

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044239

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.03

(21) Номер заявки
201990565

(22) Дата подачи заявки
2017.08.23

(51) Int. Cl. C07D 231/14 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ 19-НОР С3,3-ДИЗАМЕЩЕННЫЙ С21-N-ПИРАЗОЛИЛ СТЕРОИД

(31) 62/378,582

(32) 2016.08.23

(33) US

(43) 2019.07.31

(86) PCT/US2017/048267

(87) WO 2018/039378 2018.03.01

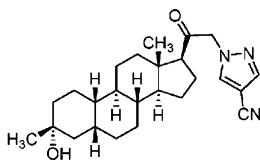
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЙДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Уотсон Пол Стивен, Бернер Брет, Рид
Джон Грегори, Ван Цзянь, Доуэрти
Джеймс, Кейнз Стефен Джей (US)

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

(56) WO-A1-2014169833
WO-A1-2016061537

(57) Изобретение относится к 19-нор С3,3-дизамещенному С21-N-пиразолилу стероиду формулы (I)



Формула (I)

и его кристаллической твердой форме и композиции. Также в настоящем документе описаны способы получения кристаллической твердой формы 19-нор С3,3-дизамещенного С21-N-пиразолила стероида формулы (I) и способы применения 19-нор С3,3-дизамещенного С21-N-пиразолила стероида формулы (I) или кристаллической твердой формы, его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемой композиции.

B1

044239

044239

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет по заявке США серийный номер 62/378582, поданной 23 августа 2016 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предпосылки изобретения

Возбудимость головного мозга определяется как уровень возбуждения животного, состояние в диапазоне от комы до судорог, и регулируется различными нейротрансмиттерами. В общем случае нейротрансмиттеры отвечают за регулирование проводимости ионов через мембраны нейронов. В состоянии покоя мембрана нейрона обладает потенциалом (или мембранным напряжением) приблизительно -70 мВ, при этом внутренняя часть клетки является отрицательной по отношению к внешней стороне клетки. Потенциал (напряжение) является результатом баланса ионов (K^+ , Na^+ , Cl^- , органические анионы) через полупроницаемую мембрану нейрона. Нейротрансмиттеры накапливаются в пресинаптических пузырьках и высвобождаются под влиянием потенциалов действия нейронов. При попадании в синаптическую щель химический передатчик нервного возбуждения, такой как ацетилхолин, вызывает деполяризацию мембраны (изменение потенциала от -70 до -50 мВ). Этот эффект опосредуется постсинаптическими никотиновыми рецепторами, которые стимулируются ацетилхолином с повышением проницаемости мембраны до ионов Na^+ . Пониженный мембранный потенциал стимулирует возбудимость нейронов в виде постсинаптического потенциала действия.

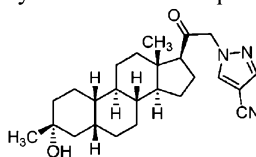
В случае рецепторного комплекса γ -аминомасляной кислоты (GRC) влияние на возбудимость головного мозга опосредуется нейротрансмиттером γ -аминомасляной кислотой (ГАМК). ГАМК оказывает глубокое влияние на общую возбудимость головного мозга, поскольку до 40% нейронов головного мозга используют ГАМК в качестве нейротрансмиттера. ГАМК регулирует возбудимость отдельных нейронов путем регулирования проводимости хлорид-ионов через мембрану нейрона. ГАМК взаимодействует со своим сайтом узнавания на GRC для облегчения проникновения хлорид-ионов по электрохимическому градиенту GRC в клетку. Повышение содержания этого аниона внутри клетки вызывает гиперполяризацию трансмембранного потенциала, делая нейрон менее восприимчивым к возбуждающим сигналам (т.е. пониженная возбудимость нейронов). Другими словами, чем выше концентрация ионов хлора в нейроне, тем ниже возбудимость головного мозга (уровень возбуждения).

