060	46562	
	2	1	9.8897	8.93652	82	0.11770	4979	35872	
	3	4	11.9300	7.41237	78	0.12940	4715	31676	
# Lista datelor vârfurilor									
			nr. vârf	2Theta (grade)	d (Å)	I/II	FWHM (grade)	Intensitate (numărări)	Integrate (numărări)
			1	9.8897	8.93652	82	0.11770	4979	35872
			2	10.7921	8.19122	30	0.11250	1795	12577
			3	11.7600	7.51913	31	0.13860	1884	19320
			4	11.9300	7.41237	78	0.12940	4715	31676
			5	14.7625	5.99590	16	0.17120	966	10620
			6	16.1991	5.46725	7	0.22540	401	5035
			7	18.2000	4.87044	33	0.19420	2024	22608
			8	18.4592	4.80263	77	0.16100	4695	40314
			9	19.7767	4.48556	100	0.12710	6060	46562
			10	21.2729	4.17333	4	0.16250	255	2404
			11	21.5904	4.11267	4	0.15390	235	2048
			12	22.1000	4.01898	1	0.11480	80	428
			13	22.3798	3.96936	12	0.14840	718	6890
			14	22.7003	3.91404	27	0.14230	1633	12995
			15	23.9292	3.71574	23	0.13200	1365	10904
			16	24.2575	3.66619	2	0.12910	98	600

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

Cele mai puternice 3 vârfuri										
	nr.	nr. vârf	2Theta (grade)	d (Å)	I/II	FWHM (grade)		Intensitate (numărări)	Integrate (numărări)	
				17	24.8370	3.58195	6	0.20850	352	6312
				18	25.2800	3.52017	2	0.11260	93	485
				19	26.1027	3.41106	3	0.14610	175	1203
				20	26.4361	3.36879	7	0.21560	420	7835
				21	26.9035	3.31132	2	0.11100	97	505
				22	27.2103	3.27467	1	0.12060	57	339
				23	28.3424	3.14639	1	0.10860	61	313
				24	28.7210	3.10577	4	0.16110	241	2421
				25	29.1497	3.06106	7	0.14910	433	4077
				26	29.4845	3.02706	3	0.17520	154	1267
				27	29.6800	3.00757	9	0.14740	561	5049
				28	29.8400	2.99180	7	0.10460	441	2992
				29	31.2386	2.86097	1	0.12450	70	414
				30	31.8919	2.80384	6	0.22250	387	5169
				31	32.6400	2.74126	5	0.16580	286	3185
32		32.9600	2.71538		20	0.22340		1 226		11010
33		33.1000	2.70421		22	0.13580		1 322		8576
34		33.3600	2.68373		6	0.13740		383		3789
35		33.9000	2.64220		1	0.16840		81		639
36		34.3800	2.60640		1	0.07660		47		173
37		34.6020	2.59019		1	0.39170		53		1011

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

24

Cele mai puternice 3 vârfuri								
	nr.	nr. vârf	2Theta (grade)	d (Å)	I/II	FWHM (grade)	Intensitate (numărări)	Integrate (numărări)
38		34.7600	2.57878		2	0.18600	95	867
39		34.9400	2.56590		4	0.16800	271	3999
40		36.2200	2.47811		6	0.14000	360	2580
41		36.4419	2.46352		4	0.21520	252	2910
42		36.8052	2.44004		9	0.16820	530	4818
43		37.4600	2.39887		2	0.07620	119	431
44		38.2448	2.35143		1	0.14780	83	597
45		38.4896	2.33704		2	0.17750	106	891
46		41.7800	2.16028		2	0.07640	118	426
47		43.3200	2.08698		2	0.13640	100	644
48		43.9467	2.05866		1	0.14990	68	477
							Scanare	
# Condiție măsurare tub raze X							axă acționare	Theta-2Theta
țintă			Cu			interval scanare	4.0000-45.0000 (grade)	
tensiune			40.0	(kV)		mod scanare	continuu	
curent			35.0	(mA)		viteză scanare	2.0000 (grade/min)	
						grad prelevare	0.0200 (grade)	
						timp prestabilit	0.60 (sec)	
						Axa Beta		
						Viteză de rotație	60:00 (rpm)	
Fante								
fantă divergență		1.00 (grade)						

Cele mai puternice 3 vârfuri								
	nr.	nr. vârf	2Theta (grade)	d (Å)	I/II	FWHM (grade)	Intensitate (numărări)	Integrate (numărări)
fantă dispersie		1.00 (grade)						
fantă recepție		0.30 (mm)						

c) Forma cristalină anhidră pură II poate fi obținută dintr-o soluție saturată a compusului A preparată adăugând compus A în acetonă la 30°C până la 50°C. Acestea s-au răcit în baie de acetonă/gheață pentru a induce precipitarea. Solidul format a fost izolat și caracterizat prin XRPD. XRPD a indicat vârfurile caracteristice ale *Formei II*.

d) Forma cristalină anhidră pură II poate fi obținută dintr-o soluție saturată a compusului A în acetonă preparată la 30°C și 50°C, care s-a răcit încet într-o baie de circulație programată. Suspensia formată a fost încălzită apoi la 50°C în 2 ore și răcită apoi la 25°C în 2 ore. Acest proces s-a repetat peste noapte și solidul a fost izolat pentru analiză ulterioară prin XRPD. XRPD a indicat vârfurile caracteristice ale *Formei II*.

Exemplul 8: Forma cristalină II a compusului A

a) În compusul A (1.05 g) s-a adăugat acetonitril (9 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține 0.71 g de compus A solid. Difracția razelor X pe pulberi, care a produs următoarele valori 2-theta, distanțe d și intensități relative, a confirmat că materialul este cristalin:

2 θ (± 0.1)	d (\AA , nerotunjit)	I/I ₀
9.9	8.894	100.0
10.8	8.16	12.7
11.8	7.482	33.0
12.2	7.225	11.3
14.8	5.971	24.0
15.5	5.729	2.9
16.2	5.458	15.0
17.3	5.120	18.9
18.2	4.861	59.4
18.5	4.792	63.7
19.8	4.476	81.4
21.3	4.164	9.5
21.6	4.107	11.6
22.4	3.960	12.2
22.7	3.909	19.0
24.0	3.704	5.4
24.7	3.605	8.2
26.3	3.39	8.4
28.8	3.100	6.9
29.2	3.058	6.3
29.7	3.002	9.1
31.3	2.859	3.7
32.0	2.801	7.7
32.9	2.717	7.5
34.0	2.637	2.8
35.0	2.563	5.2
36.5	2.460	6.6
36.9	2.436	9.5

2 θ (\pm 0.1)	d (\AA, nerotunjit)	I/I₀
37.4	2.402	2.1
38.3	2.348	3.3

CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 15.371, 14.834, 28.871, 26.010, 52.326, 49.327, 43.582, 39.487, 38.761, 45.773, 44.974, 65.289, 64.013, 175.005.

ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 729, 773, 822, 906, 944, 989, 1027, 1065, 1108, 1147, 1194, 1279, 1294, 1340, 1362, 1425, 1447, 1464, 1667, 2792, 2850, 2869, 2901, 2940, 2951, 3006, 3160, 3428.

DSC a indicat endotermii la 50-77°C (foarte mici și largi posibil din cauza prezenței cantităților mici de *Formă III*), 105.2°C (inițiere la 104.5°C; foarte mici, posibil din cauza prezenței cantităților mici ale *Formei I*) și 134.8°C (inițiere 133.4°C).

b) Forma cristalină anhidră pură *II* poate fi obținută în acetonitril uscat (Exemplul 26 și Fig 11),

c) Forma cristalină anhidră pură *II* poate fi obținută dintr-o suspensie a *Formei I* și *III* monohidrat în acetonitril (Exemplul 22).

d) Forma cristalină anhidră pură *II* poate fi obținută dintr-o soluție saturată a compusului A preparată adăugând compus A în acetonitril la 30°C până la 50°C și aceasta s-a răcit în baie de acetonă/gheață pentru a induce precipitarea. Solidul format a fost izolat și caracterizat prin XRPD și a indicat vârfurile caracteristice ale *Formei II*.

e) Forma cristalină anhidră pură *II* poate fi obținută dintr-o soluție saturată a compusului A în acetonitril preparată la 30°C și 50°C, care s-a răcit încet într-o baie de circulație programată. Suspensia formată a fost încălzită apoi la 50°C în 2 ore și răcită apoi la 25°C în 2 ore. Acest proces s-a repetat peste noapte și solidul a fost izolat pentru analiză ulterioară prin XRPD, care a indicat vârfurile caracteristice ale *Formei II*.

Exemplul 9: Forma cristalină *II* a compusului A

a) În compusul A (1.25 g) s-a adăugat hexan (100 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține 1.06 g de compus A solid. Difracția razelor X pe pulberi a confirmat că materialul a fost forma cristalină *II* cu mici cantități de *Forma I*. Această *Formă* este definită *Forma II* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ^{13}C RMN & ATR-FT-IR:

CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 15.385, 14.829, 28.998, 25.945, 52.293, 49.345, 43.595, 39.504, 45.791, 45.014, 65.441, 64.086, 174.963 (Tabel 6).

ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 730, 773, 805, 820, 854, 905, 944*, 988*, 1027*, 1064, 1108*, 1148, 1193, 1278, 1294, 1339, 1362, 1424, 1446, 1458, 1664, 2685, 2723, 2771, 2850, 2868, 2901, 2940, 2951, 3005 (* Vârfuri cauzate de cantitățile minore de *Formă I* în *Forma II* a compusului A).

b) Forma cristalină anhidră pură *II* poate fi obținută prin echilibrarea fazei unei suspensii de compus A în hexan la 50°C \pm 1.

După echilibrare 24 de ore, supernatantul a fost filtrat și solidul a fost colectat și analizat prin XRPD. Difracția razelor X pe pulberi a confirmat că materialul este cristalin și a produs vârfurile caracteristice ale valorilor 2-theta, distanțele d și intensitățile relative ale *Formei II*.

Exemplul 10: Forma cristalină *II* a compusului A

În compusul A (1.48 g) s-a adăugat dioxan (4 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține 0.77 g de compus A solid. Difracția razelor X pe pulberi, care a produs următoarele valori 2-theta, distanțe d și intensități relative, a confirmat că materialul este cristalin:

2 θ (\pm 0.1)	d (\AA, nerotunjit)	I/I₀
9.9	8.906	100
10.8	8.181	18.1
11.8	7.498	27.7
12.2	7.238	5.4

2 θ (± 0.1)	d (\AA , nerotunjit)	I/I ₀
14.8	5.973	16.2
15.5	5.731	1.7
16.2	5.458	10.4
17.31	5.124	10.5
18.2	4.866	38
18.5	4.801	36.2
19.8	4.479	72.7
21.3	4.169	5.6
21.6	4.106	6.4
22.4	3.968	9.3
22.7	3.908	14.4
24.0	3.712	5.3
24.9	3.578	5
26.4	3.38	4.7
28.8	3.105	4
29.2	3.06	4.4
29.8	2.993	5.4
31.9	2.805	4.8
32.9	2.718	9.4
35.0	2.563	3.1
36.8	2.44	4.1
38.5	2.337	1.8

Așa cum se indică în Fig. 9 (*Forma II*) CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 15.359, 14.788, 28.926, 25.956, 52.311, 49.342, 43.462, 39.543, 45.806, 44.960, 65.557, 63.967, 174.965.

Așa cum se indică în Fig. 10 (*Forma II*), ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 729, 773, 822, 906, 944, 988, 1027, 1065, 1109, 1148, 1194, 1279, 1294, 1339, 1362, 1426, 1447, 1471, 1671, 2793, 2850, 2869, 2901, 2941, 2951, 3012, 3159, 3432.

DSC a indicat endotermii la 56-66°C (foarte mici, probabil reziduu de solvent sau cantitate mică de *Forma III*) și 134.9°C (inițiere la 133.7°C).

Această formă este definită de asemenea ca *Forma II* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ^{13}C RMN și ATR-FT-IR.

Exemplul 11: Forma cristalină II a compusului A

În compusul A (0.19 g) s-a adăugat dietileter (7 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține compus A solid.

CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 15.206, 14.629, 13.102*, 28.814, 25.747, 52.167, 49.182, 43.326, 39.323, 38.529, 45.610, 44.756, 66.827*, 65.310, 63.845, 174.863. (* Vârfurile la 13.102 și 66.827 pot fi cauzate de prezența unei cantități minore de *Forma I*).

ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 728, 773, 822, 944, 987, 1027, 1065, 1108, 1147, 1278, 1293, 1339, 1362, 1425, 1445, 1459, 1664, 2787, 2847, 2869, 2902, 2921, 2951, 3006, 3147.

Această formă este definită ca *Forma II* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ^{13}C RMN și ATR-FT-IR.

Exemplul 12: Forma cristalină II a compusului A

Forma cristalină anhidră pură II poate fi obținută dintr-o soluție saturată a compusului A în hexan preparată la 30°C și 50°C, care s-a răcit încet într-o baie de circulație programată. Suspensia formată a fost încălzită apoi la 50°C în 2 ore și răcită apoi la 25°C în 2 ore. Acest proces s-a repetat peste noapte și solidul a fost izolat pentru analiză ulterioară prin XRPD și a indicat vârfurile caracteristice ale *Formei II*.

Exemplul 13: Forma cristalină II a compusului A

În compusul A (0.10 g) s-a adăugat ciclohexan (5 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține compus A solid.

CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 15.356, 14.775, 29.061, 25.940, 52.340, 49.360, 43.368, 39.70438.721, 45.819, 44.950, 65.646, 64.006, 175.093.

ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 668, 682, 707, 749, 774, 809, 824, 862, 945, 988, 1027, 1065, 1110, 1146, 1195, 1279, 1294, 1351, 1448, 1468, 1676, 2735, 2792, 2816, 2827, 2851, 2900, 2922, 2941.

Această formă este definită ca *Forma II* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ^{13}C RMN și ATR-FT-IR.

Exemplul 14: Forma polimorfă cristalină III a compusului A

Forma cristalină III a compusului A poate fi produsă dintr-o resuspensie a compusului A în apă deionizată și filtrare. Difrakția razelor X pe pulberi a confirmat că materialul este cristalin (Fig. 2).

Experimentele inițiale care au încercat să identifice un solvent utilizabil pentru recristalizarea compusului A pentru cristalizarea cGMP la scară largă a API au arătat că se poate folosi o varietate de solvenți pentru a produce API cu recuperare bună. Totuși, mulți dintre acești solvenți (*inter alia*, acetat de etil/heptan, etanol, tetrahidrofuran, toluen, acetat de izobutil, metil izobutil cetonă) nu au fost adecvați pentru creșterea scării din cauza faptului că produsul final, cristale lungi în formă de ace, s-au lipit de părțile laterale ale balonului. Aceste solide lipicioase au necesitat răzuire manuală pentru a le îndepărta. Acetona a apărut ca singurul solvent care a produs un material alb cu o pierdere minimă de solide pe părțile laterale ale balonului. În acest caz, recristalizarea din acetonă a produs *Forma II* cristalină (Fig. 6-8). Hidratarea produsului final a fost ultima cerință necesară pentru a produce *Forma III*. Experimentul a arătat că acest compus A ar putea prelua aproximativ 1 echivalent molar de apă într-o soluție apoasă de acetonă, la agitare timp de aproximativ 0.5 ore. Astfel, *Forma III* cristalină a compusului A a fost produsă în cantități mari de kg ca API cGMP prin adăugarea a 1.3 moli de apă deionizată în soluția compusului A în acetonă. Deoarece compusul A (*Forma II*) a putut capta cu ușurință apa, trebuie dezvoltată o metodă de uscare care să elimine acetona fără a elimina apa. Experimentele de uscare în cuptor s-au dovedit nepractice în acest scop. Uscarea materialului peste noapte sub vid complet la 40°C elimină aproape complet toată apa, așa cum a arătat analiza Karl Fisher. Chiar și la 20-25°C, sub vid complet, apa poate fi îndepărtată din moleculă. S-a descoperit ulterior că, dacă umiditatea relativă scade sub 10%, apa va fi îndepărtată. Invers, dacă umiditatea relativă ar fi peste 60%, produsul ar recâștiga acea apă, devenind în cele din urmă un hidrat complet. Din aceste date au fost dezvoltate două metode de hidratare. Ambele metode presupun mai întâi formarea hidratului prin adăugarea a 1.3 moli de apă în soluția de cristalizare omogenă; filtrarea materialului hidratat; analiza prin Karl Fisher; și uscarea aceluși material pe filtru cu vid și un flux de azot. Astfel se elimină acetona fără a deshidrata molecula. Cealaltă metodă ar fi implicat îndepărtarea acetonei folosind un cuptor cu vid la temperatura ambiantă, apoi rehidratarea materialului prin creșterea umidității relative din cuptor la 60-90%. S-au introdus 15.11 acetonă, 1 kg de compus A într-un vas și soluția a fost adusă la reflux atmosferic. Soluția este apoi menținută la reflux pentru a asigura dizolvarea completă a solidelor. Soluția este apoi răcită la 35-45°C și trecută printr-un filtru în vederea îndepărtării oricăror particule. Acum soluția este încălzită și distilată atmosferic până la 7.4-7.61. Se adaugă 0.11 apă deionizată și soluția este răcită la -5 până la -10°C timp de 3-4 ore. Soluția este apoi menținută la -5 până la -10°C nu mai puțin de 1 oră. În acest moment, se efectuează un control al procesului, solidele filtrate sunt analizate cu privire la conținutul de apă, dacă analiza Karl Fisher este peste 7.5% procesul continuă. Solidele sunt apoi filtrate și uscate pe filtru cu vid și flux de N_2 minim 4 ore. Cristalizarea produce aproximativ 1.0 kg de compus A monohidrat, *Forma III* ca API (randament -93%); (Fig. 4B, Fig. 5 și Exemplul 24).

Difrakția razelor X pe pulberi a confirmat că materialul astfel obținut a fost cristalin (Tabel 2 și Fig 2):

Tabel 2: difracția razelor X pe pulberi pentru *Forma III*: se indică 2 theta, distanța d, intensitatea relativă, lățimea completă la jumătate din maxim (FWHM), numărul vârfurilor și numărul vârfurilor integrate pentru fiecare dintre vârfurile detectate

# Cele mai puternice 3 vârfuri							
nr.	nr. vârf	2Theta (grade)	D (Å)	I/II	FWHM (grade)	Intensitate (numărări)	Integrate (numărări)
1	6	17.51	5.06	100	0.1821	8489	75983
2	3	12.25	7.21	33	0.1710	2810	29889
3	5	17.26	5.13	28	0.1622	2419	31649
# Lista vârfurilor							
	nr. vârf	2Theta (grade)	D (Å)	I/II	FWHM (grade)	Intensitate (numărări)	Integrate (numărări)
	1	8.80	10.03792	3	0.11770	4979	35872
	2	9.67	9.13934	1	0.11250	1795	12577
	3	12.25	7.21045	33	0.13860	1884	19320
	4	15.62	5.65862	1	0.12940	4715	31676
	S	17.26	5.13352	28	0.17120	966	10620
	6	17.51	5.06193	100	0.22540	401	5035
	7	17.80	4.97898	5	0.19420	2024	22608
	8	19.28	4.59999	1	0.16100	4695	40314
	9	19.89	4.46131	10	0.12710	6060	46562
	10	21.64	4.10292	19	0.16250	255	2404
11	22.72		3.91069	1	0.15390	235	2048
12	23.08		3.85050	2	0.11480	80	428
13	23.53		3.77803	5	0.14840	718	6890
14	24.44		3.63922	5	0.14230	1633	12995
15	24.56		3.62171	6	0.13200	1365	10904

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

31

# Cele mai puternice 3 vârfuri							
nr.	nr. vârf	2Theta (grade)	D (Å)	I/II	FWHM (grade)	Intensitate (numărări)	Integrate (numărări)
16	26.31		3.38435	12	0.12910	98	600
17	27.23		3.27210	1	0.20850	352	6312
18	28.80		3.09728	4	0.11260	93	485
19	30.22		2.95504	1	0.14610	175	1203
20	30.38		2.93848	2	0.21560	420	7835
21	31.27		2.85797	5	0.11100	97	505
22	31.62		2.82733	7	0.12060	57	339
23	31.76		2.81518	6	0.10860	61	313
24	32.06		2.78952	2	0.16110	241	2421
25	32.54		2.74976	1	0.14910	433	4077
26	32.78		2.72988	1	0.17520	154	1267
27	32.92		2.71859	1	0.14740	561	5049
28	34.03		2.63228	1	0.10460	441	2992
29	34.57		2.59259	3	0.12450	70	414
30	34.86		2.57168	2	0.22250	387	5169
31	35.05		2.55833	2	0.16580	286	3185
32	35.39		2.53399	8	0.22340	1226	11010
33	35.50		2.52670	4	0.13580	1322	8576
34	36.03		2.49088	2	0.13740	383	3789
35	36.50		2.45949	1	0.16840	81	639
36	37.11		2.42099	1	0.07660	47	173
37	37.36		2.40531	1	0.39170	53	1011
38	38.50		2.33632	2	0.18600	95	867

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

32

# Cele mai puternice 3 vârfuri							
nr.	nr. vârf	2Theta (grade)	D (Å)	I/II	FWHM (grade)	Intensitate (numărări)	Integrate (numărări)
39	39.10		2.30208	1	0.16800	271	3999
40	39.50		2.27966	3	0.14000	sso	2580
41	40.18		2.24253	2	0.21520	252	2910
42	41.30		2.18378	1	0.16820	530	4818
43	41.90		2.15414	1	0.07620	119	431
44	42.16		2.14147	1	0.14780	83	597
45	42.39		2.13069	1	0.17750	106	891
46	43.41		2.08284	1	0.07640	118	426
47	43.70		2.06971	1	0.13640	100	644
48	43.94		2.05880	2	0.14990	68	477

Detalii experimentale pentru Tabelul 1).