Необходимы новые и улучшенные кристаллические формы нейроактивных стероидов, которые действуют как модулирующие агенты для возбудимости головного мозга, а также как средства для профилактики и лечения заболеваний, связанных с ЦНС. Кристаллические формы такого стероида, описанные в указанном документе, являются решением этой задачи.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится в том числе к новым формам (например, некоторым кристаллическим формам, описанным в настоящем документе) 19-нор (т.е. C19 дезметил) соединения. В основном эффективность твердого соединения в качестве лекарственного средства может зависеть от свойств твердого вещества, которыми оно обладает.

Так, в одном аспекте в настоящем документе описано кристаллическое соединение формулы (I)



Формула (I)

также упоминаемое в настоящем документе как "соединение 1".

В некоторых вариантах осуществления солюбилизированная форма кристаллической формы соединения 1 переходит в другую кристаллическую форму соединения 1 с помощью медленного испарения, добавления антирастворителя, медленного охлаждения, диффузии пар-раствор, диффузии твердое тело-газ, быстрого испарения, обратного добавления антирастворителя и экспериментов, зависящих от активности воды.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1 переходит в другую кристаллическую форму соединения 1 с помощью преобразования взвеси.

В некоторых вариантах осуществления физические или химические параметры твердой формы соединения 1 оценивались одним или несколькими из следующих аналитических методов: порошковая рентгеновская дифрактометрия (XRPD), например анализ порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием ступеней с переменной температурой (VT-XRPD), рентгеноструктурная кристаллография монокристаллов, термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или твердотельная ЯМР спектроскопия, рамановская спектроскопия или динамическая сорбция пара (DVS).

В вариантах осуществления изобретения каждая твердая форма характеризуется и идентифицируется параметрами, полученными одним или несколькими из вышеупомянутых аналитических методов:

дифракционными рентгенограммами, представленными градусами 2-тета (2θ) в качестве абсциссы и интенсивностью пиков в качестве ординаты, определяемых порошковой рентгеновской дифрактометрией. Такие графики также упоминаются в настоящем документе как дифракционные рентгенограммы;

свойствами монокристаллической структуры твердой формы, например, элементарной ячейки, кристаллической системы и пространственной группы, определяемых рентгеноструктурной кристаллографией монокристаллов;

рассчитанными рентгенограммами для кристаллической формы, определяемых данными, полученными путем рентгеноструктурной кристаллографии монокристаллов;

эндотермой, определяемой температурой начала T_{onset} , которая указывает на потерю растворителя, трансформацию из одной кристаллической формы в другую или на точку плавления, определяемую с помощью DSC, осуществляемую с определенной скоростью нарастания;

величиной убыли массы, определяемой с помощью TGA;

величиной увеличения массы при температуре 25°C и относительной влажности от 5 до 95%, определяемой с помощью DVS; и

характерным спектром ^1H ЯМР соединения 1, растворенного в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d_6).

В вариантах осуществления изобретения твердая форма определяется как кристаллическая по наличию острых, отчетливых пиков, обнаруживаемых в соответствующей дифракционной рентгенограмме.

В некоторых вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифракция используется для определения того, меняется ли твердая форма соединения 1 до другой твердой формы при температурах выше чем комнатная температура.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 представляет собой ангидрат.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 представляет собой сольват.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 11,6 до 12,0 (например, 11,8), от 13,7 до 14,1 (например, 13,9), от 14,0 до 14,4 (например, 14,2), от 16,6 до 17,0 (например, 16,8), от 18,9 до 19,3 (например, 19,1), от 19,1 до 19,5 (например, 19,3), от 19,9 до 20,3 (например, 20,1), от 21,1 до 21,5 (например, 21,3), от 21,9 до 22,3 (например, 22,1) и от 23,0 до 23,4 (например, 23,2).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 11,6 до 12,0 (например, 11,8), от 16,6 до 17,0 (например, 16,8), от 18,9 до 19,3 (например, 19,1), от 19,9 до 20,3 (например, 20,1) и от 23,0 до 23,4 (например, 23,2).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 11,8, 13,9, 14,2, 16,8, 19,1, 19,3, 20,1, 21,3, 22,1 и 23,2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 11,8, 16,8, 19,1, 20,1 и 23,2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму по существу такую, как изображено на фиг. 10А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 9,3 до 9,7 (например, 9,5), от 10,6 до 11,0 (например, 10,8), от 13,0 до 13,4 (например, 13,2), от 14,7 до 15,1 (например, 14,9), от 15,8 до 16,2 (например, 16,0), от 18,1 до 18,5 (например, 18,3), от 18,7 до 19,1 (например, 18,9), от 20,9 до 21,3 (например, 21,1), от 21,4 до 21,8 (например, 21,6) и от 23,3 до 23,7 (например, 23,5).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 9,3 до 9,7 (например, 9,5), от 10,6 до 11,0 (например, 10,8), от 13,0 до 13,4 (например, 13,2), от 18,7 до 19,1 (например, 18,9) и от 21,4 до 21,8 (например, 21,6).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 9,5, 10,8, 13,2, 14,9, 16,0, 18,3, 18,9, 21,1, 21,6 и 23,5.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 9,5, 10,8, 13,2, 18,9 и 21,6.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму по существу такую, как изображено на фиг. 1А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 содержит элементарную

ячейку по существу такую, как изображено на фиг. 1В.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1 при воздействии температуры от примерно 150 до примерно 195°C, например от 157 до 170°C, трансформируется в другую кристаллическую форму, как показано с помощью DSC при скорости нарастания 10°C/мин.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 плавится при температуре T_{onset} от примерно 200 до примерно 225°C, например от примерно 205 до примерно 225°C, например от примерно 208 до примерно 215°C, как определено с помощью DSC при скорости нарастания 10°C/мин.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 9,7 до 10,1 (например, 9,9), от 11,6 до 12,0 (например, 11,8), от 13,2 до 13,6 (например, 13,4), от 14,2 до 14,6 (например, 14,4), от 14,6 до 15,0 (например, 14,8), от 16,8 до 17,2 (например, 17,0), от 20,5 до 20,9 (например, 20,7), от 21,3 до 21,7 (например, 21,5), от 21,4 до 21,8 (например, 21,6) и от 22,4 до 22,8 (например, 22,6).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 9,7 до 10,1 (например, 9,9), от 14,6 до 15,0 (например, 14,8), от 16,8 до 17,2 (например, 17,0), от 20,5 до 20,9 (например, 20,7) и от 21,3 до 21,7 (например, 21,5).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 9,9, 11,8, 13,4, 14,4, 14,8, 17,0, 20,7, 21,5, 21,6 и 22,6.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 9, 9, 14,8, 17,0, 20,7 и 21,5.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 3А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 содержит элементарную ячейку, по существу такую, как изображено на фиг. 3В.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1 при воздействии температуры от примерно 180 до примерно 200°C, например от примерно 184 до примерно 200°C, например от примерно 184 до примерно 190°C, трансформируется в другую кристаллическую форму, как показано с помощью DSC при скорости нарастания 10°C/мин.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 плавится при температуре T_{onset} от примерно 200 до примерно 225°C, например от примерно 211 до примерно 215°C, как определено с помощью DSC при скорости нарастания 10°C/мин.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет любую из дифракционных рентгенограмм, по существу такую, как изображено на фиг. 2В.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 4А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 5.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 6А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 7А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 8А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 9А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 11А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 12.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 13А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 14А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 имеет дифракционную рентгенограмму, по существу, как любая из изображенных на фиг. 16.

В одном аспекте в изобретении описан способ трансформирования кристаллического соединения по п.5 в кристаллическое соединение по п.10, где способ включает кристаллизацию из солюбилизированной формы соединения 1 или преобразование взвеси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения трансформацию осуществляют с использованием этилацетата в качестве растворителя при температуре от примерно 50 до примерно 70°C, например от 60 до 65°C.

В некоторых вариантах осуществления изобретения трансформацию осуществляют в присутствии затравочных кристаллов кристаллического соединения по п.10 при загрузке от примерно 0,1 до примерно 5,0%, например от 0,2 до 1,0% от общего количества присутствующего соединения 1.