Fig. 4 prezintă curbe de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) pentru o formă cristalină monohidrat a compusului A (*Forma III*); A) dintr-o resuspensie în apă. DSC indică două vârfuri endotermice, unul la circa 77.10°C și celălalt la circa 134.87°C; și B) ingredientul farmaceutic activ cGMP (API), preparat prin cristalizare din acetonă și 1.3 echivalent de apă. DSC indică două vârfuri endotermice, unul la circa 61.18°C și celălalt la circa 133.75°C.

Fig. 5 prezintă rezultatul analizei termogravimetrice (TGA) pentru o formă cristalină monohidrat a compusului A (*Forma III*; API). TGA indică o pierdere în greutate de 7.8% la încălzire la o temperatură de până la circa 110°C. Umiditatea prin analiza Karl Fischer este 7.7%, așa cum s-a preconizat dintr-un monohidrat stoichiometric.

Exemplul 15: Transformarea Formei II în Forma III

Forma II cristalină a compusului A (0.4631 g; cristalizată din acetonitril) a fost introdusă într-un desicator la 95% umiditate relativă (soluție saturată de Na₂HPO₄) la temperatura camerei o săptămână (Fig 15A). Analiza materialului cristalin prin difracția razelor X pe pulberi, ATR FT-IR, CP-MAS ¹³C RMN în stare solidă, DSC și TGA a indicat că materialul nu a fost nici *Forma I* cristalină, nici *Forma II* a compusului A, ci *Forma III* (Fig 15B). Se va înțelege că difracția razelor X pe pulberi, caracteristicile ATR FT-IR și ¹³C RMN ale *Formei III* sunt similare cu cele ale *Formei I*. Totuși, examinarea DSC a indicat endotermii la 58-94°C (foarte largi) și 133.9°C (inițiere 133.4°C), iar curba TGA a indicat pierdere de 7.3% a greutății între 58°C și 94°C, indicând prezența unei molecule de apă pentru fiecare moleculă de compus A, ambele aspecte caracteristice ale *Formei III* (Fig 15). În mod remarcabil, un astfel de comportament de hidratare continuă cu inițiere la temperatură relativ mică este comun pentru hidrații tip canale atribuiți și atribuiți și *Formei III* (vezi și Mirza et al., AAPS Pharma Sci. 5(2): 2003). Difracția razelor X pe pulberi a confirmat că materialul astfel obținut a fost cristalin:

2 θ (± 0.2)	d (Å, nerotunjit)	I/I ₀
8.8	10.338	2.6
9.6	9.439	1.9
12.2	7.360	40.4
15.5	5.786	6.6
17.3.	5.187	100.0
17.5	5.091	61.5
19.3	4.645	2.3
19.9	4.512	26.2
21.6	4.147	40.1
22.8	3.944	4.0
23.1	3.895	5.9
23.5	3.815	4.2
24.5	3.673	12.5
26.3	3.414	21.8
28.8	3.121	8.4
30.3	2.967	4.5
31.2	2.882	7.1
31.6	2.849	13.8
32.5	2.772	2.8
34.0	2.651	3.7
34.6	2.611	5.3
35.0	2.576	7.4

2 θ (± 0.2)	d (Å, nerotunjit)	I/I ₀
35.4	2.550	7.6
36.0	2.510	6.8
37.4	2.418	2.4
38.5	2.353	4.2
39.5	2.294	3.1

CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 13.771, 30.702, 44.121, 41.489, 54.598, 52.647, 47.073, 67.559, 174.932.

5 ATR-FT-IR a produs un spectru având următoarele vârfuri de absorbție (cm^{-1} , nerotunjit): 725.774, 808, 827, 985, 1039, 1070, 1110, 1144, 1194, 1277, 1291, 1353, 1369, 1388, 1426, 1438, 1467, 1659, 2789, 2835, 2918, 3088, 3144, 3422.

Exemplul 16: Amestec de Forme I și II

10 În compusul A (0.12 gr.) s-a adăugat diclorometan (0.2 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține compus A solid.

15 CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 14.708, 14.581, 13.122, 30.010, 25.692, 53.942, 52.012, 49.300, 43.437, 40.832, 46.449, 66.949, 65.522, 63.884, 174.237.

Această formă este definită ca un amestec de *Forme I* și *Forma II* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ¹³C RMN & ATR-FT-IR.

Exemplul 17: Amestec de Forme I și II

20 În compusul A (0.12 gr.) s-a adăugat toluen (0.5 ml) și amestecul s-a încălzit pentru a dizolva compusul A. Soluția limpede s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. În soluție s-a format material solid care, cu ochiul liber, a părut cristalin. Acest material s-a colectat prin filtrare și s-a uscat la temperatura camerei în vid pentru a obține compus A solid.

25 CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a materialului cristalin a produs un spectru având următoarele deplasări chimice (δ_c în ppm, nerotunjit): 15.331, 14.724, 13.275, 30.157, 29.055, 25.906, 54.082, 52.728, 52.228, 49.334, 43.489, 39.538, 37.700, 45.790, 44.884, 67.063, 65.623, 63.970, 175.004.

Această formă este definită ca un amestec de *Forme I* și *Forma II* datorită vârfurilor caracteristice în CP/MAS ¹³C RMN & ATR-FT-IR.

30 Exemplul 18: Transformarea *Formei I* în *Forma II* prin încălzire

a) În timpul încălzirii la 90°C a *Formei I* cristaline a compusului A (cristalizată din acetat de etil), vârfurile caracteristice ale *Formei I* au scăzut (remarcabil în special în spectrul CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă în regiunile 14-15, 26-29, 44-46 și 63-66 ppm), iar cele ale *Formei II* cristaline a compusului A au crescut [vârfuri de diagnostic (15.4, 14.7), (29.1, 25.9), (64.0, 65.7) ppm]. *Forma I* cristalină a compusului A a fost complet convertită în *Forma II* cristalină a compusului A în 4 ore.

b) *Forma IIII* cristalină a compusului A, cristalizată din apă, a fost încălzită la 90°C timp de 75 min. CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a produsului a confirmat că *Forma IIII* cristalină s-a transformat în *Forma II* cristalină (Fig 16).

40 c) *Forma II* cristalină a compusului A a fost încălzită la 70°C timp de 10 h, apoi lăsată la temperatura camerei peste noapte. CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a produsului a confirmat că *Forma II* cristalină a fost neschimbată.

Exemplul 19: Transformarea *Formei I* în *Forma II* prin topire

45 a) *Forma IIII* cristalină a compusului A (cristalizată din apă) a fost încălzită la 160°C și materialul topit a fost lăsat la temperatura camerei pentru cristalizare. CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a produsului a confirmat obținerea *Formei* cristaline *II*.

b) *Forma* cristalină *II* a compusului A (cristalizată din acetonitril) a fost încălzită la 160°C și materialul topit a fost lăsat la temperatura camerei pentru cristalizare. CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă a produsului a confirmat obținerea *Formei* cristaline *II*.

50

Exemplul 20: Transformarea Formei II în Forma I sau într-un amestec de Forma I și III, în condiții ambiante

- 5 a) Forma cristalină II a compusului A a fost lăsată la temperatura camerei 90 de zile. S-a confirmat prin CP-MAS ^{13}C RMN în stare solidă că forma cristalină II s-a transformat în forma cristalină I.
- b) API Forma II se transformă în Forma I după expunere la 90% umiditate relativă 3 ore, așa cum arată DSC modulară (MDSC). Astfel, Forma II (MDSC= 134.4°C) se transformă în Forma I (MDSC= 104.0°C și 133.8°C).
- 10 c) API Forma II se transformă într-un amestec de Forma I și III la expunere la umiditate ambiantă la temperatura camerei patru luni, așa cum arată MDSC (izotermii: 62.2°C, 104.2°C și 134.1°C).

Exemplul 21: Forma I cristalină nu se transformă în Forma III la umiditate mare

- Forma I cristalină a compusului A (0.4149 g, cristalizată din acetat de etil) s-a introdus într-un desicator la 95% umiditate relativă (soluție saturată de Na_2HPO_4) la temperatura camerei o săptămână. Analiza materialului cristalin prin difracția razelor X pe pulberi, ATR FT-IR, CP-MAS ^{13}C RMN în stare solidă, DSC și TGA a confirmat că materialul este încă Forma I cristalină și nu s-a transformat în Forma III. Aceasta este o altă indicație că Forma I și Forma III sunt forme cristaline diferite.

Exemplul 22: Transformare în suspensie

- 20 Acetonitril (2 ml) s-a adăugat într-un amestec de forme cristaline I și III ale compusului A (0.15 g; cristalizate din apă) și suspensia rezultată s-a agitat la temperatura camerei 6 ore, după care solidul rămas a fost filtrat. S-a confirmat prin CP-MAS ^{13}C RMN în stare solidă că amestecul de forme cristaline I și III s-a transformat în Forma II.

Exemplul 23: Echilibrarea de fază a amestecurilor

- 25 a) O cantitate predeterminată de forme cristaline anhidre și monohidrat ale compusului A au fost amestecate individual cu o cantitate predeterminată de forme anhidre sau monohidrat ale compusului A și apoi echilibrate în acetonă și monitorizate prin XRPD. S-a obținut forma cristalină anhidră în mare măsură pură (Forma II) din ambele experimente.
- 30 b) O cantitate predeterminată de forme cristaline anhidre și monohidrat ale compusului A au fost amestecate individual cu o cantitate predeterminată de forme anhidre sau monohidrat ale compusului A și apoi echilibrate în acetonă și monitorizate prin XRPD. Solidele s-au convertit complet în Forma III monohidrat în mare măsură pură în 2 ore.

Exemplul 24: Proprietățile fizice ale Formei III cristaline monohidrat a compusului A

- 35 Proprietățile fizice ale Formei III cristaline monohidrat a compusului A sunt prezentate în Tabelele 2, 3 și Exemplele 14 și 21.

Tabel 3. Caracterizarea fizică a formei cristaline monohidrat a compusului A (Forma III).

Forma probei	Formă monohidrat	
Aspect	Pulbere albă	
Descriere fizică	Cristale lungi în formă de tije	
DSC	$T_{\text{inițiere}} (\text{°C})$	$T_{\text{vârf}} (\text{°C})$
	57.6	77.1
	133.7	134.9
Difracția pe pulberi a razelor X	Cristalin	
	Valori 2 theta: vezi Tabelul 2.	

- 40 Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X arată că proba este un material cristalin (Fig. 2). DSC a acestei probe arată două vârfuri DSC, unul la circa 77.1°C (larg) și celălalt la circa 134.9°C (Fig. 4A); și pentru API 61.18°C (larg) și 133.75°C (Fig. 4B). Rezultatele TGA (Fig. 5) indică o pierdere în greutate de 7.8% până la circa 110°C, așa cum s-a preconizat dintr-un monohidrat stoichiometric. După topire, a avut loc imediat descompunerea termică și materialul s-a descompus
- 45 complet la circa 230°C.

API cGMP *Forma III* este foarte stabilă în condiții pe termen lung la 25°C/60% RH fără modificare de aspect (pulbere albă); DSC (T=0, 64.2°C și 133.8°C; și T=12 luni, 64.5°C și 133.8°C, așa cum s-a estimat din aspectele caracteristice ale *Formei III*); puritate prin HPLC (achiral), 100% și HPLC (chiral), 99.9-100%; conținut de apă (7.6-8%). *Forma III* nu se transformă în *Forma I*. În plus, *Forma I* nu se transformă în *Forma III*. Aceasta este o altă indicație că *Forma I* și *Forma III* sunt forme cristaline diferite și non-interconvertibile.

În mod important, API *Forma III* este fizic stabilă și nehigroscopică și nu a adsorbit apă la 8-90% umiditate relativă. În consecință, nu se modifică nici tiparul pulberii. Nu s-a detectat desorbție a apei la umiditate relativă peste 7%. La umiditate relativă sub 7% *Forma III* începe să se deshidrateze, atingând pierdere practic completă a apei la 2% umiditate relativă.

Solubilitatea apoasă a API (*Forma III*) = 5.3 mg/ml.

Exemplul 25: Caracteristicile fizice ale formei cristaline anhidre a compusului A (*Forma II*)

Proprietățile fizice ale formei cristaline anhidre *II* a compusului A sunt prezentate în Tabelele 1 și 4.

Tabel 4 Caracterizarea fizică a formei cristaline anhidre *II* a compusului A.

Forma probei	Formă anhidră	
Aspect	Pulbere albă	
Descriere fizică	Formă de ace	
Punct de topire	131.2-133.3°C	
DSC	T _{inițiere} (°C)	T _{vârf} (°C)
	134.2	135.4
Difracția pe pulberi a razelor X	Cristalin	
	Valori 2 theta: vezi Tabelul 1.	

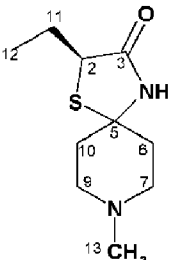
Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X (Fig. 6; Tabel 1) arată că proba este cristalină cu punct de topire de circa 131.2-133.3°C. DSC arată că materialul cristalin are o T_{inițiere} la circa 134.2°C și T_{vârf} la circa 135.4°C (Fig. 7A) și la circa 134,29°C pentru API (Fig. 7B). Rezultatele TGA (Fig. 8) nu indică pierdere în greutate semnificativă înainte de 110°C. După topire, a avut loc descompunerea termică; materialul s-a descompus complet la circa 250°C.

API *Forma II* este foarte stabilă peste doi ani ca *Forma II* anhidră păstrată în atmosferă uscată. *Forma II* anhidră, depozitată la temperatura camerei și umiditate ambiantă, începe să se transforme în forma de hidrat. Dovezile conversiei parțiale a formei anhidre în hidrat se bazează pe conținutul de apă crescut observat la manipulare repetată. Odată cu echilibrarea *Formei II* anhidre la umiditate ridicată, conversia în *Forma III* monohidrat are loc pe baza absorbției apei molare stoichiometrice și proprietăților termice.

CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă se poate folosi pentru a determina numărul moleculelor în unitatea asimetrică cristalografică (Harris, Analyst 131 (2006), 351-373; Harris, Solid State Sciences 6 (2004), 1025-1037). Cristalele moleculare care conțin mai mult de o moleculă din aceeași specie în unitatea asimetrică sunt în locuri cristalografice diferite, astfel încât au medii diferite. În consecință, RMN ar arăta că au proprietăți diferite și atomii analogi (de exemplu, carbon) se vor deosebi în principiu în deplasările lor chimice. În general, când apar vârfuri ca multiplu pentru rezonanța ¹³C, numărul componentelor de multiplu indică numărul moleculelor în unitatea asimetrică. Astfel, pentru *Forma I* cristalină a compusului A (vezi Fig. 9B și Tabelul 5) - s-a observat un set de semnale, indicând că o moleculă a compusului A este prezentă în unitatea asimetrică (vezi și Exemplul 27; Fig. 14). Pe de altă parte, pentru *Forma II* cristalină a compusului A (vezi Fig. 9A și Tabelul 5) - dublarea unor vârfuri de rezonanță (remarcabile în special în regiunile 14-15, 26-29, 44-46 și 63-66 ppm) arată că sunt prezente mai multe molecule de compus A în unitatea cristalină (vezi și Exemplul 25; Fig. 11). Examinarea spectrului CP/MAS ¹³C RMN în stare solidă al fiecărei forme individuale (*Formele II și I* cristaline ale compusului A) [Fig. 9A, vârfuri de diagnostic (15.4, 14.7), (29.1, 25.9), (64.0, 65.7) ppm; Fig. 9B, vârfuri de diagnostic 13.3, 30.2, 67.1 ppm] și spectrul unui amestec *bona fide* de *Forme I și II* cristaline [Fig. 9D, vârfuri de diagnostic (15.4, 14.7, 13.3), (29.1, 25.9, 30.2), (64.0, 65.7, 67.1) ppm], arată evident că *Forma II* cristalină a compusului A nu conține cantități detectabile de *Formă I*

cristalină. În plus, *Forma II* cristalină a compusului A nu conține cantități detectabile de *Formă III* cristalină a compusului A (Fig. 9C & 9D). În mod remarcabil, *Forma I* și *Forma III* au același spectru CP/MAS ^{13}C RMN (Fig. 9B și 9C).

5 **Tabel 5:** Deplasările chimice (δ_c în ppm) CP/MAS ^{13}C RMN în stare solidă ale compusului A cristalizat din diferiți solvenți.

carbon	Soluție în CDCl_3	în <i>Forma III</i> *	<i>Forma I</i> acetat etil	<i>Forma I</i> de apă	<i>Forma III</i> acetonitril	<i>Forma II</i> hexan	<i>Forma II</i> dioxan	
	C3	175.37	174.93	174.36	174.41	175.01	174.96	174.97
	C5	63.41	67.56	67.09	67.08	65.29,	65.44,	65.56,
						64.01	64.09	63.97
	C13	45.65	47.07	46.59	46.61	45.77,	45.79,	45.81,
						44.97	45.01	44.96
	C7	52.89,	52.65,	52.15,	52.16,	52.33,	52.29,	52.31,
	C9	52.74	54.60	54.08	54.14	49.33,	49.35,	49.34,
	C2	48.98				43.58,	43.59,	43.46,
	C6	41.29,	44.12,	43.61,	43.61,	39.49,	39.50	39.54
	C10	41.24	41.49	40.97	40.97	38.76		
	C11	27.16	30.70	30.15	30.15	28.87,	28.99,	28.93,
						26.01	25.95	25.96
	C12	11.46	13.77	13.27	13.27	15.37,	15.39,	15.36,
						14.83	14.83	14.79

* Exemplul 15

10 Sub microscopie optică inversată, cristalele obținute din acetat de etil (*Forma I*), apă și etanol au fost cristale în formă de placă, în timp ce cristalele obținute din izopropanol au formă plană și cristalele obținute din acetona, tetrahidrofuran și *tert*-butilmetil eter au forme de ace. *Forma II* anhidră a compusului A s-a cristalizat sub formă de ace din acetonitril, ciclohexan, hexan și dietil eter.

15 Sub microscopie electronică de scanare (SEM), *Forma II* anhidră și *Forma III* monohidrat ale compusului A sunt cristale lungi în formă de tije. Cu toate acestea, loturile de monohidrat din *Forma III* par să aibă o distribuție mai uniformă a mărimii cristalelor. Proba anhidră pare să aibă câteva cristale lungi printre cristale în mare parte mai mici. Textura de suprafață a formei anhidre pare mai netedă la o mărire mai mare în comparație cu suprafața cristalelor monohidrat.

Exemplul 26: Radiația X a unui singur cristal al *Formei II* a compusului A (cristalizată din acetonitril)

20 Un singur cristal al compusului A a fost atașat de o fibră de sticlă, cu adeziv epoxi, și transferat într-un difractometru cu raze X Bruker SMART APEX CCD dotat cu un monocromator de grafit. Datele au fost colectate la 173K folosind radiație $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71073$ Å) și pachet software SMART. Imediat după colectare, cadrele de date brute au fost transferate pachetul de programe SAINT pentru integrare și reducere. Structura a fost soluționată și rafinată prin pachetul software SHELXTL. (Tot software-ul a provenit de la Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germania). Datele radiației X a structurii monocristaline a compusului A anhidru sunt prezentate în Tabelele 6-11.

25 Cristalul anhidru al compusului A s-a cristalizat în grupul spațial $P2(1)$ cu patru molecule în celula unitară. Există două molecule de compus A în unitatea asimetrică a cristalului *anhidrat* din grupul spațial chiral $P2_1$ (după cum s-a concluzionat și din studiile CP/MAS ^{13}C RMN). Aceste două molecule sunt diferite din punct de vedere conformațional. Molecula 1 are o conformație răsucită a inelului cu cinci membri cu o axă pseudo- C_2 prin legătura $\text{C}=\text{O}$. Molecula 2 are o conformație de înveliș a inelului cu cinci membri, în care atomul S ocupă poziția *flap*. Figura 11 prezintă moleculele și poziția lor în celula unitară a structurii. Simularea pe computer a monocristalului anhidru al

compusului A și tiparele XRPD ale materialului cristalin al *Formei II* a arătat că ambele sunt aceeași polimorfă (Fig 12).

Tabel 6

Date cristaline și finisarea structurii		
Formula empirică	C10 H18 N2 O S	
Greutatea Formulei	214.32	
Temperatură	173(1) K	
Lungime de undă	0.71073 Å	
Sistem cristalin	Monoclinic	
Grup spațial	P2(1)	
Dimensiuni celulă unitară	a = 8.1416(13) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 7.9811(12) Å	$\beta = 90.761(2)^\circ$.
	c = 17.878(3) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volum	1161.6(3) Å ³	
Z	4	
Densitate (calculată)	1.226 Mg/m ³	
Coeficient de absorbție	0.251 mm ⁻¹	
F(000)	464	
Dimensiune cristal	0.30 × 0.14 × 0.12 mm ³	
Interval theta pentru colectarea datelor	2.28 până la 26.00°.	
Intervale coeficienți	-10 ≤ h ≤ 10, -9 ≤ k ≤ 9, -22 ≤ l ≤ 22	
Reflexii colectate	10907	
Reflexii independente	4514 [R(int) = 0.0339]	
Completitudine la theta = 26.00°	99.8%	
Corecție absorbție	Nici una	
Transmisie max. și min.	0.9705 și 0.9284	
Metodă finisare	Matrice completă, cele mai mici pătrate pe F ²	
Date / restricții / parametri	4514 / 1 / 265	
Concordanță pe F ²	1.306	
Coeficienți R finali [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0684, wR2 = 0.1467	
Coeficienți R (toate datele)	R1 = 0.0710, wR2 = 0.1478	
Parametru structură absolut	0.04(11)	

Date cristaline și finisarea structurii		
Cea mai mare diferență vârf și gol		0.560 și -0.453 e.Å ⁻³

Tabel 7

Coordonate atomice ($\times 10^4$) și parametrii deplasării izotropice echivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$). U(ec) se definește ca o treime din traseul tensorului U^{ij} ortogonalizat.

	x	y	z	U(ec)
C(1)	5771(5)	7715(5)	6074(2)	23(1)
C(2)	6746(5)	8259(5)	5395(2)	21(1)
C(3)	8368(5)	5890(5)	5781(2)	20(1)
C(4)	7760(5)	4260(5)	5419(2)	23(1)
C(5)	8163(5)	2750(5)	5893(2)	23(1)
C(6)	10525(5)	4131(5)	6431(2)	24(1)
C(7)	10190(5)	5704(5)	5980(2)	21(1)
C(8)	5135(6)	9150(6)	6533(3)	34(1)
C(9)	4111(7)	8589(6)	7191(3)	42(1)
C(10)	10335(6)	1123(6)	6449(2)	36(1)
C(11)	3718(5)	8794(5)	1315(2)	20(1)
C(12)	3084(5)	9024(5)	517(2)	21(1)
C(13)	1508(4)	6554(6)	837(2)	21(1)
C(14)	-348(4)	6333(6)	905(2)	22(1)
C(15)	-800(5)	4843(5)	1373(2)	25(1)
C(16)	1715(5)	3439(6)	1057(3)	31(1)
C(17)	2231(5)	4902(5)	571(2)	23(1)
C(18)	5547(5)	8401(6)	1345(2)	28(1)
C(19)	6231(6)	8394(6)	2142(2)	34(1)
C(20)	-569(7)	1870(6)	1526(3)	41(1)
N(1)	8088(4)	7321(5)	5305(2)	24(1)
N(2)	9937(4)	2649(4)	6029(2)	22(1)
N(3)	1898(4)	7927(4)	338(2)	21(1)
N(4)	-90(4)	3308(4)	1074(2)	23(1)
O(1)	6317(3)	9427(4)	4993(2)	28(1)
O(2)	3610(3)	10103(4)	106(2)	28(1)
S(1)	7158(1)	6385(1)	6618(1)	26(1)
S(2)	2420(1)	7220(1)	1742(1)	28(1)

Tabel 8

Lungimile legăturilor [Å] și unghiuri [°]	
C(1)-C(8)	1.505(6)
C(1)-C(2)	1.521(6)
C(1)-S(1)	1.822(4)
C(1)-H(1)	1.0000
C(2)-O(1)	1.225(5)
C(2)-N(1)	1.336(5)
C(3)-N(1)	1.440(5)
C(3)-C(7)	1.529(5)
C(3)-C(4)	1.532(6)
C(3)-S(1)	1.845(4)
C(4)-C(5)	1.507(6)
C(4)-H(4A)	0.9900
C(4)-H(4B)	0.9900
C(5)-N(2)	1.463(5)
C(5)-H(5A)	0.9900
C(5)-H(5B)	0.9900
C(6)-N(2)	1.462(5)
C(6)-C(7)	1.514(6)
C(6)-H(6A)	0.9900
C(6)-H(6B)	0.9900
C(7)-H(7A)	0.9900
C(7)-H(7B)	0.9900
C(8)-C(9)	1.519(6)
C(8)-H(8A)	0.9900
C(8)-H(8B)	0.9900
C(9)-H(9A)	0.9800
C(9)-H(9B)	0.9800
C(9)-H(9C)	0.9800
C(10)-N(2)	1.465(5)
C(10)-H(10A)	0.9800
C(10)-H(10B)	0.9800
C(10)-H(10C)	0.9800
C(11)-C(18)	1.521(5)
C(11)-C(12)	1.522(6)
C(11)-S(2)	1.816(4)
C(11)-H(11)	1.0000
C(12)-O(2)	1.213(5)
C(12)-N(3)	1.339(5)

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

41

Lungimile legăturilor [Å] și unghiuri [°]	
C(13)-N(3)	1.451(5)
C(13)-C(17)	1.523(6)
C(13)-C(14)	1.528(5)
C(13)-S(2)	1.848(4)
C(14)-C(15)	1.502(6)
C(14)-H(14A)	0.9900
C(14)-H(14B)	0.9900
C(15)-N(4)	1.460(5)
C(15)-H(15A)	0.9900
C(15)-H(15B)	0.9900
C(16)-N(4)	1.474(5)
C(16)-C(17)	1.518(6)
C(16)-H(16A)	0.9900
C(16)-H(16B)	0.9900
C(17)-H(17A)	0.9900
C(17)-H(17B)	0.9900
C(18)-C(19)	1.523(6)
C(18)-H(18A)	0.9900
C(18)-H(18B)	0.9900
C(19)-H(19A)	0.9800
C(19)-H(19B)	0.9800
C(19)-H(19C)	0.9800
C(20)-N(4)	1.460(5)
C(20)-H(20A)	0.9800
C(20)-H(20B)	0.9800
C(20)-H(20C)	0.9800
N(1)-H(1N1)	0.84(5)
N(3)-H(1N3)	0.87(4)
C(8)-C(1)-C(2)	113.9(3)
C(8)-C(1)-S(1)	111.5(3)
C(2)-C(1)-S(1)	105.4(3)
C(8)-C(1)-H(1)	108.6
C(2)-C(1)-H(1)	108.6
S(1)-C(1)-H(1)	108.6
O(1)-C(2)-N(1)	125.7(4)
O(1)-C(2)-C(1)	122.5(4)
N(1)-C(2)-C(1)	111.9(3)
N(1)-C(3)-C(7)	111.1(3)

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

42

Lungimile legăturilor [Å] și unghiuri [°]	
N(1)-C(3)-C(4)	112.1(3)
C(7)-C(3)-C(4)	108.9(3)
N(1)-C(3)-S(1)	103.1(3)
C(7)-C(3)-S(1)	111.0(3)
C(4)-C(3)-S(1)	110.6(3)
C(5)-C(4)-C(3)	112.0(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	109.2
C(3)-C(4)-H(4A)	109.2
C(5)-C(4)-H(4B)	109.2
C(3)-C(4)-H(4B)	109.2
H(4A)-C(4)-H(4B)	107.9
N(2)-C(5)-C(4)	110.2(3)
N(2)-C(5)-H(5A)	109.6
C(4)-C(5)-H(5A)	109.6
N(2)-C(5)-H(5B)	109.6
C(4)-C(5)-H(5B)	109.6
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.1
N(2)-C(6)-C(7)	110.8(3)
N(2)-C(6)-H(6A)	109.5
C(7)-C(6)-H(6A)	109.5
N(2)-C(6)-H(6B)	109.5
C(7)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	108.1
C(6)-C(7)-C(3)	111.8(3)
C(6)-C(7)-H(7A)	109.2
C(3)-C(7)-H(7A)	109.2
C(6)-C(7)-H(7B)	109.2
C(3)-C(7)-H(7B)	109.2
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.9
C(1)-C(8)-C(9)	113.3(4)
C(1)-C(8)-H(8A)	108.9
C(9)-C(8)-H(8A)	108.9
C(1)-C(8)-H(8B)	108.9
C(9)-C(8)-H(8B)	108.9
H(8A)-C(8)-H(8B)	107.7
C(8)-C(9)-H(9A)	109.5
C(8)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

43

Lungimile legăturilor [Å] și unghiuri [°]	
C(8)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
N(2)-C(10)-H(10A)	109.5
N(2)-C(10)-H(10B)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
N(2)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
C(18)-C(11)-C(12)	112.2(3)
C(18)-C(11)-S(2)	114.7(3)
C(12)-C(11)-S(2)	106.5(3)
C(18)-C(11)-H(11)	107.7
C(12)-C(11)-H(11)	107.7
S(2)-C(11)-H(11)	107.7
O(2)-C(12)-N(3)	125.3(4)
O(2)-C(12)-C(11)	122.4(4)
N(3)-C(12)-C(11)	112.3(3)
N(3)-C(13)-C(17)	111.9(3)
N(3)-C(13)-C(14)	111.2(3)
C(17)-C(13)-C(14)	108.1(3)
N(3)-C(13)-S(2)	103.4(3)
C(17)-C(13)-S(2)	111.7(3)
C(14)-C(13)-S(2)	110.5(2)
C(15)-C(14)-C(13)	112.7(3)
C(15)-C(14)-H(14A)	109.1
C(13)-C(14)-H(14A)	109.1
C(15)-C(14)-H(14B)	109.1
C(13)-C(14)-H(14B)	109.1
H(14A)-C(14)-H(14B)	107.8
N(4)-C(15)-C(14)	111.0(3)
N(4)-C(15)-H(15A)	109.4
C(14)-C(15)-H(15A)	109.4
N(4)-C(15)-H(15B)	109.4
C(14)-C(15)-H(15B)	109.4
H(15A)-C(15)-H(15B)	108.0
N(4)-C(16)-C(17)	110.5(3)
N(4)-C(16)-H(16A)	109.6

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

44

Lungimile legăturilor [Å] și unghiuri [°]	
C(17)-C(16)-H(16A)	109.6
N(4)-C(16)-H(16B)	109.6
C(17)-C(16)-H(16B)	109.6
H(16A)-C(16)-H(16B)	108.1
C(16)-C(17)-C(13)	112.1(3)
C(16)-C(17)-H(17A)	109.2
C(13)-C(17)-H(17A)	109.2
C(16)-C(17)-H(17B)	109.2
C(13)-C(17)-H(17B)	109.2
H(17A)-C(17)-H(17B)	107.9
C(11)-C(18)-C(19)	112.3(4)
C(11)-C(18)-H(18A)	109.1
C(19)-C(18)-H(18A)	109.1
C(11)-C(18)-H(18B)	109.1
C(19)-C(18)-H(18B)	109.1
H(18A)-C(18)-H(18B)	107.9
C(18)-C(19)-H(19A)	109.5
C(18)-C(19)-H(19B)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(18)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
N(4)-C(20)-H(20A)	109.5
N(4)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
N(4)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(2)-N(1)-C(3)	119.7(3)
C(2)-N(1)-H(1N1)	117(4)
C(3)-N(1)-H(1N1)	122(4)
C(6)-N(2)-C(5)	110.6(3)
C(6)-N(2)-C(10)	110.6(3)
C(5)-N(2)-C(10)	110.0(3)
C(12)-N(3)-C(13)	120.7(3)

Lungimile legăturilor [Å] și unghiuri [°]	
C(12)-N(3)-H(1N3)	121(3)
C(13)-N(3)-H(1N3)	118(3)
C(15)-N(4)-C(20)	110.3(3)
C(15)-N(4)-C(16)	110.4(3)
C(20)-N(4)-C(16)	109.9(4)
C(1)-S(1)-C(3)	91.46(17)
C(11)-S(2)-C(13)	93.49(19)

Transformări de simetrie folosite pentru generarea atomilor echivalenți:

Tabel 9

Parametri de deplasare anizotropică ($\text{Å}^2 \times 10^3$). Exponentul factorului de deplasare anizotropică ia forma: $-2\pi^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	13(2)	20(2)	34(2)	0(2)	2(2)	3(2)
C(2)	16(2)	19(2)	28(2)	1(2)	-1(2)	0(2)
C(3)	13(2)	28(2)	20(2)	4(2)	5(2)	4(2)
C(4)	14(2)	30(2)	24(2)	-2(2)	1(2)	-1(2)
C(5)	24(2)	19(2)	26(2)	-1(2)	8(2)	-4(2)
C(6)	19(2)	28(2)	24(2)	-2(2)	-5(2)	8(2)
C(7)	17(2)	23(2)	23(2)	-3(2)	1(2)	2(2)
C(8)	27(2)	23(2)	51(3)	3(2)	15(2)	3(2)
C(9)	43(3)	29(3)	54(3)	7(2)	24(2)	12(2)
C(10)	50(3)	33(3)	26(2)	11(2)	12(2)	20(2)
C(11)	17(2)	18(2)	26(2)	0(2)	3(2)	-2(2)
C(12)	12(2)	20(2)	31(2)	2(2)	2(2)	8(2)
C(13)	11(2)	34(2)	19(2)	-7(2)	-1(1)	-1(2)
C(14)	13(2)	25(2)	28(2)	-9(2)	-1(2)	-3(2)
C(15)	20(2)	32(2)	23(2)	-2(2)	6(2)	-6(2)
C(16)	24(2)	31(2)	36(2)	3(2)	-2(2)	8(2)
C(17)	15(2)	28(2)	25(2)	-5(2)	3(2)	-3(2)
C(18)	13(2)	38(2)	34(2)	-4(2)	-2(2)	-1(2)
C(19)	32(2)	38(3)	32(2)	-4(2)	-5(2)	2(2)
C(20)	50(3)	38(3)	35(2)	12(2)	-3(2)	-16(2)
N(1)	16(2)	27(2)	28(2)	5(2)	13(1)	5(2)
N(2)	23(2)	23(2)	19(2)	2(1)	5(1)	5(1)
N(3)	18(2)	25(2)	20(2)	5(1)	-5(1)	-3(1)
N(4)	21(2)	21(2)	26(2)	0(1)	-2(1)	-5(1)
O(1)	21(2)	26(2)	39(2)	10(1)	2(1)	5(1)

Parametri de deplasare anizotropică ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Exponentul factorului de deplasare anizotropică ia forma: $-2\pi^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(2)	22(2)	23(2)	40(2)	12(1)	-2(1)	-2(1)
S(1)	26(1)	31(1)	20(1)	1(1)	6(1)	10(1)
S(2)	29(1)	37(1)	18(1)	2(1)	-5(1)	-18(1)

Tabel 10

Coordonatele hidrogenului ($\times 10^4$) și parametri de deplasare izotropică ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)				
	x	y	z	U(ec)
H(1)	4816	7024	5898	27
H(4A)	6555	4325	5341	27
H(4B)	8271	4131	4923	27
H(5A)	7589	2832	6376	28
H(5B)	7780	1722	5635	28
H(6A)	11720	4027	6529	28
H(6B)	9968	4211	6918	28
H(7A)	10834	5669	5515	25
H(7B)	10556	6693	6273	25
H(8A)	4459	9888	6207	40
H(8B)	6079	9816	6722	40
H(9A)	3197	7894	7010	63
H(9B)	3678	9575	7450	63
H(9C)	4798	7938	7539	63
H(10A)	11527	1049	6526	54
H(10B)	9950	142	6167	54
H(10C)	9794	1157	6935	54
H(11)	3545	9872	1588	24
H(14A)	-820	7355	1130	27
H(14B)	-838	6201	398	27
H(15A)	-400	5015	1892	30
H(15B)	-2011	4734	1384	30
H(16A)	2181	2387	857	37
H(16B)	2150	3598	1572	37
H(17A)	1867	4693	49	27
H(17B)	3444	4985	577	27
H(18A)	6144	9246	1048	34
H(18B)	5736	7290	1115	34
H(19A)	6019	9481	2377	51
H(19B)	7417	8190	2133	51

Coordonatele hidrogenului ($\times 10^4$) și parametri de deplasare izotropică ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)				
	x	y	z	U(ec)
H(19C)	5696	7507	2429	51
H(20A)	-182	2033	2042	61
H(20B)	-78	850	1321	61
H(20C)	-1768	1764	1518	61
H(1N1)	8640(60)	7490(70)	4920(30)	37(14)
H(1N3)	1400(50)	7970(50)	-90(20)	10(10)

Tabel 11. Unghiuri de torsiune [°].

C(8)-C(1)-C(2)-O(1)	-42.0(6)
S(1)-C(1)-C(2)-O(1)	-164.6(3)
C(8)-C(1)-C(2)-N(1)	137.8(4)
S(1)-C(1)-C(2)-N(1)	15.3(4)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	175.9(3)
C(7)-C(3)-C(4)-C(5)	52.5(4)
S(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-69.7(4)
C(3)-C(4)-C(5)-N(2)	-57.7(4)
N(2)-C(6)-C(7)-C(3)	56.5(4)
N(1)-C(3)-C(7)-C(6)	-175.6(3)
C(4)-C(3)-C(7)-C(6)	-51.6(4)
S(1)-C(3)-C(7)-C(6)	70.3(4)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	177.9(4)
S(1)-C(1)-C(8)-C(9)	-63.0(5)
C(18)-C(11)-C(12)-O(2)	-60.3(5)
S(2)-C(11)-C(12)-O(2)	173.4(3)
C(18)-C(11)-C(12)-N(3)	120.3(4)
S(2)-C(11)-C(12)-N(3)	-6.0(4)
N(3)-C(13)-C(14)-C(15)	175.8(3)
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	52.6(4)
S(2)-C(13)-C(14)-C(15)	-70.0(4)
C(13)-C(14)-C(15)-N(4)	-57.1(4)
N(4)-C(16)-C(17)-C(13)	57.5(5)
N(3)-C(13)-C(17)-C(16)	-175.5(3)
C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	-52.7(4)
S(2)-C(13)-C(17)-C(16)	69.1(4)
C(12)-C(11)-C(18)-C(19)	172.5(4)
S(2)-C(11)-C(18)-C(19)	-65.7(5)
O(1)-C(2)-N(1)-C(3)	-174.4(4)
C(1)-C(2)-N(1)-C(3)	5.7(5)

C(7)-C(3)-N(1)-C(2)	-142.2(4)
C(4)-C(3)-N(1)-C(2)	95.7(4)
S(1)-C(3)-N(1)-C(2)	-23.2(4)
C(7)-C(6)-N(2)-C(5)	-60.6(4)
C(7)-C(6)-N(2)-C(10)	177.2(3)
C(4)-C(5)-N(2)-C(6)	61.1(4)
C(4)-C(5)-N(2)-C(10)	-176.4(3)
O(2)-C(12)-N(3)-C(13)	172.1(4)
C(11)-C(12)-N(3)-C(13)	-8.5(5)
C(17)-C(13)-N(3)-C(12)	-102.3(4)
C(14)-C(13)-N(3)-C(12)	136.6(4)
S(2)-C(13)-N(3)-C(12)	18.1(4)
C(14)-C(15)-N(4)-C(20)	-178.9(3)
C(14)-C(15)-N(4)-C(16)	59.5(4)
C(17)-C(16)-N(4)-C(15)	-59.6(4)
C(17)-C(16)-N(4)-C(20)	178.5(4)
C(8)-C(1)-S(1)-C(3)	-147.8(3)
C(2)-C(1)-S(1)-C(3)	-23.8(3)
N(1)-C(3)-S(1)-C(1)	26.0(3)
C(7)-C(3)-S(1)-C(1)	145.1(3)
C(4)-C(3)-S(1)-C(1)	-94.0(3)
C(18)-C(11)-S(2)-C(13)	-111.2(3)
C(12)-C(11)-S(2)-C(13)	13.6(3)
N(3)-C(13)-S(2)-C(11)	-17.1(3)
C(17)-C(13)-S(2)-C(11)	103.4(3)
C(14)-C(13)-S(2)-C(11)	-136.1(3)

Transformări de simetrie folosite pentru generarea atomilor echivalenți:

Tabel 12. Legături de hidrogen

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(3)-H(1N3)...N(4)#1	0.87(4)	2.06(4)	2.921(5)	174(4)
N(1)-H(1N1)...N(2)#2	0.84(5)	2.07(5)	2.905(5)	174(5)

5

Transformări de simetrie folosite pentru generarea atomilor echivalenți: #1 -x,y+1/2,-z #2 -x+2,y+1/2,-z+1

Exemplul 27: Radiația X a unui singur cristal al Formei I cristaline a compusului A (cristalizată din acetat de etil)

10

Forma I monocristalină a compusului A s-a cristalizat în grupul spațial P2(1)2(1)2(1) cu patru molecule în celula unitară. Există o moleculă de compus A în unitatea asimetrică a cristalului monohidrat măsurat la temperatură mică [173(1) K]. Fig. 14 indică molecula și poziția sa în celula unitară a structurii. Molecula are o conformație răsucită a inelului cu cinci membri cu o axă pseudo-C₂ prin legătura C=O. Există două legături de hidrogen puternice în *Forma I* cristalină a compusului (cristalizată din acetat de etil): amidăN(1)⋯ O(1w) 2.757 Ang, amidăH(1)⋯ O(1w) 1.947 Ang și N(1)-H(1)⋯ O(1w) 172.88 grade; și O(1w)⋯ O(1)carbonil 2.735 Ang, apăH(1w)⋯ O(1w) 1.945

15

Ang, O(1w)-H(1w)··· O(1) 165.38 grade. Există de asemenea o legătură de hidrogen slabă: piperidinăN(2)··· O(1w)2.852 Ang, apăH(2w)··· N(2) 2.302 Ang, O(1w)-H(2w)··· N(2) 118.36 grade. Fără limitare teoretică, inventatorii cred că această moleculă de apă legată cu hidrogen este cea responsabilă pentru vârful DSC/TGA la 104°C.

5 Fig. 13 prezintă trei tipare de difracție pe pulberi a razelor X pentru *Forma I, II*, respectiv *III* ale compusului A și simulate folosind XPREP a unei forme monocristaline așa cum se indică în US 7,439,251B2. În mod remarcabil, în timp ce tiparele de difracție pe pulberi experimentale ale *Formei I* și *Formei III* cristaline ale compusului A sunt similare, există în continuare câteva diferențe în unghiurile de difracție comparativ cu tiparul simulat pe computer (programul DBWS-9807 Rietveld) reprezentat pe baza datelor monocristaline așa cum se indică în US 7,439,251B2 (Tabelul 13: vârful* ale unghiurilor de difracție > +/- 2 grade). Astfel, XRPD al *Formei I* și *Formei III* nu sunt identice cu XPREP al monocristalului hidratului de compus A publicat în US 7,439,251B2, aceasta fiind încă o confirmare că *Forma I* și *Forma III* sunt forme polimorfice diferite, nepublicate și noi (Tabel 13). În plus, XRPD al *Formei II* polimorfice este identic cu XRPD simulat al monocristalului acestei forme (Fig 12), dar diferă puternic de simularea XRPD al monocristalului hidratului de compus A publicat în US 7,439,251B2 și de asemenea de XRPD al *Formei I* sau *Formei III* (Fig 13).