В одном аспекте в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном аспекте в настоящем изобретении описан способ лечения расстройства, связанного с ЦНС, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения 1, например кристаллической твердой формы соединения 1, описанного в настоящем документе, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой расстройство сна, расстройство настроения, расстройство шизофренического спектра, судорожный синдром, расстройство памяти и/или познавательной способности, расстройство движения, расстройство личности, расстройства аутистического спектра, боль, черепно-мозговую травму, сосудистое заболевание, токсикоманию, расстройство и/или синдром отмены или шум в ушах.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 вводится перорально, парентерально, интрадермально, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, ингаляционно, интраназально или трансдермально.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение 1 вводится постоянно.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения неврологического расстройства, психиатрического расстройства, эпилепсии, нейровоспалительного заболевания, глаукомы или метаболического расстройства, сенсорного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой композиции.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ применения соединения 1 или его фармацевтической приемлемой композиции в качестве нейропротектора, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой композиции.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ применения соединения 1 или его фармацевтической приемлемой композиции в качестве анальгетика или другого средства для обезболивания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая композиция используются в качестве анальгетика или другого средства для обезболивания при лечении воспалительной боли, невропатической боли, фибромиалгии или периферической невропатии.

Как используется в настоящем документе, "XRPD" относится к порошковой рентгеновской дифракции. Как используется в настоящем документе, "VT-XRPD" относится к порошковой рентгеновской дифракции с использованием ступеней с переменной температурой. Как используется в настоящем документе, "TGA" относится к термогравиметрическому анализу. Как используется в настоящем документе, DSC относится к дифференциальной сканирующей калориметрии. Как используется в настоящем документе, "ЯМР" относится к ядерному магнитному резонансу. Как используется в настоящем документе, "DVS" относится к динамической сорбции пара. Как используется в настоящем документе, "DCM" относится к дихлорметану. Как используется в настоящем документе, "EtOAc" относится к этилацетату. Как используется в настоящем документе, "MeOH" относится к метанолу. Как используется в настоящем документе, "MBTE" относится к метил-трет-бутиловому эфиру. Как используется в настоящем документе, "RH" относится к относительной влажности. Как используется в настоящем документе, "КТ" относится к комнатной температуре.

Как используется в настоящем документе, "кристаллический" относится к твердому веществу, имеющему высоко регулярную химическую структуру, т.е. имеющему дальний структурный порядок в кристаллической решетке. Молекулы расположены регулярно в периодическом порядке в трехмерном пространстве решетки. В частности, кристаллическая форма может быть получена в виде одной или нескольких монокристаллических форм. Для целей настоящего изобретения термины "кристаллическая форма", "монокристаллическая форма", "кристаллическая твердая форма", "твердая форма" и "полиморф" являются синонимами и взаимозаменяемы; термины различают кристаллы, которые имеют разные свойства (например, разные дифракционные рентгенограммы и/или разные результаты сканирования DSC).

Термин "по существу кристаллический" относится к формам, которые могут являться по меньшей мере в определенных массовых процентах кристаллическими. Конкретные массовые проценты составляют 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9% или любой процент от 70 до

100%. В некоторых вариантах осуществления конкретный массовый процент кристалличности составляет по меньшей мере 90%. В некоторых других вариантах осуществления конкретный массовый процент кристалличности составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 может представлять собой по существу кристаллический образец любой из кристаллических твердых форм, описанных в настоящем документе (например, формы А, В, С, D, E, F, H, I, J, K, L, M, N, O и P).

Термин "по существу чистый" относится к композиции конкретной кристаллической твердой формы соединения 1, которая может быть по меньшей мере на определенное количество массовых процентов свободной от примесей и/или других твердых форм соединения 1. Конкретные массовые проценты составляют 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99% или любой процент от 70 до 100%. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 может представлять собой по существу кристаллический образец любой из кристаллических твердых форм, описанных в настоящем документе (например, формы А, В, С, D, E, F, H, I, J, K, L, M, N, O и P). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 может представлять собой по существу чистую форму А. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 может представлять собой по существу чистую форму В. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму С. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму D. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму E. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму F. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму H. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму I. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму J. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму K. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму L. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму M. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму N. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму O. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 может представлять собой по существу чистую форму P.