Tabel 13

FORMA I (cristalizată din acetat de etil)		FORMA III (API)		Simulare computerizată din radiația X a structurii monocristaline publicate în US 7,439,251B2	
2 Th	I/I0	2 Th	I/I0	2 Th	I/I0
8.8	5.3	8.8	3	8.8	5.7
9.6	1.8	9.7	1	9.6	3.2
12.3	51.9	12.3	33	12.3	66.9
15.6	2.2	15.6	1	15.8	8.7
		17.3	28		
17.5	100	17.5	100	17.6	100
				17.9*	20.4
19.3	0.6	19.3	1	19.3	2.6
19.9	9.3	19.9	10	19.5*	4.1
21.6	16.0	21.6	19	20.1	28.4
				21.9*	38.2
22.7	1.8	22.7	1		
23.0	2.4	23.1	2	22.9	4.9
23.5	5.1	23.5	5	23.3	7.3
		24.4	5	23.7	5.8
24.5	5.8	24.6	6	24.6	10.3
				24.9*	6.8
26.3	9.1	26.3	12	26.5	22.6
28.8	3.0	28.8	4		
				29.3*	8.1
30.3	1.1	30.4	2	30.3	4.3
				30.8*	4.3
31.3	5.4	31.3	5	31.3	8.1
31.6	5.9	31.6	7		
		31.8	6	32.0	18.4

FORMA I (cristalizată din acetat de etil)		FORMA III (API)		Simulare computerizată din radiația X a structurii monocristaline publicate în US 7,439,251B2	
32.5	3.0	32.5	1	32.3	3.1
		32.9	1	33.0	3.7
34.0	0.8	34	1	33.4*	1.7
34.5	3.0	34.6	3	34.5	10.3

Tabel 14. Date cristaline și finisarea structurii

Formula empirică	C10 H20 N2 O2 S	
Greutatea Formulei	232.34	
Temperatură	173(1) K	
Lungime de undă	0.71073 Å	
Sistem cristalin	Ortorombic	
Grup spațial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiuni celulă unitară	a = 5.8864(9) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 10.3774(15) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 20.165(3) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volum	1231.8(3) Å ³	
Z	4	
Densitate (calculată)	1.253 Mg/m ³	
Coefficient de absorbție	0.248 mm ⁻¹	
F(000)	504	
Mărime cristal	0.30 × 0.15 × 0.09 mm ³	
Interval theta pentru colectarea datelor	2.02 până la 25.99°.	
Intervale coeficienți	-7 ≤ h ≤ 7, -12 ≤ k ≤ 12, -24 ≤ l ≤ 24	
Reflexii colectate	12354	
Reflexii independente	2425 [R(int) = 0.0421]	
Completitudine la theta = 25.99°	100.0 %	
Corecție absorbție	nici una	
Transmisie max. și min.	0.9780 și 0.9293	
Metodă finisare	Matrice completă, cele mai mici pătrate pe F ²	
Date / restricții / parametri	2425 / 0 / 150	
Concordanță pe F ²	1.247	
Coefficienți R finali [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0583, wR2 = 0.1259	
Coefficienți R (toate datele)	R1 = 0.0599, wR2 = 0.1267	
Parametru structură absolut	0.05(14)	
Cea mai mare diferență vârf și gol	0.563 și -0.317 e.Å ⁻³	

Tabel 15. Coordonate atomice ($\times 10^4$) și parametri de deplasare izotropică echivalentă ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(ec) se definește ca o treime din traseul tensorului U^{ij} ortogonalizat.

	x	y	z	U(ec)
C(1)	9248(6)	6570(3)	8882(2)	18(1)
C(2)	7705(5)	6459(3)	8281(2)	21(1)
C(3)	7798(5)	4191(3)	8565(1)	16(1)
C(4)	5801(6)	3385(3)	8805(2)	22(1)
C(5)	6586(5)	2238(3)	9209(2)	22(1)
C(6)	10115(5)	2165(3)	8611(2)	25(1)
C(7)	9444(6)	3315(3)	8191(2)	23(1)
C(8)	11606(5)	7045(3)	8694(2)	22(1)
C(9)	13089(6)	7329(4)	9297(2)	30(1)
C(10)	8863(7)	322(3)	9230(2)	33(1)
N(1)	7063(5)	5265(2)	8156(1)	20(1)
N(2)	8143(5)	1425(2)	8828(1)	22(1)
O(1)	7172(4)	7399(2)	7948(1)	26(1)
O(1W)	4547(8)	4847(3)	7023(2)	70(1)
S(1)	9210(2)	4989(1)	9277(1)	26(1)

Tabel 16. Lungimile legăturilor [\AA] și unghiuri [$^\circ$]

5

C(1)-C(2)	1.518(4)
C(1)-C(8)	1.521(4)
C(1)-S(1)	1.825(3)
C(1)-H(1)	1.0000
C(2)-O(1)	1.226(4)
C(2)-N(1)	1.320(4)
C(3)-N(1)	1.452(4)
C(3)-C(4)	1.522(4)
C(3)-C(7)	1.528(4)
C(3)-S(1)	1.854(3)
C(4)-C(5)	1.515(4)
C(4)-H(4A)	0.9900
C(4)-H(4B)	0.9900
C(5)-N(2)	1.463(4)
C(5)-H(5A)	0.9900
C(5)-H(5B)	0.9900
C(6)-N(2)	1.459(4)
C(6)-C(7)	1.517(4)
C(6)-H(6A)	0.9900
C(6)-H(6B)	0.9900

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

52

C(7)-H(7A)	0.9900
C(7)-H(7B)	0.9900
C(8)-C(9)	1.526(5)
C(8)-H(8A)	0.9900
C(8)-H(8B)	0.9900
C(9)-H(9A)	0.9800
C(9)-H(9B)	0.9800
C(9)-H(9C)	0.9800
C(10)-N(2)	1.464(4)
C(10)-H(10A)	0.9800
C(10)-H(10B)	0.9800
C(10)-H(10C)	0.9800
N(1)-H(1N1)	0.82(4)
O(1W)-H(1N1)	1.95(4)
O(1W)-H(1W)	0.80(5)
O(1W)-H(2W)	0.91(7)
C(2)-C(1)-C(8)	111.8(2)
C(2)-C(1)-S(1)	105.8(2)
C(8)-C(1)-S(1)	114.3(2)
C(2)-C(1)-H(1)	108.2
C(8)-C(1)-H(1)	108.2
S(1)-C(1)-H(1)	108.2
O(1)-C(2)-N(1)	124.7(3)
O(1)-C(2)-C(1)	122.0(3)
N(1)-C(2)-C(1)	113.3(3)
N(1)-C(3)-C(4)	111.8(2)
N(1)-C(3)-C(7)	111.4(2)
C(4)-C(3)-C(7)	108.6(3)
N(1)-C(3)-S(1)	103.4(2)
C(4)-C(3)-S(1)	110.2(2)
C(7)-C(3)-S(1)	111.3(2)
C(5)-C(4)-C(3)	111.5(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	109.3
C(3)-C(4)-H(4A)	109.3
C(5)-C(4)-H(4B)	109.3
C(3)-C(4)-H(4B)	109.3
H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0
N(2)-C(5)-C(4)	111.2(3)
N(2)-C(5)-H(5A)	109.4

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

53

C(4)-C(5)-H(5A)	109.4
N(2)-C(5)-H(5B)	109.4
C(4)-C(5)-H(5B)	109.4
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.0
N(2)-C(6)-C(7)	112.0(3)
N(2)-C(6)-H(6A)	109.2
C(7)-C(6)-H(6A)	109.2
N(2)-C(6)-H(6B)	109.2
C(7)-C(6)-H(6B)	109.2
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.9
C(6)-C(7)-C(3)	111.0(3)
C(6)-C(7)-H(7A)	109.5
C(3)-C(7)-H(7A)	109.4
C(6)-C(7)-H(7B)	109.4
C(3)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.0
C(1)-C(8)-C(9)	112.7(3)
C(1)-C(8)-H(8A)	109.1
C(9)-C(8)-H(8A)	109.1
C(1)-C(8)-H(8B)	109.1
C(9)-C(8)-H(8B)	109.1
H(8A)-C(8)-H(8B)	107.8
C(8)-C(9)-H(9A)	109.5
C(8)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
C(8)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
N(2)-C(10)-H(10A)	109.5
N(2)-C(10)-H(10B)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
N(2)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
C(2)-N(1)-C(3)	121.7(3)
C(2)-N(1)-H(1N1)	122(3)
C(3)-N(1)-H(1N1)	116(3)
C(6)-N(2)-C(5)	110.6(2)
C(6)-N(2)-C(10)	110.3(3)

C(5)-N(2)-C(10)	110.0(3)
H(1N1)-O(1W)-H(1W)	117(4)
H(1N1)-O(1W)-H(2W)	104(4)
H(1W)-O(1W)-H(2W)	103(5)
C(1)-S(1)-C(3)	93.89(14)

Transformări de simetrie pentru generarea atomilor echivalenți:

Tabel 17. Parametrii deplasării anizotropice ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Exponentul factorului de deplasare anizotropică ia forma: $-2\sigma^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	24(2)	13(1)	17(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(2)	19(2)	25(2)	18(2)	3(1)	6(1)	3(1)
C(3)	18(2)	19(2)	12(1)	2(1)	-4(1)	-1(1)
C(4)	19(1)	25(2)	22(2)	0(1)	2(1)	-1(1)
C(5)	22(2)	27(2)	18(2)	2(1)	2(1)	-4(1)
C(6)	20(2)	28(2)	26(2)	1(1)	2(1)	5(1)
C(7)	27(2)	24(2)	18(2)	1(1)	4(1)	0(1)
C(8)	22(2)	23(2)	22(2)	0(1)	2(1)	-4(1)
C(9)	25(2)	37(2)	30(2)	-1(2)	-4(2)	0(2)
C(10)	46(2)	21(2)	32(2)	5(1)	-13(2)	0(1)
N(1)	23(1)	19(2)	19(1)	2(1)	-9(1)	1(1)
N(2)	29(1)	17(1)	19(1)	0(1)	-4(1)	3(1)
O(1)	33(1)	20(1)	26(1)	7(1)	-3(1)	2(1)
O(1W)	110(3)	26(2)	75(2)	6(2)	-73(2)	-17(2)
S(1)	39(1)	22(1)	17(1)	3(1)	-10(1)	-7(1)

5

Tabel 18. Coordonatele hidrogenului ($\times 10^4$) și parametrii deplasării izotropice ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$)

	x	y	z	U(ec)
H(1)	8561	7207	9195	22
H(4A)	4785	3928	9079	26
H(4B)	4921	3077	8417	26
H(5A)	7360	2546	9615	27
H(5B)	5251	1723	9346	27
H(6A)	11135	1599	8351	29
H(6B)	10964	2469	9005	29
H(7A)	8718	3011	7777	27
H(7B)	10821	3809	8069	27
H(8A)	11459	7838	8424	27
H(8B)	12361	6384	8417	27
H(9A)	12326	7962	9581	46

MD/EP 3523310 T2 2022.10.31

55

	x	y	z	U(ec)
H(9B)	14553	7676	9150	46
H(9C)	13338	6532	9547	46
H(10A)	9843	-240	8964	49
H(10B)	7523	-161	9376	49
H(10C)	9704	630	9618	49
H(1N1)	6290(60)	5080(30)	7834(18)	21(9)
H(1W)	4010(90)	4140(50)	6960(20)	51(15)
H(2W)	3300(110)	5360(60)	7080(30)	80(20)

Tabel 19. Unghiuri de torsiune [°]

C(8)-C(1)-C(2)-O(1)	-63.0(4)
S(1)-C(1)-C(2)-O(1)	172.0(2)
C(8)-C(1)-C(2)-N(1)	115.7(3)
S(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-9.3(3)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	177.8(2)
C(7)-C(3)-C(4)-C(5)	54.4(3)
S(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-67.8(3)
C(3)-C(4)-C(5)-N(2)	-57.5(3)
N(2)-C(6)-C(7)-C(3)	56.9(4)
N(1)-C(3)-C(7)-C(6)	-177.4(3)
C(4)-C(3)-C(7)-C(6)	-53.7(3)
S(1)-C(3)-C(7)-C(6)	67.8(3)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	172.6(3)
S(1)-C(1)-C(8)-C(9)	-67.2(3)
O(1)-C(2)-N(1)-C(3)	178.7(3)
C(1)-C(2)-N(1)-C(3)	0.1(4)
C(4)-C(3)-N(1)-C(2)	127.5(3)
C(7)-C(3)-N(1)-C(2)	-110.7(3)
S(1)-C(3)-N(1)-C(2)	8.9(3)
C(7)-C(6)-N(2)-C(5)	-58.3(3)
C(7)-C(6)-N(2)-C(10)	179.8(3)
C(4)-C(5)-N(2)-C(6)	58.2(3)
C(4)-C(5)-N(2)-C(10)	-179.7(3)
C(2)-C(1)-S(1)-C(3)	12.1(2)
C(8)-C(1)-S(1)-C(3)	-111.4(2)
N(1)-C(3)-S(1)-C(1)	-11.7(2)
C(4)-C(3)-S(1)-C(1)	-131.4(2)
C(7)-C(3)-S(1)-C(1)	108.0(2)

Transformări de simetrie pentru generarea atomilor echivalenți:

Tabel 20. Legături de hidrogen [Å și °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1W)-H(2W)...N(2)#1	0.91(7)	2.30(7)	2.852(4)	119(5)
O(1W)-H(1W)...O(1)#2	0.80(5)	1.95(5)	2.735(4)	166(5)
N(1)-H(1N1)...O(1W)	0.82(4)	1.95(4)	2.757(4)	173(4)

5 Transformări de simetrie pentru generarea atomilor echivalenți: #1 $-x+1, y+1/2, -z+3/2$ #2 $-x+1, y-1/2, -z+3/2$

Exemplul 28: Prepararea Formei II, respectiv Formei III în fiole pentru reconstituire ca soluție orală

10 Compusul A sub formă de pulbere *Forma II*, respectiv *Forma III* se introduce în fiole de sticlă de culoarea chihlimbarului (tip I) de 8 ml (120 mg/fiolă) și fiolele sunt închise cu un capac filetat din teflon/cauciuc. La adăugarea a aprox. 5 ml de apă distilată și dizolvarea completă a pulberii cristaline, rezultă o soluție orală care poate fi utilizată, printre altele, pentru tratarea bolilor descrise mai sus.

Exemplul 29: Prepararea Formei III în capsule orale

15 Compusul A sub formă de pulbere *Forma III* se amestecă cu unul sau mai mulți excipienți (amidon pregelatinizat, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal și acid stearic) și amestecul este umplut în capsule dimensiunea 4, albe opace, gelatinoase tari, din două bucăți, pentru a furniza 5 mg sau 10 mg *Forma III* a compusului A per capsulă. Capsulele pot fi utilizate ca o formă orală pentru
20 imediată în tractul gastrointestinal.

Exemplul 30: Prepararea Formei II în tablete orale

Compusul A sub formă de pulbere *Forma II* se amestecă cu unul sau mai mulți excipienți anhidri (*de ex.*, calciu fosfat dibazic anhidru) și se comprimă direct în tablete conținând 5 mg, 10 mg sau 20 mg de agent activ per tabletă.

25 **Exemplul 31: Stabilitatea în condiții pe termen lung și condiții accelerate în vrac pentru API, compus A monohidrat (Forma III)**

API foarte stabil: Lotul clinic (cGMP) de compus A (NGX267) a îndeplinit specificațiile în condiții pe termen lung la intervalul de 0, 3, 6, 9, 12, 18 și 24 de luni, la depozitare la 25°C/60% RH, fără modificare de aspect (pulbere albă); DSC (T=0, 64.2 și 133.8°C; și T=12 luni, 64.5 și 133.8°C); puritate prin HPLC (achiral) =100% și HPLC (chiral) (99.9-100%); conținut de apă (7.2-8%).

30 API foarte stabil în compoziție: produsul medicamentos în formă de capsulă la concentrație de 5 mg de compus A (NGX267) și produsul medicamentos în formă de capsulă la concentrație de 10 mg de compus A (NGX267) au îndeplinit specificațiile până la 18 luni la depozitare la 25°C/60% RH și până la 6 luni la depozitare la 40°C/75% RH.

35 **Exemplul 32: Farmacocinetica Formei II la om**

În primul studiu clinic faza I, API administrat pe cale orală a fost preparat conform Exemplului 29, dar cu doze suplimentare mai mari și mai mici. În total, 34 de subiecți au fost randomizați pentru a primi o singură doză de medicament din studiu (1, 2.5, 5, 10, 15, 25, 35 sau 45 mg de compus A *Forma II* denumit NGX267; n=3 pentru fiecare doză) sau placebo echivalent (n=10). Doza maximă tolerată (35 mg) a fost atinsă de 10 indivizi, 8 subiecți (80%) raportând un total de 31 de evenimente adverse și 2 subiecți (20%) nu au raportat nici un eveniment advers. Evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului raportate de mai mult de un subiect tratat cu această doză au fost hipersecreția salivară (patru subiecți, 40%), hiperhidroza (patru subiecți, 40%), transpirația rece (patru subiecți, 40%), disconfort abdominal (doi subiecți, 20%) și disgeuzie (doi subiecți, 20%). Într-un studiu faza I separat care a randomizat subiecți vârstnici sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 65-80 de ani) de ambele sexe (20 au primit NGX267 și 6 au primit placebo), doza orală maximă tolerată a fost determinată la 20 mg.

50 Într-un studiu de cohortă secvențial, dublu-orb, controlat cu placebo, cu doze multiple, care a randomizat 60 de voluntari de sex masculin sănătoși (vârsta 18-54 de ani), 48 au primit compusul A *Forma II* (NGX267; 10, 20, 30, 35 mg o dată pe zi timp de 4 zile) și 12 au primit placebo. Concentrațiile plasmatiche de NGX267 și metabolitul său activ desmetil (NGX292) au crescut proporțional cu doza. Condițiile constante au fost atinse în a treia zi de dozaj. Timpul de înjumătățire prin eliminare aparent al NGX267 a fost similar în toate nivelurile de doză, estimările medii ale t1/2 variind de la 7.06 până la 7.57 ore în ziua 0 și 6.58 până la 7.14 ore în ziua 3. Estimările medii ale

CL/F au variat între 299.9 și 342.9 ml/min în ziua 0 și 335.4 până la 373.5 ml/min în ziua 3. Frațiunea medie din doza administrată de NGX267 recuperată în urină (ca NGX267 sau NGX292) în 24 de ore după doză a variat între 0.4001 și 0.4605 pentru toate nivelurile de doză.

Exemplul 33: Siguranța și eficiența preliminară a *Formei III* în sindromul Sjögren

5 A fost efectuat un studiu clinic faza II pentru a evalua tolerabilitatea, siguranța și eficiența compusului A *Forma III* (NGX267) în doze unice de 10 mg, 15 mg și 20 mg (sub formă de capsule conform exemplului 30) în comparație cu placebo atunci când este administrat la pacienți cu xerostomie asociată cu sindrom Sjögren primar sau secundar. În total, 26 de pacienți au fost recrutați și randomizați în patru grupuri de tratament în patru perioade de tratament la trei centre de studiu. Toți
10 au finalizat studiul și au fost utilizați în analiză. În fiecare zi a studiului, debitele salivare bucale integrale au fost măsurate ca parametru principal. Ca parametru secundar al studiului, măsurătorile subiective ale disfuncției glandelor salivare au fost evaluate la 2, 4, 6, 12, 14 și 24 de ore după doză, utilizând o scală analoagă vizuală cu 8 puncte. Ca un parametru explorator suplimentar, s-a efectuat un test Schirmer standard bilateral la momentul inițial și la 2, 12, 14 și 24 de ore după doză pentru a
15 evalua producția de lacrimi.

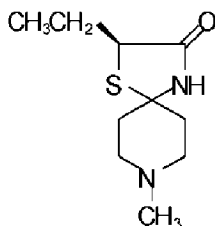
Toate cele trei doze de NGX267 au fost sigure, bine tolerate și eficiente în ceea ce privește xerostomia. Între 6 și 24 de ore după doză, producția de salivă și fluxul maxim de salivă au fost semnificativ mai mari decât cele observate cu tratamentul placebo după administrarea tuturor celor
20 trei doze de NGX267, cu o relație liniară între doză și producția de salivă în primele 6 ore și în primele 24 de ore. În măsurătorile subiective, a existat o îmbunătățire semnificativă în comparație cu placebo pentru toate cele 8 puncte evaluate pe scala analoagă vizuală pentru dozele de 15 mg și 20 mg. Deși doza de 15 mg a crescut semnificativ producția de lacrimi față de placebo, nu a existat nici un efect general al tratamentului în acest parametru explorator.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A2-95/03303
- BYRN ET AL.: "PHARMACEUTICAL SOLIDS: A STRATEGIC APPROACH TO REGULATORY CONSIDERATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 12, no. 7, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 945-954, XP000996386, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1016241927429
- WO-A2-03/092580
- BRITTAIN: "SPECTRAL METHODS FOR THE CHARACTERIZATION OF POLYMORPHS AND SOLVATES", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 86, no. 4, 1 April 1997 (1997-04-01), pages 405-412, XP001204463, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1021/JS960238E
- Seymour et al.: "Decision T 0777/08 of the Boards of Appeal of the European Patent Office", , 8 July 2011 (2011-07-08), pages 1-3 and 1-14, XP055351363, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/pdf/t080777ex1.pdf> [retrieved on 2017-03-03]

(57) Revendicări:

1. O formă polimorfă cristalină a compusului A din formula



unde polimorfa este selectată din grupul constând din

Forma III monohidrat

(i) având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând cel puțin una din următoarele valori 2-theta (± 0.2) măsurate folosind radiația $\text{CuK}\alpha$: 12.3, 17.3, 17.5, 19.9, 21.6, 24.6, 26.3 și 35.4, și lipsit de vârfuri având valori 2-theta în intervalul 10.8-11.9;

(ii) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține cel puțin o rezonanță având una dintre următoarele valori de deplasare chimică exprimate în ppm față de TMS: 67.56, 54.60, 47.07, 41.49, 30.70 și 13.77;

(iii) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține o diferență a deplasării chimice între rezonanța având cea mai mare deplasare chimică și o altă rezonanță de 107.3, 120.3, 127.9, 133.4, 144.2 sau 161.1;

(iv) unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin un vârf de absorbție având o valoare selectată dintre 1039, 1353, 1369, 1388, 2918, 2974 și 3088 cm^{-1} ; și/sau

(v) unde forma cristalină prezintă un vârf endotermic foarte larg la 58-94°C și un vârf endotermic cu o inițiere la 133.7°C și un vârf la 134.9°C măsurat prin calorimetrie de scanare diferențială (DSC).

Forma II anhidră

(i) care prezintă radiație X pentru structura monocristalină caracterizată prin datele următoare: P2(1) $a=8.1416(13)$, ($\alpha=90^\circ$), $b=7.9811(12)$ ($\beta=90.761(2)^\circ$), $c=17.878(3)$, ($\gamma=90^\circ$), Å, $T=173(1)\text{K}$;

(ii) având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând cel puțin una din următoarele valori 2-theta (± 0.2) măsurate folosind radiația $\text{CuK}\alpha$: 9.9, 10.8, 11.8, 11.9, 14.8, 16.2, 18.2, 18.5, 19.8, 21.3, 22.4, 23.9, 29.2, 29.7 și 33.1;

(iii) unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin un vârf de absorbție având o valoare selectată dintre 1906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951 și 3006-3012 cm^{-1} ;

(iv) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține cel puțin o rezonanță având una dintre următoarele valori de deplasare chimică exprimate în ppm față de TMS: 175.0; 65.3, 64.0; 45.8, 45.0; 49.3, 43.6; 39.5.38.8; 28.9, 26.0; 15.4, 14.8;

(v) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține o diferență a deplasării chimice între rezonanța având cea mai mare deplasare chimică și o altă rezonanță de 109.7 sau 111; 129.2 sau 130.0; 122.7; 125.7; 131.4; 135.5; 136.2; 146.1 sau 149.0; și 159.6 sau 160.2; și/sau

(vi) unde forma cristalină are un vârf endotermic cu o inițiere la 134.2°C și vârf la 135.4°C $\pm 0.2^\circ\text{C}$ și în mare măsură nici un vârf endotermic între 106°C și 110°C, lipsindu-i un vârf endotermic în intervalul de circa 50°C până la circa 120°C, măsurat prin DSC,

Forma I monohidrat

(i) având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X conținând cel puțin una din următoarele valori 2-theta (± 0.2) măsurate folosind radiația $\text{CuK}\alpha$: 8.8, 12.3, 17.5, 19.9, 21.6 23.5, 24.5, 26.3, 28.8, 31.6, dar lipsindu-i cel puțin una din următoarele valori 2-theta 17.3, 17.9, 21.9, 24.9, 29.3, 30.8 și 33.4 și fiind în mare măsură lipsit de vârfuri având valori 2-theta în intervalul 10.8-11.9;

(ii) unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin un vârf de absorbție având o valoare selectată dintre 1352, 1369 și 1387 cm^{-1} ; și/sau

(iii) unde forma cristalină prezintă un vârf endotermic la 107.1°C (inițiere la 104.85°C) și 136.17°C (inițiere la 133.41°C) măsurat prin calorimetrie de scanare diferențială (DSC); și opțional

(iv) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține cel puțin o rezonanță având una dintre următoarele valori de deplasare chimică exprimate în ppm față de TMS: 67.09, 54.08, 46.59, 40.97, 30.15 și 13.27; și/sau

(v) unde ^{13}C RMN în stare solidă al formei cristaline conține o diferență a

deplasării chimice între rezonanța având cea mai mare deplasare chimică și o altă rezonanță de 107.3, 120.3, 127.8, 133.4, 144.2 sau 161.1.

2. Forma polimorfă cristalină conform revendicării 1, unde polimorfa este *Forma II* polimorfă.

3. Forma polimorfă cristalină *II* conform revendicării 2, unde

(a) forma cristalină se caracterizează de asemenea prin datele următoare: volum=1161.6 (3) Å³, Z=4, F(000)=464, densitate calculată, D_c=1.226 Mg/m³, coeficient de absorbție, μ=0.251 mm⁻¹;

(b) tiparul de difracție pe pulberi a razelor X conține cel puțin două, trei, patru, cinci, șase, șapte, opt, nouă, zece, unsprezece sau toate valorile 2-theta următoare măsurate folosind radiația CuK_α: 9.9, 10.8, 11.8, 11.9, 14.8, 16.2, 18.2, 18.5, 19.8, 21.3, 22.4, 23.9, 29.2 și 29.7, 33.0, 33.1;

(c) tiparul de difracție pe pulberi a razelor X cuprinde cel puțin un vârf suplimentar la unghi de difracție 2θ selectat din grupul constând din 14.8° și 19.8° și/sau selectat din grupul constând din 18.2° și 18.5°;

(d) spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin două, trei, patru, cinci, șase sau toate vârfurile de absorbție având o valoare selectată dintre 906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951 și 3006-3012 cm⁻¹;

(e) ¹³C RMN în stare solidă al formei cristaline conține rezonanțe având cel puțin două, trei, patru, cinci, șase, șapte sau toate valorile următoare ale deplasării chimice exprimate în ppm față de TMS: 175.0; 65.3, 64.0; 45.8, 45.0; 49.3, 43.6, 39.5; 38.8; 28.9, 26.0; 15.4, 14.8;

(f) tiparul de difracție pe pulberi a razelor X conține valorile 2-theta următoare: 9.9, 10.8, 18.5, 19.8 ± 0.2; și unde ¹³C RMN în stare solidă al formei cristaline conține rezonanță având următoarele valori ale deplasării chimice exprimate în ppm față de TMS: 14.8, 15.4, 26.0, 28.9, 64.0, 65.3; și unde spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține vârf de absorbție având o valoare selectată în intervalul 1340-1362 cm⁻¹ ± 5 cm⁻¹; și/sau

(g) forma polimorfă prezintă pierdere în greutate mai mică de 1% determinată prin analiza termogravimetrică (TGA) până la o temperatură de circa 110°C la o viteză de încălzire de circa 3°C pe minut.

4. Forma polimorfa cristalină conform revendicării 1, unde polimorfa este *Forma III* polimorfă.

5. Forma polimorfă cristalină *III* conform revendicării 4, unde

(a) tiparul de difracție pe pulberi a razelor X conține cel puțin două, trei sau toate valorile 2-theta următoare măsurate folosind radiația CuK_α: 8.8, 12.30, 17.30, 17.50, 17.80 și 23.0;

(b) tiparul de difracție pe pulberi a razelor X mai conține cel puțin una dintre valorile 2-theta următoare măsurate folosind radiația CuK_α: 12.3, 19.9, 21.6, 24.5, 26.3 și 31.6;

(c) tiparul de difracție pe pulberi a razelor X este în mare măsură lipsit de vârfuri având valori 2-theta în intervalul 10.8-11.8;

(d) tiparul de difracție pe pulberi a razelor X conține cel puțin una dintre valorile 2-theta următoare măsurate folosind radiația CuK_α: 12.2, 17.3, 19.9, 21.6, 24.5, 26.3 și 31.6, și unde difracția pe pulberi a razelor X este în mare măsură lipsită de vârfuri având valori 2-theta în intervalul 10.8-11.8;

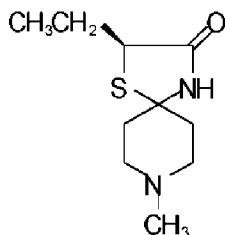
(e) tiparul de difracție pe pulberi a razelor X conține cel puțin două, trei, patru, cinci sau toate valorile 2-theta următoare măsurate folosind radiația CuK_α: 12.2, 17.3, 17.5, 19.9, 21.6, 24.5, 26.3 și 31.2;

(f) ¹³C RMN în stare solidă al formei cristaline conține rezonanțe având cel puțin două, trei, patru sau toate valorile următoare ale deplasării chimice exprimate în ppm față de TMS: 67.56, 54.60, 41.49, 30.70 și 13.77;

(g) ¹³C RMN în stare solidă al formei cristaline conține cel puțin două, trei, patru sau toate diferențele de deplasare chimică între rezonanța având cea mai mare deplasare chimică și alte rezonanțe selectate dintre 107.3, 120.3, 133.4, 144.2 și 161.1; și/sau

(h) spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR al formei cristaline conține cel puțin două, trei, patru, cinci, șase sau toate vârfurile de absorbție având o valoare selectată dintre 1039, 1353, 1369, 1388, 2918, 2974 și 3088 cm⁻¹.

6. Un proces de preparare a formei polimorfe cristaline a compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 5:



cuprinzând următoarele etape:

- (a) dizolvarea compusului A în solvent corespunzător;
- (b) dacă este necesar, răcirea soluției rezultate;
- (c) așteptare un timp suficient pentru ca forma cristalină să se cristalizeze, până când cristalele se precipită; și
- (d) filtrarea formei cristaline respective;

unde

(i) forma cristalină este *Forma II* polimorfă conform revendicării 2 sau 3 și solventul este selectat din grupul constând din acetonă, acetonitril, ciclohexan, hexan, dioxan și solvenți micști de etanol și acetonitril;

(ii) forma cristalină este *Forma III* polimorfă conform revendicării 4 sau 5 și obținută adăugând 1.3 moli de apă deionizată în soluția compusului A în acetonă;

(iii) forma cristalină este *Forma I* polimorfă conform revendicării 1 și obținută prin cristalizare din solvenți organici miscibili în apă care conțin mici cantități de apă cum ar fi etanol, acetat de etil, izopropanol, tert-butilmetileter, tetrahidrofuran, apă sau evaporarea lentă a unei soluții de compus dizolvat în apă sau acetat de etil; sau

(iv) forma cristalină este un amestec al formelor polimorfe cristaline *I* și *II* și solventul este selectat din grupul constând din toluen, diclorometan, 1-butanol sau dietil eter.

7. Un proces de preparare a formei polimorfe cristaline *III* a compusului A conform revendicării 4 sau 5 printr-o resuspensie a compusului A în apă deionizată și filtrare.

8. Un proces de conversie a formei polimorfe *II* în forma polimorfă *III*, cuprinzând menținerea formei polimorfe cristaline *II* conform revendicării 2 sau 3 la temperatura camerei și cel puțin 95% umiditate relativă un timp suficient pentru conversie într-o formă polimorfă cristalină *III* conform oricăreia dintre revendicările de la 4 la 5 sau printr-o resuspensie a *Formei II* polimorfe în apă deionizată și filtrare.

9. Un proces de conversie a formei polimorfe *I* conform revendicării 1 în forma polimorfă *II* conform revendicării 2 sau 3 cuprinzând una dintre următoarele:

(a) menținerea unei forme cristaline *I* la o temperatură ridicată sub punctul de topire al formei cristaline un timp suficient pentru a transforma forma cristalină *I* în forma polimorfă cristalină *II*;

(b) suspensia unei forme polimorfe cristaline *I* într-un solvent selectat din grupul constând din acetonitril, ciclohexan, hexan, dioxan și solvenți micști de etanol și acetonitril, așteptare un timp suficient pentru ca forma cristalină conform revendicării 2 sau 3 să se cristalizeze și filtrarea formei cristaline respective; și

(c) încălzirea formei polimorfe cristaline *I* peste punctul său de topire, formând o masă topită, și răcirea masei topite.

10. Procesul conform oricăreia dintre revendicările de la 6 la 9, unde forma polimorfă cristalină *I*, *II* sau *III* rezultată este selectată prin identificarea polimorfei în funcție de tiparul său de difracție pe pulberi a razelor X cu valori 2-theta măsurate folosind radiația CuK α , spectrul de absorbție ZnSe ATR-FT-IR, vârfurile endotermice măsurate prin DSC, TGA și/sau rezonanța măsurată prin ^{13}C RMN în stare solidă.

11. Un proces de menținere stabilă a unei forme polimorfe cristaline *II* conform revendicării 2 sau 3, cuprinzând menținerea formei cristaline respective la temperatura camerei în atmosferă uscată.

12. O compoziție farmaceutică ce conține o polimorfă cristalină conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 5 și cel puțin un excipient sau vehicul acceptabil farmaceutic, de preferință unde polimorfa *Forma II* sau *III* este prezentă într-o cantitate între 1 mg și 100 mg, de preferință între 10 mg și 50 mg în compoziție, de preferință unde compoziția este granulată.

13. Un proces de preparare a unui medicament pe baza unei compoziții de polimorfă cristalină a compusului A, unde

(a) polimorfa cristalină este *Forma II* polimorfă conform revendicării 2 sau 3,

adekvată pentru administrare orală și unde compoziția este comprimată direct în tablete; sau

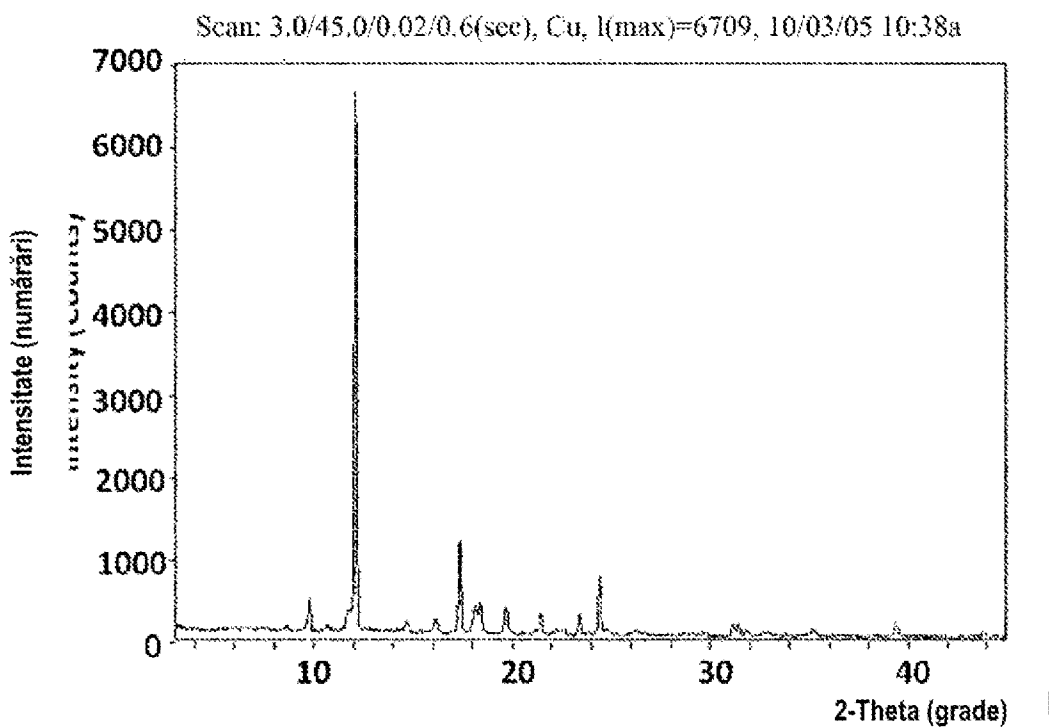
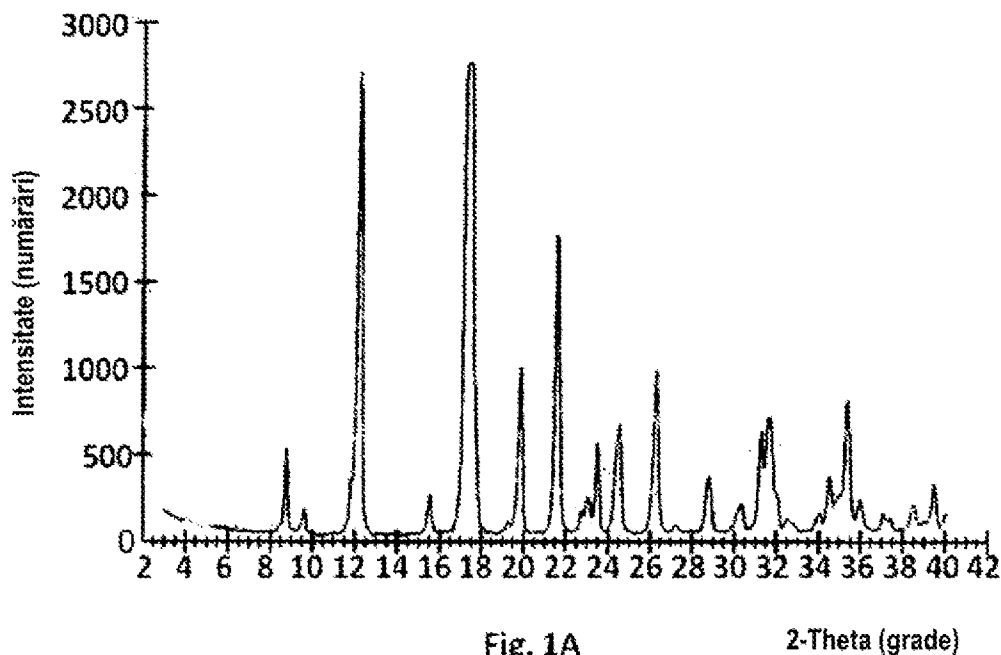
(b) polimorfa cristalină este *Forma III* polimorfă conform oricăreia dintre revendicările de la 4 la 5, adecvată pentru administrare orală, unde se amestecă cu unul sau mai mulți excipienți cum ar fi amidon pregelatinizat, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal și acid stearic și amestecul este umplut în capsule din două bucăți, cu dimensiunea 4, albe opace, gelatinoase tari, pentru a furniza 5 mg sau 10 mg de *Formă III* polimorfă per capsulă, care poate fi utilizată ca un preparat oral pentru eliberare imediată în tractul gastrointestinal.

14. O formă polimorfă cristalină conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 5 pentru utilizare în tratarea unei afecțiuni medicale care răspunde la tratament, ameliorare sau prevenire cu un agonist al receptorului muscarinic, unde afecțiunea este o boală sau afecțiune asociată cu funcție colinergică perturbată, o boală sau afecțiune în care există un dezechilibru al funcției colinergice, o boală sau afecțiune asociată cu activitate perturbată a receptorilor de acetilcolină și o boală sau afecțiune asociată cu activitatea perturbată a receptorilor M1 selectată dintre demență senilă de tip Alzheimer; boala Alzheimer (AD); demență cu corpi Lewy, boală Alzheimer și Parkinson mixtă; boala Parkinson; atrofiie a mai multor sisteme; demență multi-infarct (MID), demență fronto-temporală; demență vasculară; accident vascular cerebral/ischemie, MID combinată cu accident vascular cerebral/ischemic/ leziune la cap; MID și AD combinate; traumatism cranian uman; leziuni cerebrale traumatice; tulburări de memorie asociate cu vârsta; sindromul de amnezie globală tranzitorie; tulburare cognitivă ușoară (MCI); MCI care duce la AD; disfuncție cognitivă (inclusiv uitare, tulburări acute de confuzie, tulburări de deficit de atenție, tulburări de focalizare și concentrare); stări halucinatorii-paranoide, tulburări emoționale și de atenție; tulburări de somn; delir postoperator; efectele adverse ale antidepressivelor triciclice, efectele adverse ale anumitor medicamente utilizate în tratamentul schizofreniei și bolii Parkinson; xerostomie, afazie anomică, pierderi de memorie și/sau confuzie; psihoză; schizofrenie, schizofrenie comorbidă cu AD, schizofrenie cu debut tardiv, parafrenie, tulburări schizofreniforme; anxietate, tulburări bipolare, manie; stabilizarea dispoziției; tulburări cognitive după îndepărtarea anumitor gliome; sinucleinopatii; tauopatii cum ar fi tauopatie primară legată de vârstă; encefalopatie traumatică cronică; boala Pick; paralizie supranucleară progresivă; degenerare corticobazală, dischinezie tardivă; stresul oxidativ în timpul terapiei cu oxigen, de ex., retinopatie de prematuritate; afazie; sindromul amnezic postencefalic; encefalopatie asociată cu septicemie; delir indus de septicemie; demență legată de SIDA; tulburări de memorie în boli autoimune, inclusiv lupus, scleroza multiplă, sindromul Sjogren, sindromul de oboseală cronică și fibromialgie, splenomegalie, tulburări de memorie în depresie atipică sau schizofrenie; deficit cognitiv indus de chimioterapie; demență alcoolică, deficite cognitive în urma operației de bypass și greftare, demență legată de hipotiroidism, tulburări cognitive legate de autism, sindrom Down, tulburări cognitive cauzate de abuz de droguri sau sevraj, inclusiv nicotină, canabis, amfetamină, cocaină, tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD), durere, reumatism, artrită și boli terminale; xerofthalmie, uscăciune vaginală, uscăciune a pielii; disfuncții ale sistemului imunitar; deficit congenital de ornitin transcarbamilază; atrofiie olivopontocerebeloasă; simptome de sevraj alcoolic; abuz de substanțe, inclusiv simptome de sevraj și terapie de substituție, coreea Huntington; ataxie Friedreich; boala Gilles de la Tourette; boli prionice; glaucom; prezbiopie; tulburări autonome inclusiv disfuncția motilității și funcției gastrointestinale, cum ar fi boala inflamatorie a intestinului, sindromul colonului iritabil, diaree, constipație, secreție de acid gastric și ulcere; incontinență urinară, astm, BPOC; întârzierea apariției simptomelor AD la un pacient cu risc de a dezvolta AD, angiopatie amiloidă cerebrală (CAA), amiloidoză cerebrală, hiperlipidemie, hipercolesterolemie, schizofrenie non-afectivă, parafrenie, tulburări neurocrine și dereglarea aportului alimentar, inclusiv bulimie și anorexie, controlul greutatei, obezitate și inflamație; o atenție deosebită acordându-se sprijinului imunoterapiei pentru tulburări inflamatorii.