Как используется в настоящем документе, термин "безводный" или "ангидрат" при ссылке на кристаллическую форму соединения 1 означает, что никакие молекулы растворителя, включая молекулы воды, не образуют часть элементарной ячейки кристаллической формы. Образец безводной кристаллической формы, тем не менее, может содержать молекулы растворителя, которые не образуют часть элементарной ячейки безводной кристаллической формы, например, в виде молекулы остаточного растворителя, оставшейся после получения кристаллической формы. В предпочтительном варианте осуществления растворитель может составлять 0,5 мас.% от общего состава образца безводной формы. В более предпочтительном варианте осуществления растворитель может составлять 0,2 мас.% от общего состава образца безводной формы. В некоторых вариантах осуществления образец безводной кристаллической формы соединения 1 не содержит молекул растворителя, например определяемого количества растворителя.

Термин "сольват" при обращении к кристаллической форме соединения 1 означает, что молекулы растворителя, например органических растворителей и воды, образуют часть элементарной ячейки кристаллической формы. Сольваты, которые содержат воду в качестве растворителя, также упоминаются в настоящем документе как "гидраты".

Термин "изоморфный", когда он относится к кристаллической форме соединения 1, означает, что форма может содержать разные химические составляющие, например, содержать разные молекулы растворителя в элементарной ячейке, но иметь идентичные дифракционные рентгенограммы. Изоморфные кристаллические формы иногда упоминаются в настоящем документе как "изоморфы".

Кристаллическая форма соединения 1, описанная в настоящем документе, например форма К, может плавиться при определенной температуре или в диапазоне температур. Такая конкретная температура или диапазон температур могут быть представлена температурой начала (T_{onset}) эндотермы плавления на кривой DSC для кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления при такой температуре начала образец кристаллической формы соединения 1 плавится и подвергается параллельному побочному процессу, например перекристаллизации или химическому разложению. В некоторых вариантах осуществления при такой температуре начала кристаллическая форма соединения 1 плавится при отсутствии других одновременно происходящих процессов.

Термин "характеристические пики", когда он относится к пикам на дифракционной рентгенограмме кристаллической формы соединения 1, относится к совокупности определенных пиков, у которых значения 2θ в диапазоне 0-40°, в целом, однозначно соответствуют одной из кристаллических форм соединения 1.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1А изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы А.

На фиг. 1В изображена характерная элементарная ячейка формы А вдоль оси b.

На фиг. 1С изображены характерные кривые TGA (верхняя) и DSC (нижняя) для формы А.

На фиг. 1D изображено наложение типичных рентгенограмм VT-XRPD формы А при выбранных температурах, вместе с типичными дифракционными рентгенограммами формы К.

На фиг. 1E изображена характерная DVS изотерма формы А при температуре 25°C.

На фиг. 1F изображены типичные дифракционные рентгенограммы формы А до и после показательного измерения DVS при температуре 25°C.

На фиг. 2A изображена типичная дифракционная рентгенограмма изоморфа формы В.

На фиг. 2B изображены типичные дифракционные рентгенограммы трех изоморфов формы В.

На фиг. 2C изображены характерные кривые TGA (верхняя) и DSC (нижняя) для изоморфа формы В.

На фиг. 2D изображено наложение типичных рентгенограмм VT-XRPD изоморфа формы В вместе с типичными дифракционными рентгенограммами формы К.

На фиг. 2E изображены характерные TGA кривые для изоморфов формы В.

На фиг. 2F изображены характерные DSC кривые для изоморфов формы В.

На фиг. 2G изображен показательный спектр ^1H ЯМР изоморфа формы В, растворенной в ДМСО- d_6 .

На фиг. 2H изображен показательный спектр ^1H ЯМР изоморфа формы В, растворенной в ДМСО- d_6 .

На фиг. 2I изображен показательный спектр ^1H ЯМР изоморфа формы В, растворенной в ДМСО- d_6 .

На фиг. 3A изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы С.