15. Forma polimorfă cristalină pentru utilizare conform revendicării 14, unde dozele zilnice sunt circa 10 mg și 50 mg.

16. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 12, cuprinzând de asemenea cel puțin un compus farmacologic activ suplimentar, de preferință selectat din grupul constând din:

inhibitori de colinesterază, agoniști nicotinici, precursori colinergici și amplificatori colinergici, nootrope, medicamente antimuscarinice periferice, antagoniști muscarinici M2, antagoniști M4, agoniști inverși ai benzodiazepinei, agoniști sigma-1, antidepresive, antidepresive triciclice sau medicamente antimuscarinice utilizate în tratamentul bolii Parkinson (PD) sau depresiei, agenți antipsihotici și antischizofrenici, antagoniști și modulatori ai glutamatului, agoniști ai receptorilor metabotropi ai glutamatului, antagoniști NMDA, agoniști AMPA, acetyl-L-carnitina, inhibitori MAO-B, peptide și factori de creștere, agenți de scădere a colesterolului, antioxidanți, inhibitori GSK-3 beta, liganzi Wnt, activatori PKC, inhibitori de beta sau gamma-secretază, agenți de degradare a beta-amiloidului, activatori ai enzimelor implicate în degradarea beta-amiloidului, cum ar fi activatori ai neprilizinei, enzima de degradare a insulinei sau enzima de conversie a endotelinei, agenți anti-agregare a beta-amiloidului, agenți de chelare, anticorpi și compuși imunoterapeutici împotriva beta-amiloizilor, patologiei proteinei tau și/sau patologiei alfa-sinucleinei, compuși care se leagă de amiloizi, inhibitori de ciclooxigenază (COX)-2, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, agenți estrogenici, modulatori ai receptorilor estrogenici, neuroprotectori steroidieni și compuși farmaceutici de captare a radicalilor liberi.



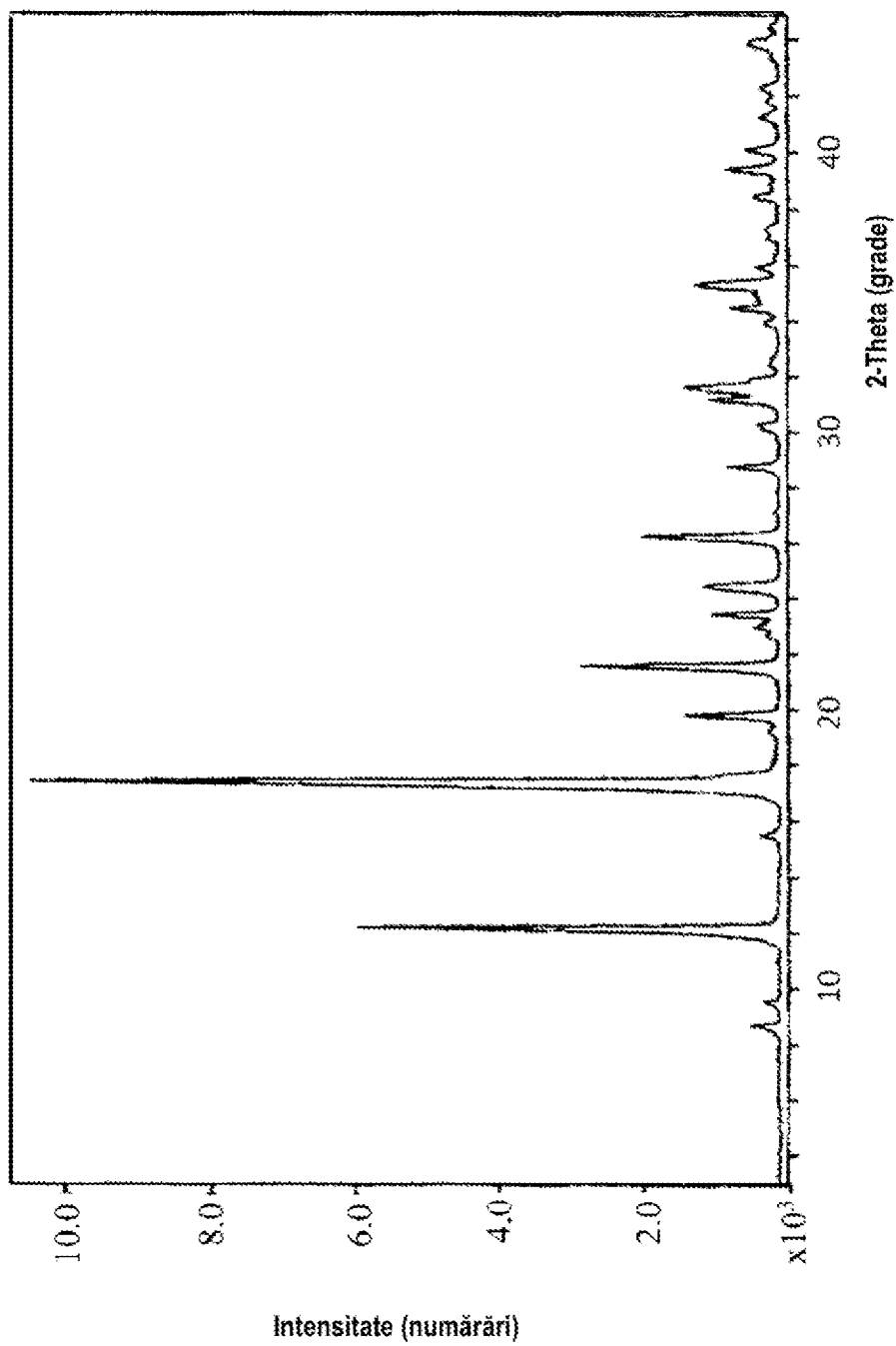


Fig. 2

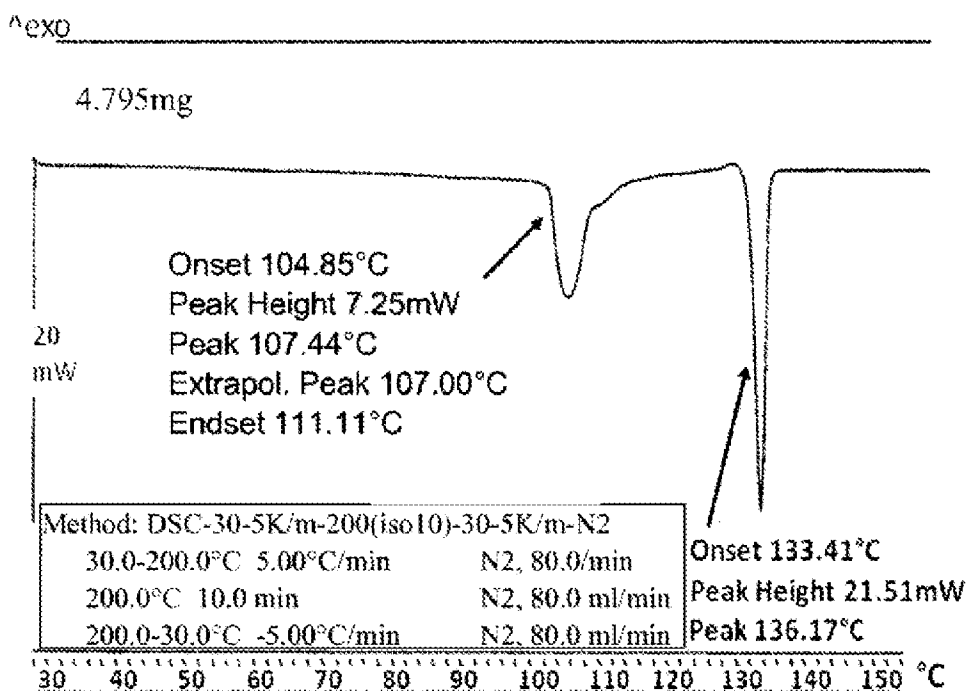


Fig. 3A

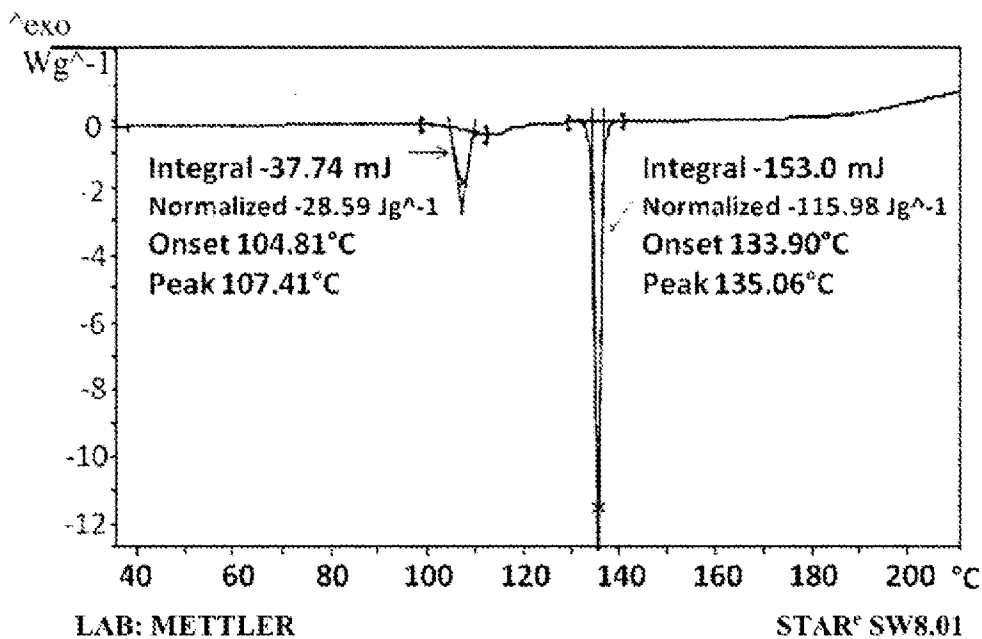


Fig. 3B

- Onset = inițiere
- Peak height = înălțimea vârfului
- Peak = vârf
- Extrapol. peak = vârf extrapolare
- Endset = încheiere
- Method = metodă
- Integral = integral
- Normalized = normalizat

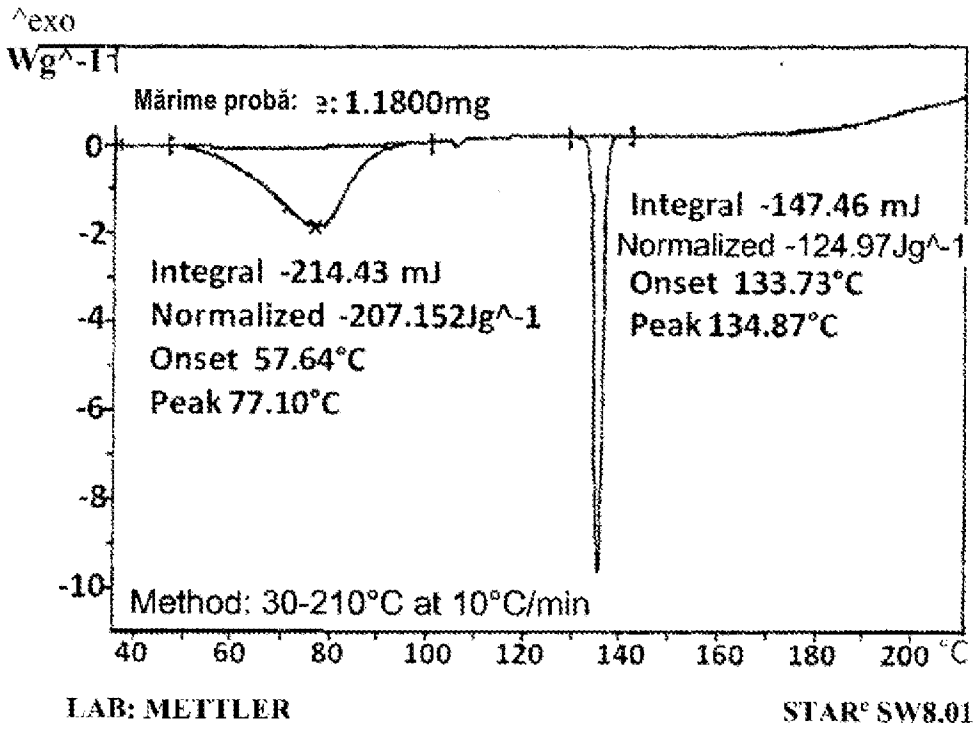


Fig. 4A

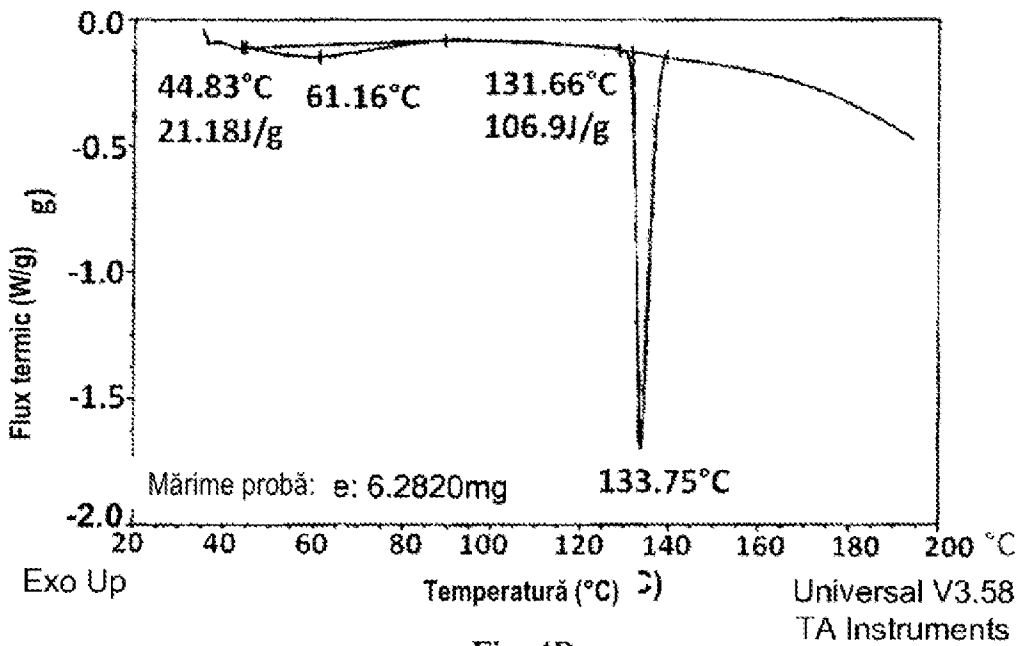


Fig. 4B

Integral = integral
Normalized = normalizat
Onset = inițiere
Peak = vârf
Method = metodă
At = ia

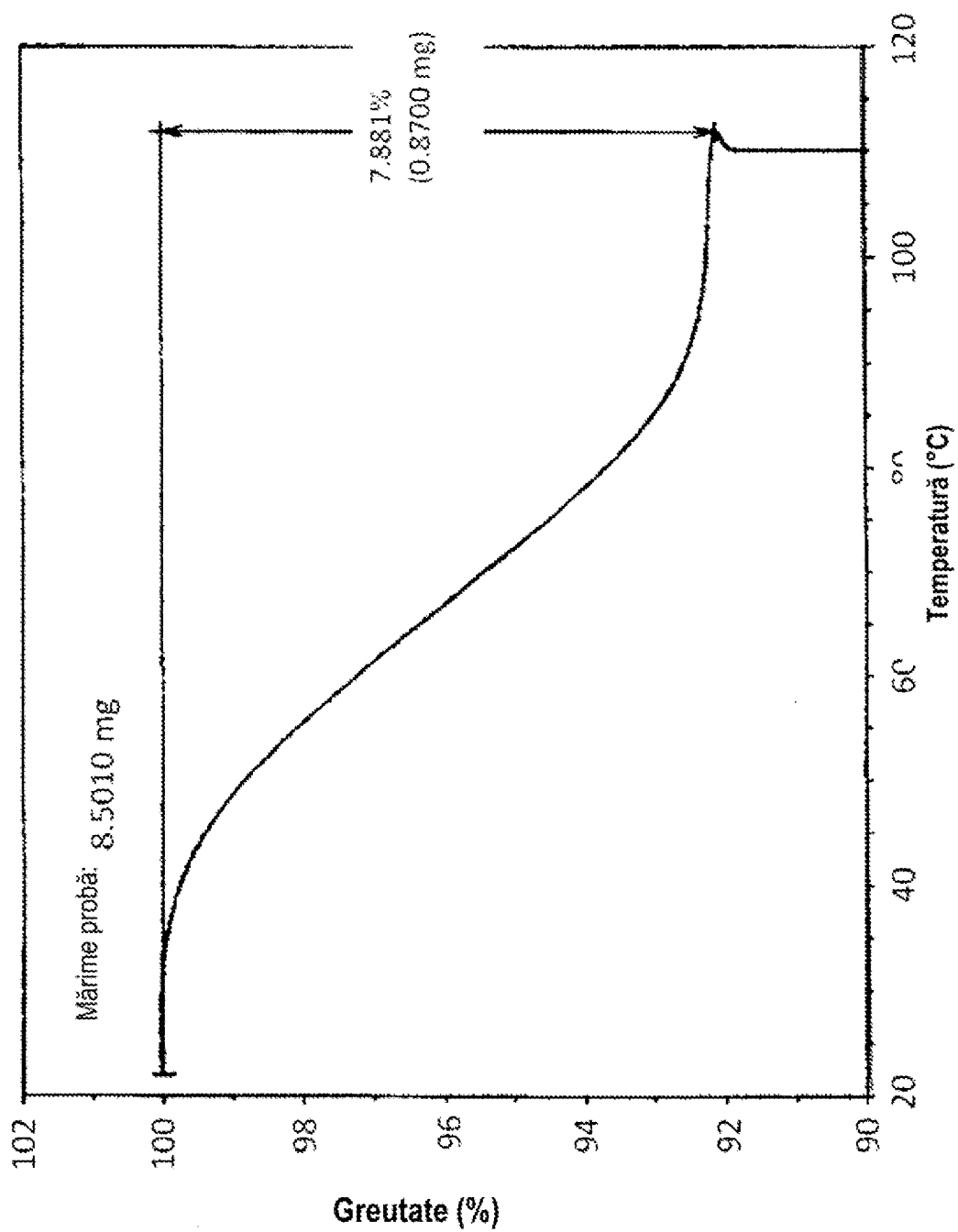


Fig. 5

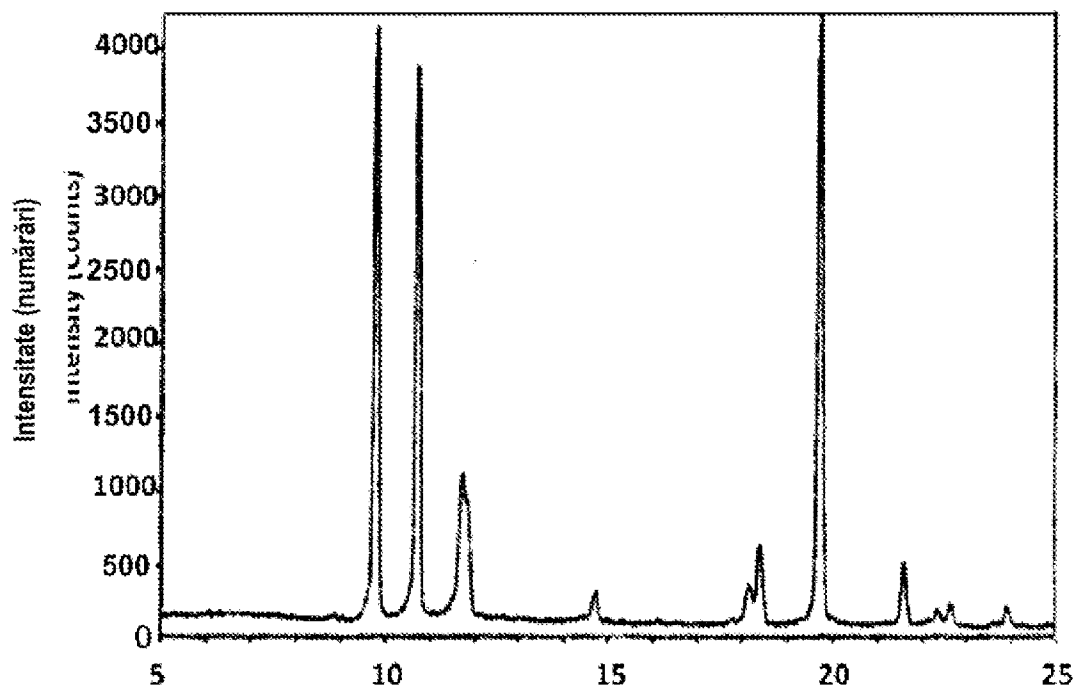


Fig. 6A

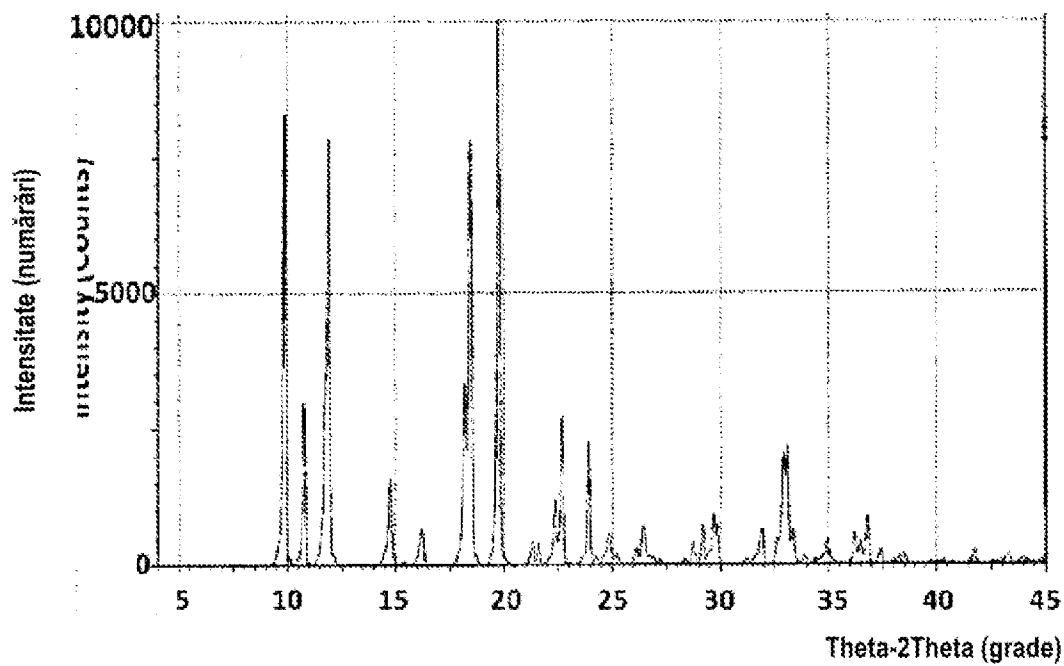


Fig. 6B

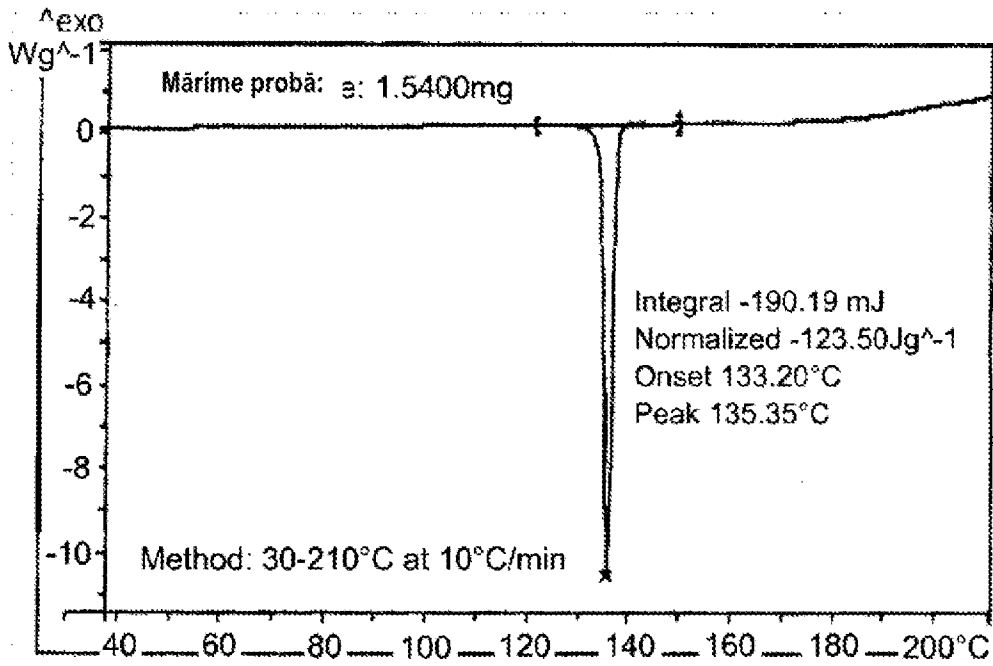


Fig. 7A

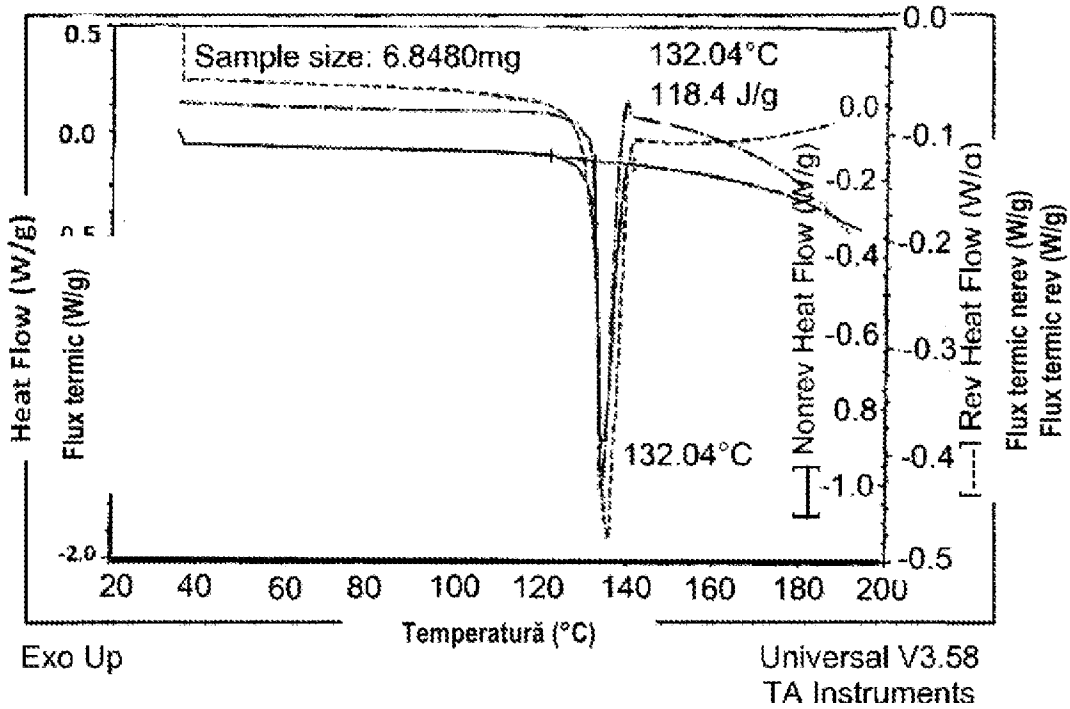


Fig. 7B

- Integral = integral
- Normalized = normalizat
- Onset = inițiere
- Peak = vârf
- Method = metodă
- At = la
- Sample size = mărime probă

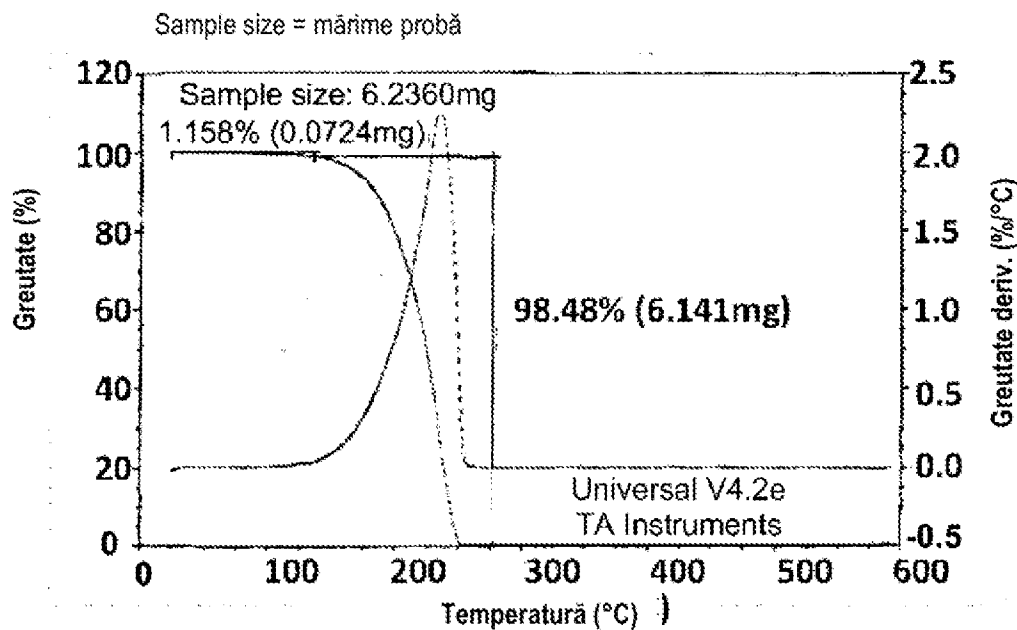


Fig. 8A

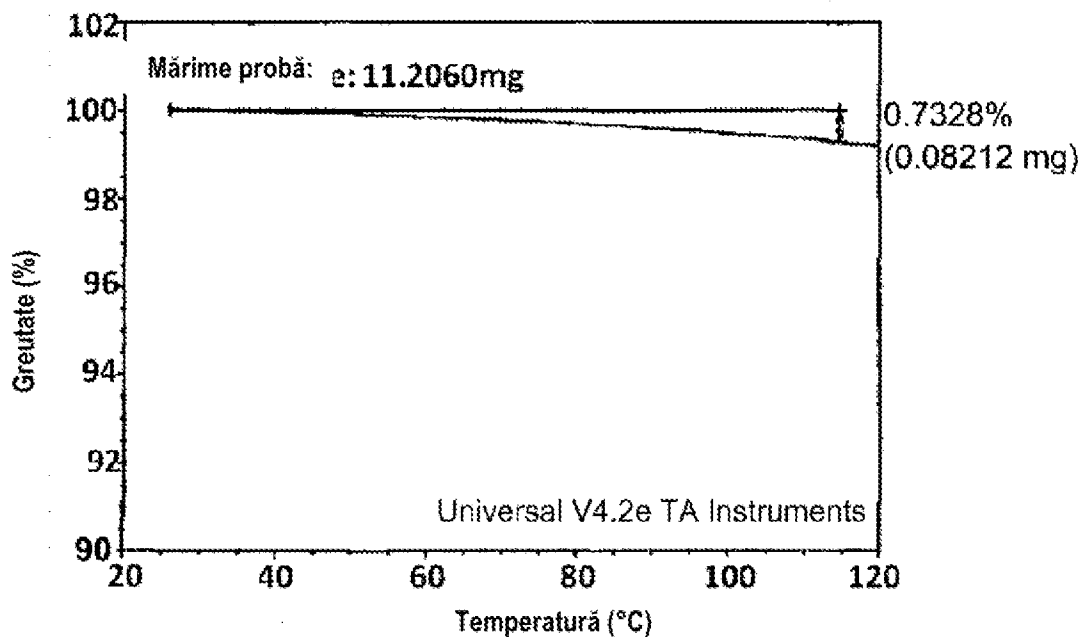


Fig. 8B

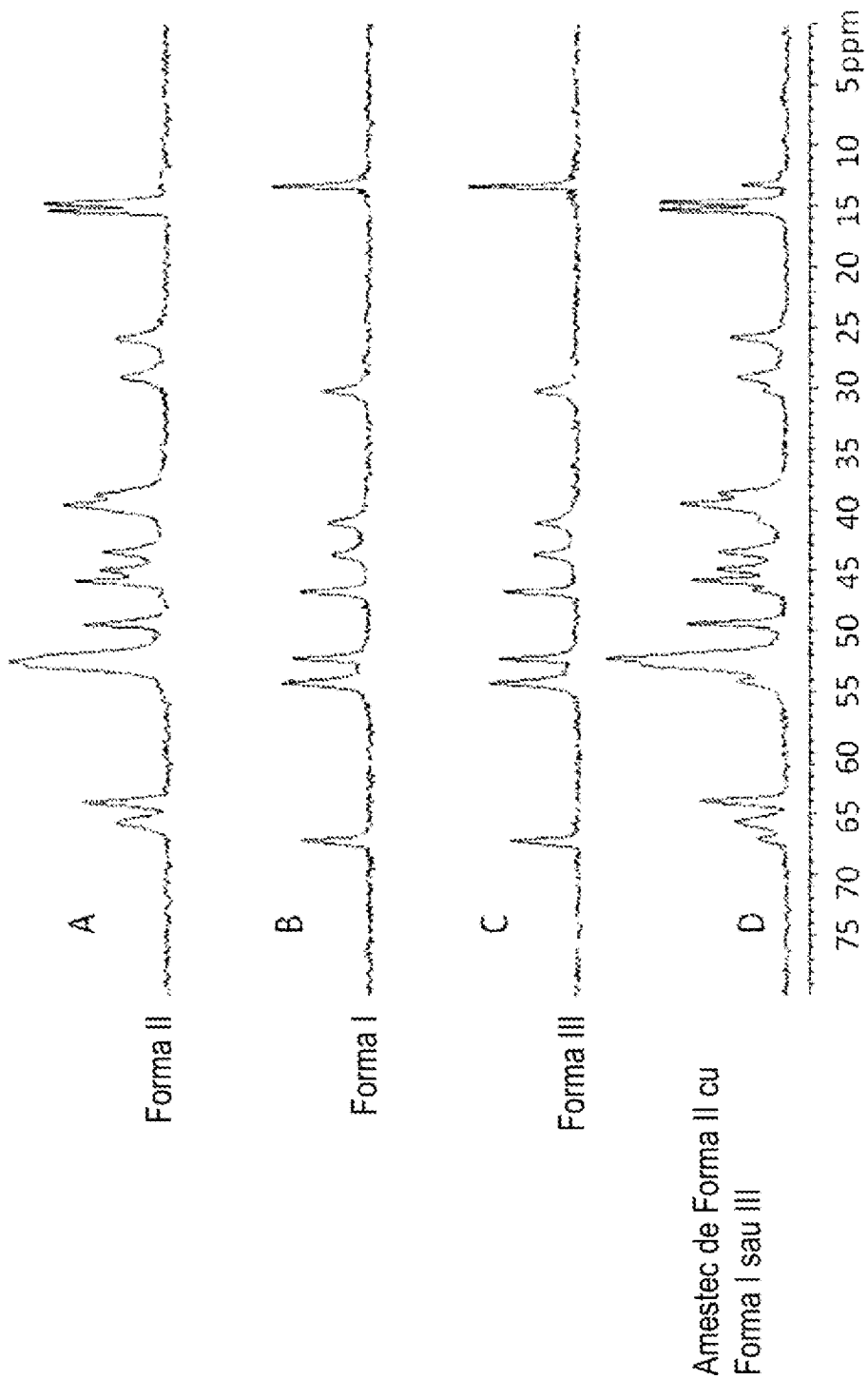


Fig. 9

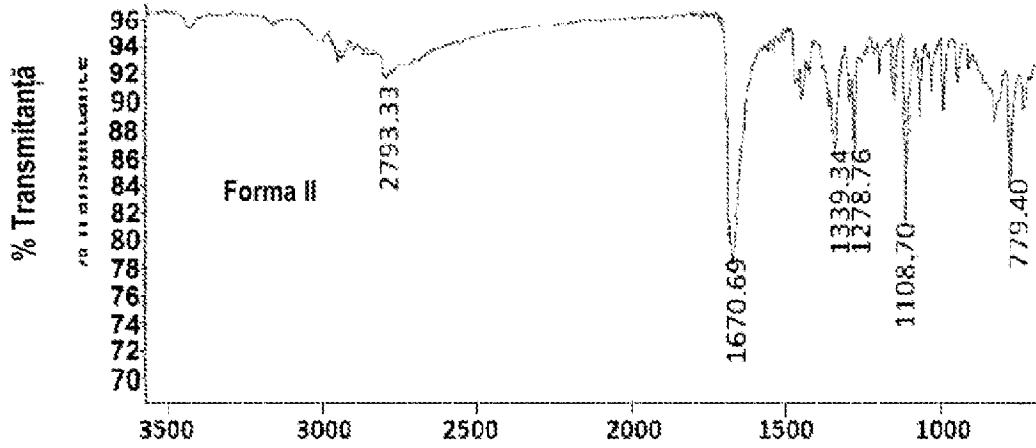
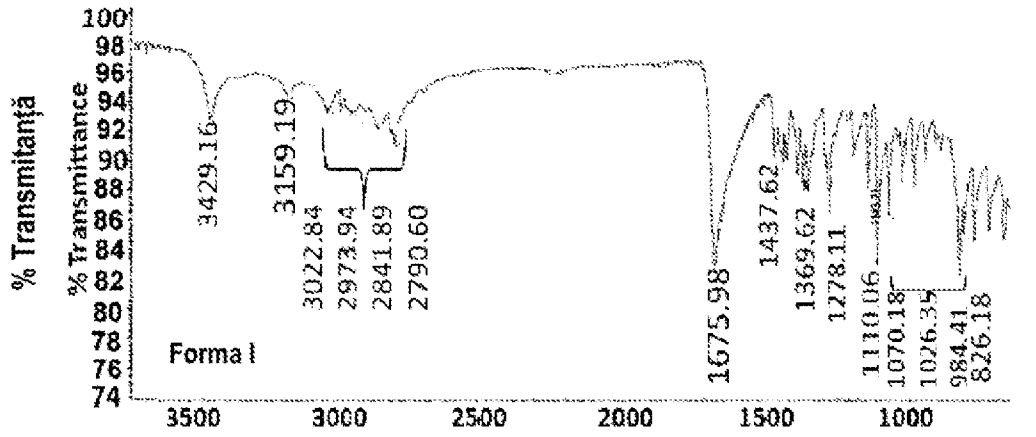


Fig. 10A

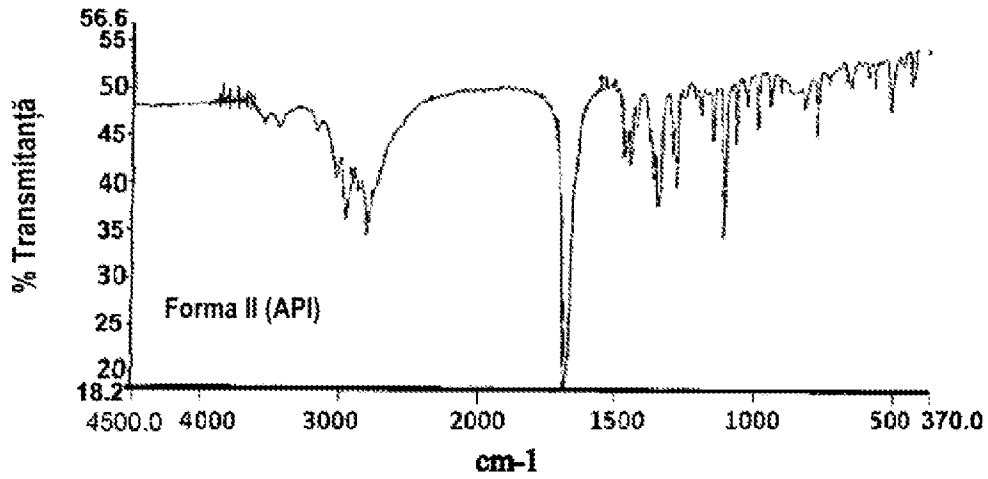


Fig. 10B

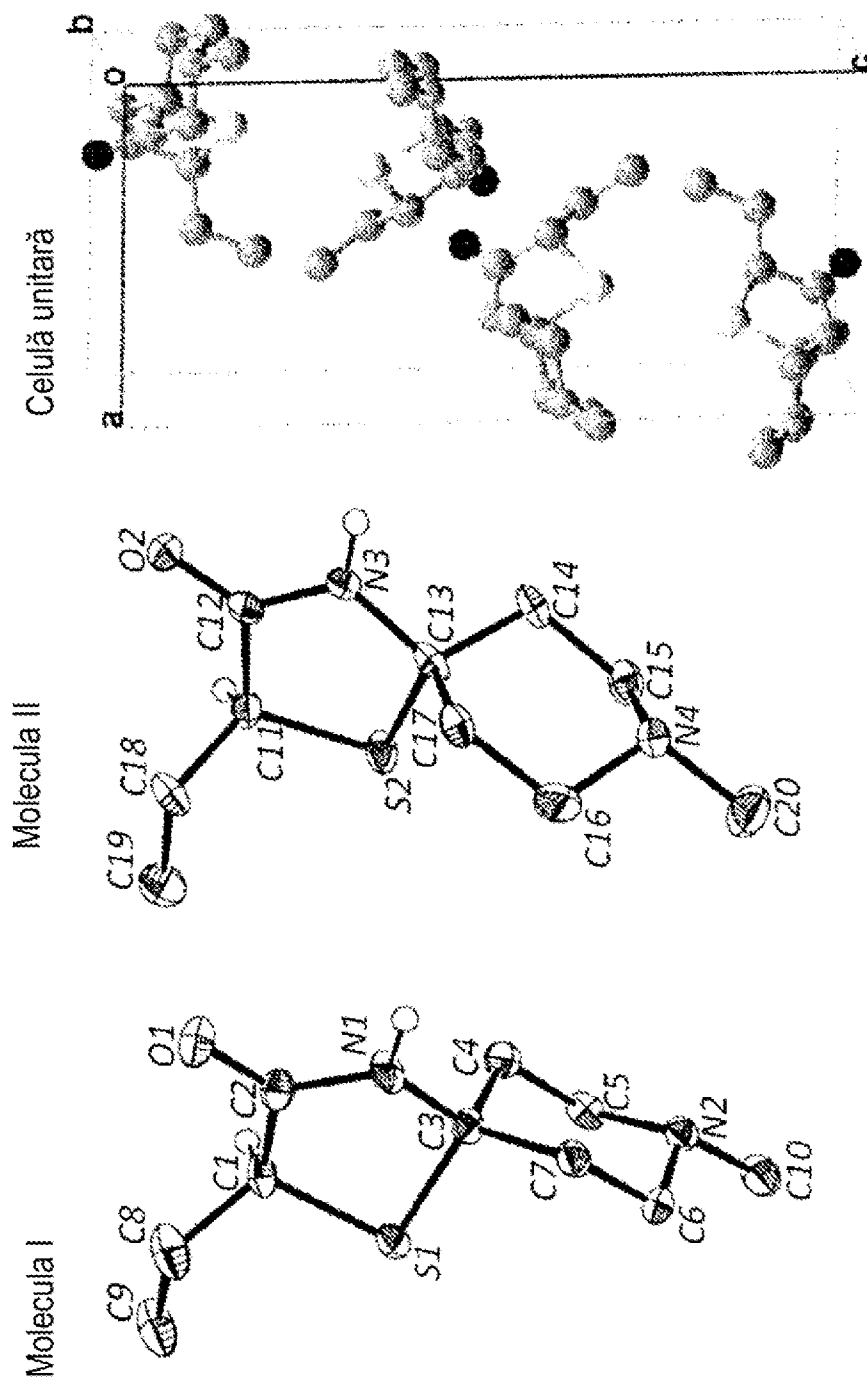


Fig. 11

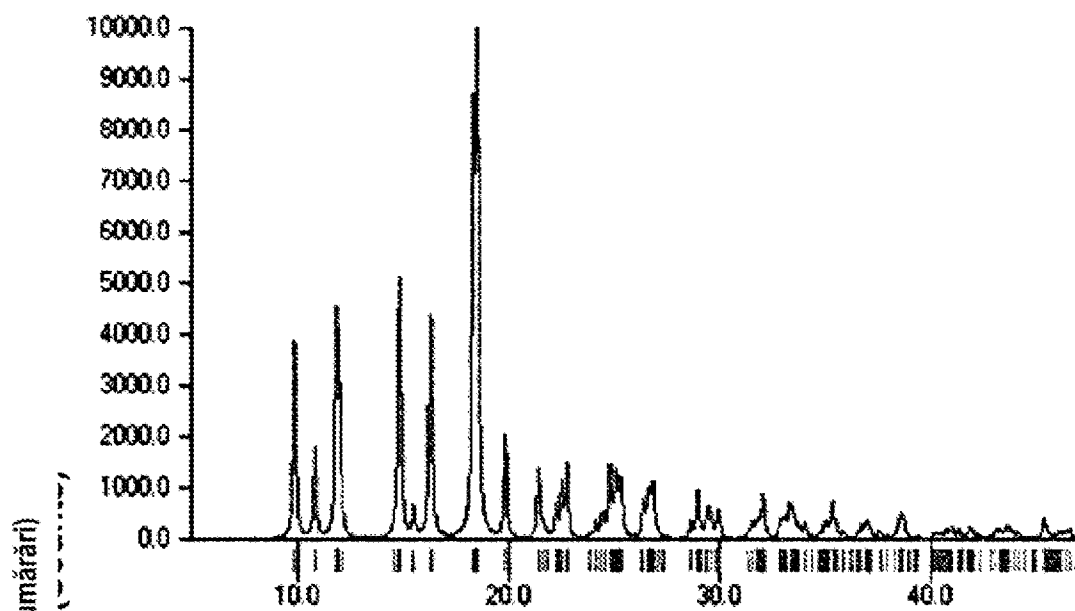


Fig. 12A

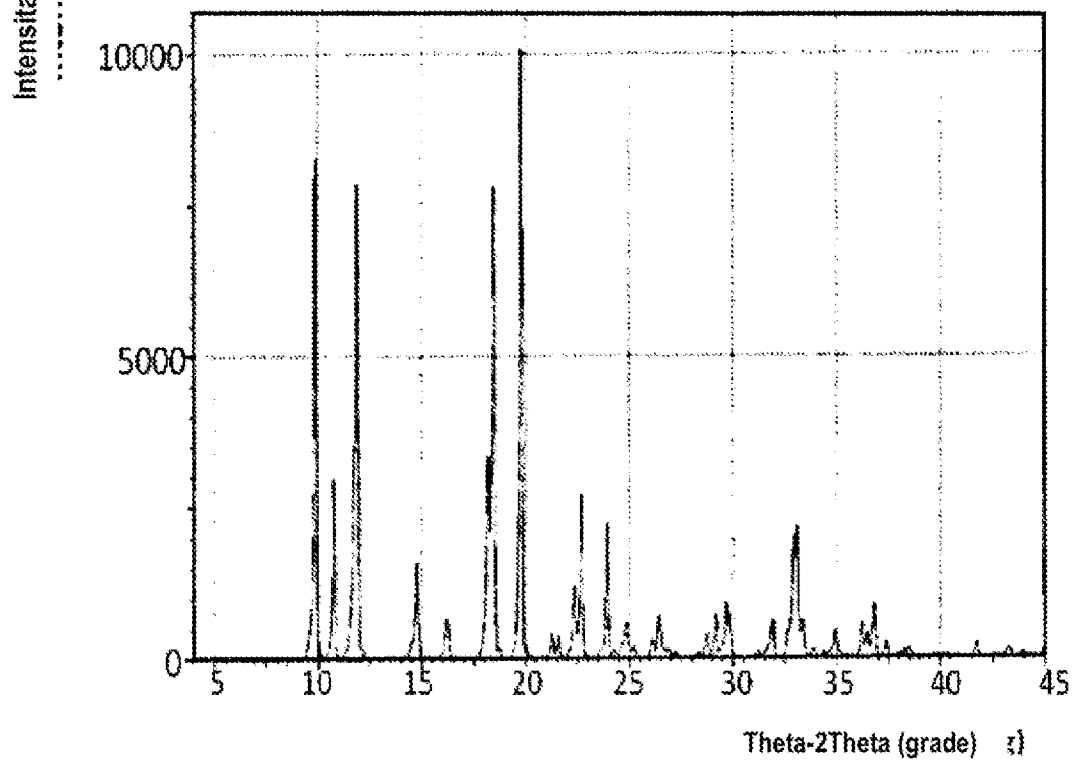


Fig. 12B

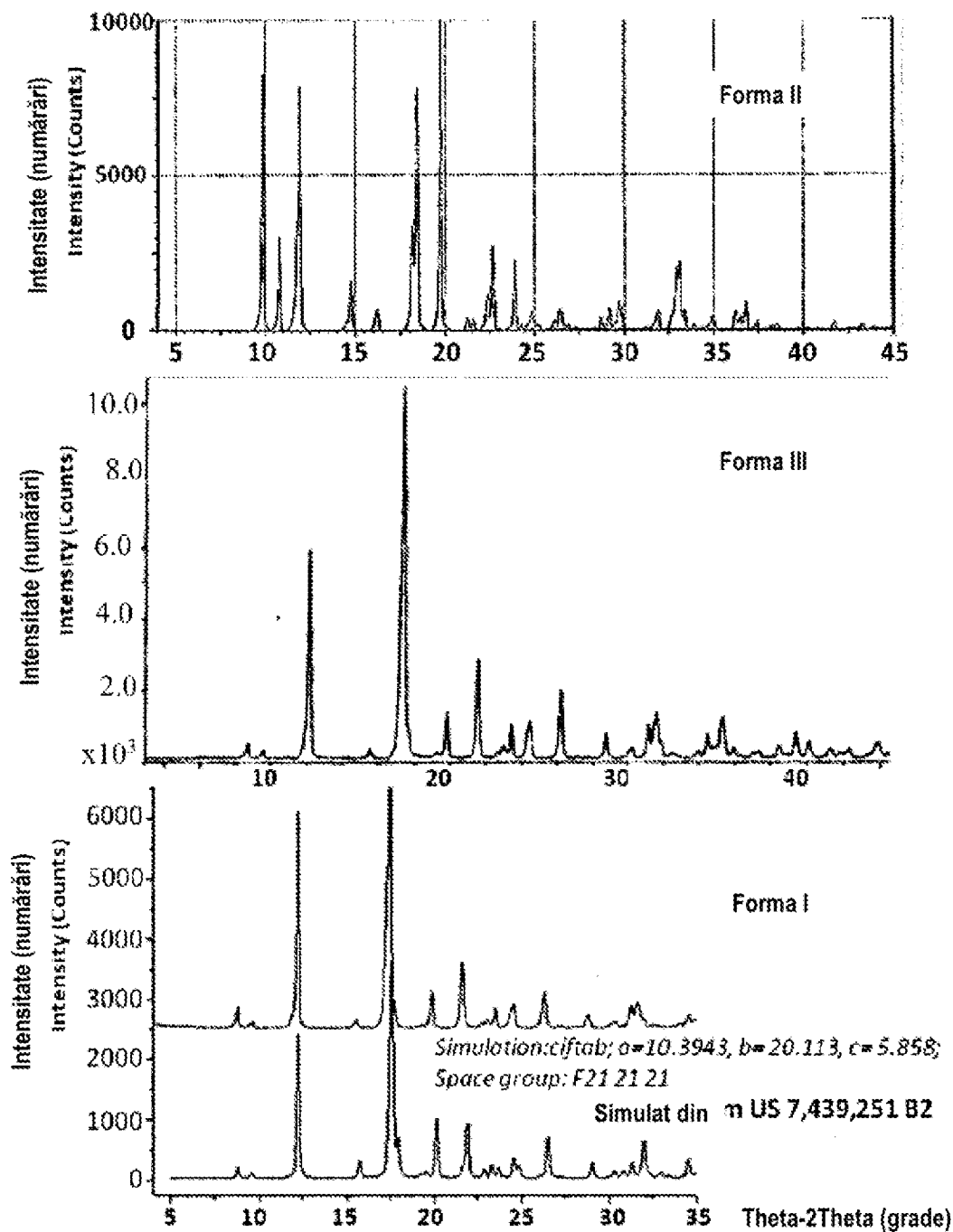


Fig. 13

Simulation = simulare
 Space group = grup spațial

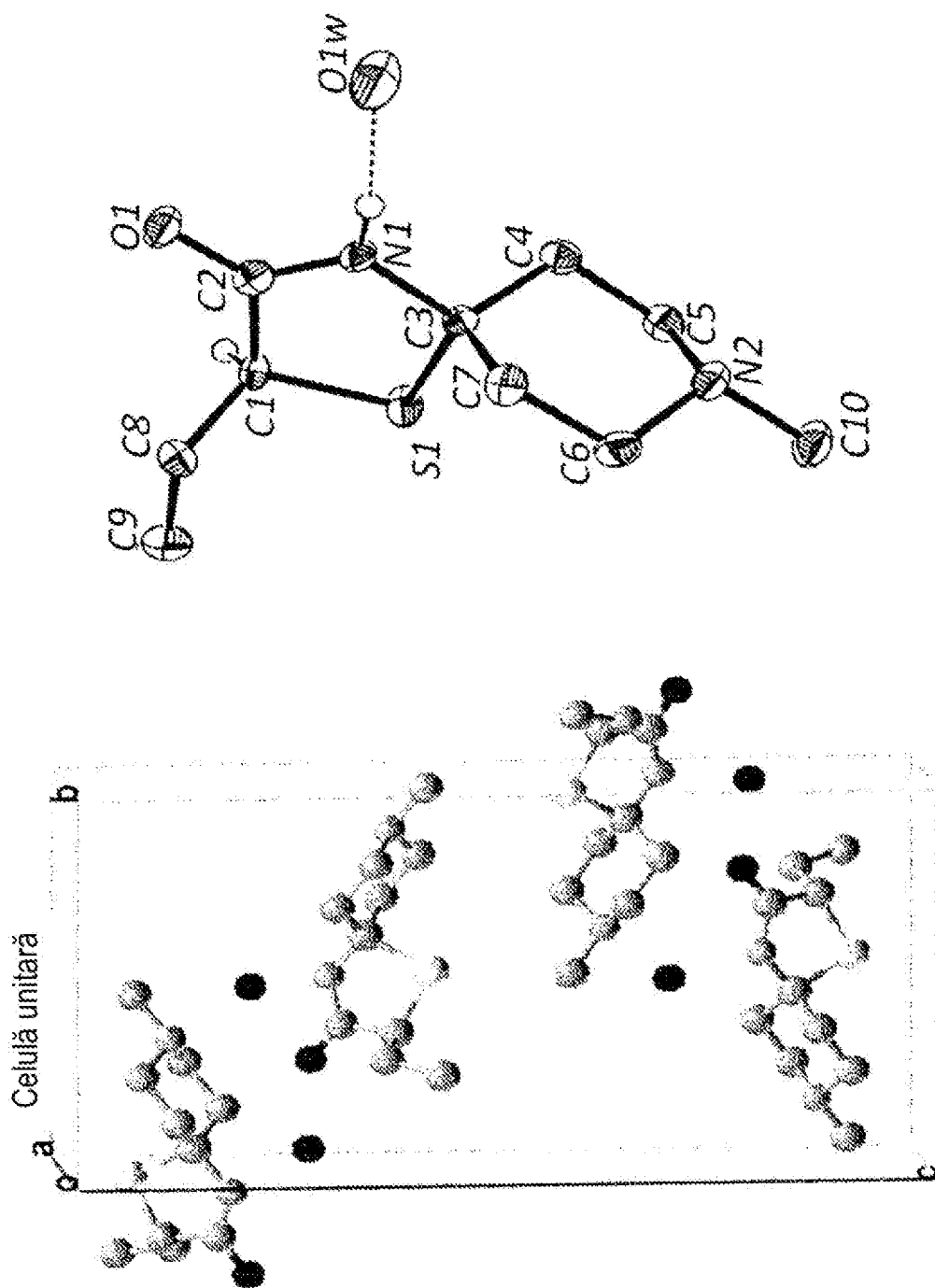


Fig. 14

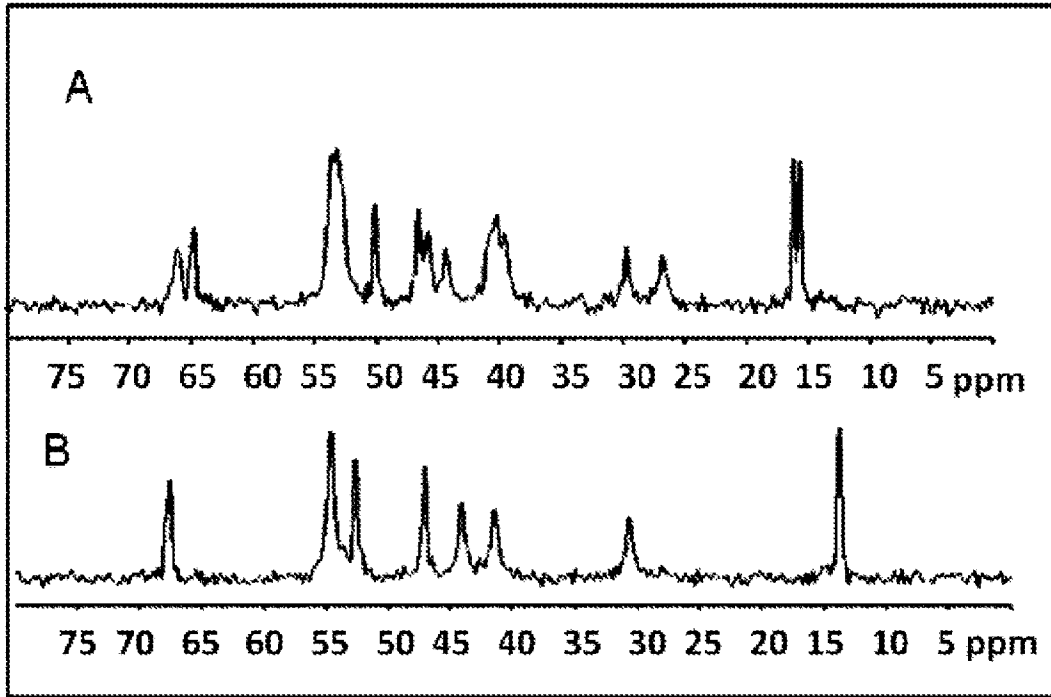


Fig. 15A

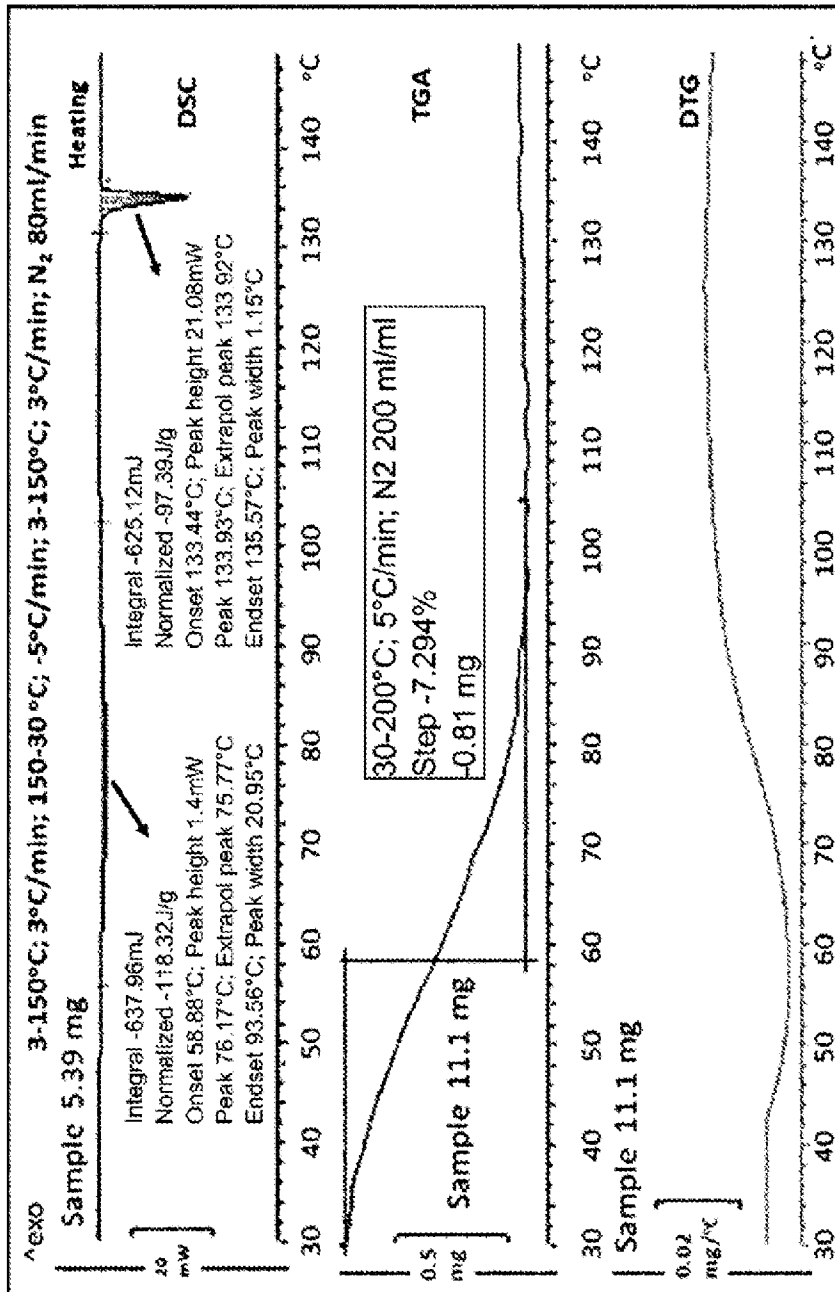


Fig. 15B

Sample = probă
 Heating = încălzire
 Integral = integral
 Normalized = normalizat
 Onset = inițiere
 Peak height = înălțimea vârfului
 Peak = vârf
 Extrapol. peak = vârf extrapolare
 Endset = încheiere
 Peak width = lățimea vârfului
 Step = treaptă

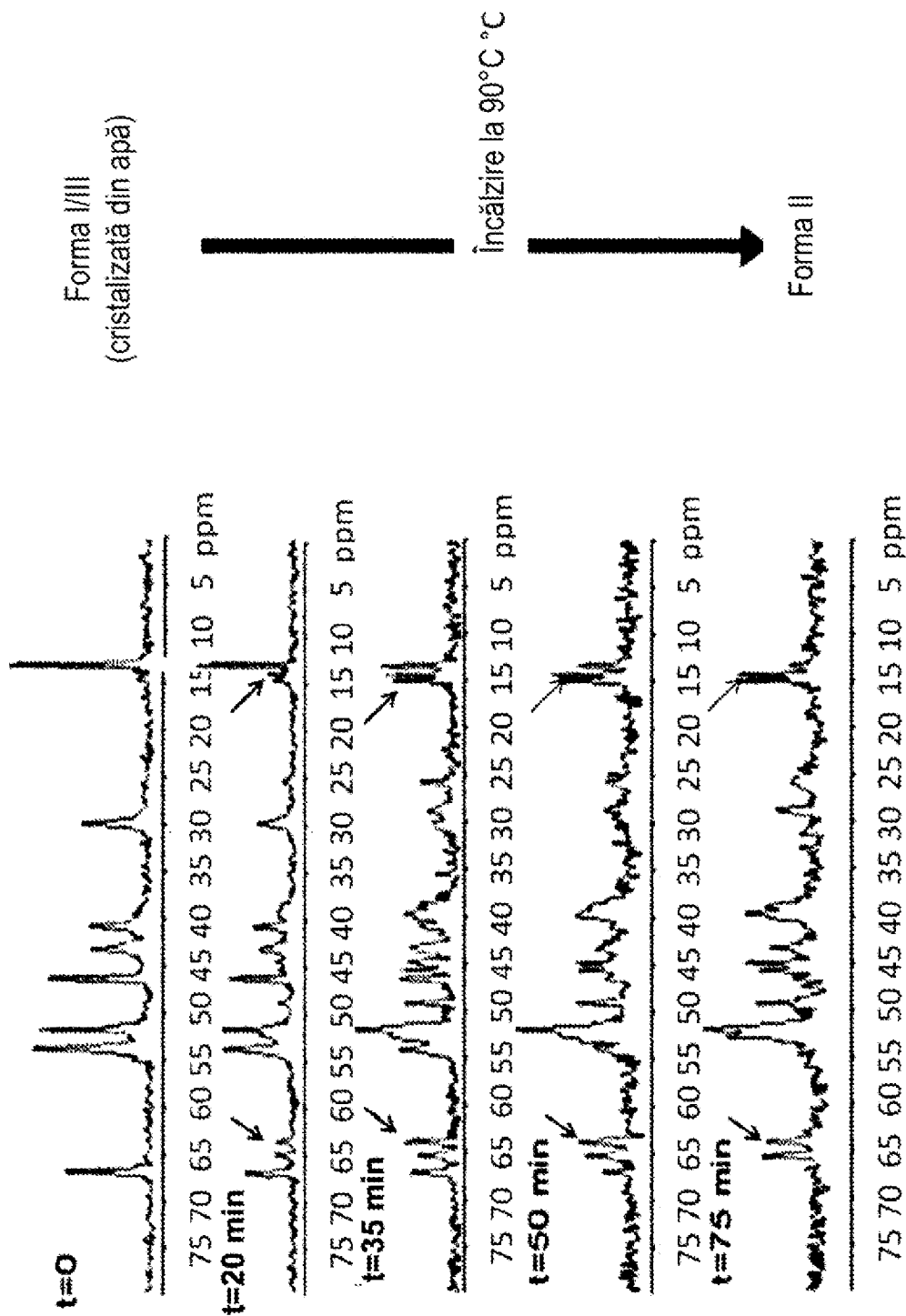


Fig. 16