На фиг. 3B изображена характерная элементарная ячейка формы С вдоль оси b.

На фиг. 3C изображены показательные кривые TGA (верхняя) и DSC (нижняя) для формы С.

На фиг. 3D изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы С при выбранных температурах, а также типичные дифракционные рентгенограммы формы К.

На фиг. 3E изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы С при выбранных температурах в присутствии или при отсутствии атмосферы N_2 .

На фиг. 3F изображена характерная DVS изотерма формы С при температуре 25°C.

На фиг. 3G изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы С до и после измерения DVS при температуре 25°C.

На фиг. 4A изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы D.

На фиг. 4B изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы D до и после высушивания в условиях окружающей среды, вместе с типичными дифракционными рентгенограммами формы А.

На фиг. 5 изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы E.

На фиг. 6A изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы F.

На фиг. 6B изображены показательные кривые TGA (верхняя) и DSC (нижняя) для формы F.

На фиг. 6C изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы F при выбранных температурах вместе с типичными дифракционными рентгенограммами формы К.

На фиг. 6D изображен показательный спектр ^1H ЯМР формы F, растворенной в ДМСО- d_6 .

На фиг. 7A изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы H.

На фиг. 7B изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы H до и после высушивания в условиях окружающей среды и типичная дифракционная рентгенограмма формы А.

На фиг. 8A изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы I.

На фиг. 8B изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы I до и после высушивания в условиях окружающей среды в течение 3 дней, а также рентгенограмма формы А.

На фиг. 9A изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы J.

На фиг. 9B изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы J до и после высушивания в условиях окружающей среды в течение 3 дней, а также рентгенограмма формы А.

На фиг. 10A изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы K.

На фиг. 10B изображены показательные кривые TGA (верхняя) и DSC (нижняя) для формы K.

На фиг. 10C изображена характерная DVS изотерма формы K при температуре 25°C.

На фиг. 10D изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы K до и после показательного измерения DVS при температуре 25°C.

На фиг. 11A изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы L.

На фиг. 11B изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы L до и после 3 дней, а также типичные дифракционные рентгенограммы формы M и формы В.

На фиг. 11C изображена характерная DSC кривая для формы L.

На фиг. 12 изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы M.

На фиг. 13A изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы N.

На фиг. 13B изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы N до и после высушивания в условиях окружающей среды overnight, вместе с типичными дифракционными рентгенограммами формы А.

На фиг. 13С изображены показательные кривые TGA (верхняя) и DSC (нижняя) для формы N.

На фиг. 13D изображен показательный спектр ^1H ЯМР формы N растворенной в DMCO-d_6 .

На фиг. 14А изображена типичная дифракционная рентгенограмма формы O.

На фиг. 14В изображены показательные кривые TGA (верхняя) и DSC (нижняя) для формы O.

На фиг. 14С изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм формы O при различных температурах вместе с типичными дифракционными рентгенограммами формы С.

На фиг. 14D изображен показательный спектр ^1H ЯМР формы O, растворенной в DMCO-d_6 .

На фиг. 15 изображено наложение типичных дифракционных рентгенограмм показывающее зависящее от времени преобразование формы А в форму С в этилацетате при повышенной температуре в присутствии затравочных кристаллов формы С.

На фиг. 16 изображены типичные дифракционные рентгенограммы формы Р, соответствующие влажному образцу ("влажный осадок"), высушенному на воздухе при комнатной температуре образцу ("высушенный на воздухе") и высушенному в печи при температуре 40°C образцу ("высушенный в печи"). Типичная дифракционная рентгенограмма контрольного образца формы А также представлена.

На фиг. 17А изображен показательный спектр ^1H ЯМР формы Р после высушивания на воздухе при комнатной температуре.

На фиг. 17В изображен показательный спектр ^1H ЯМР формы Р после высушивания в печи при температуре 40°C .

На фиг. 18А изображена показательная кривая TGA для формы Р после высушивания на воздухе при комнатной температуре.

На фиг. 18В изображена показательная кривая TGA для формы Р после высушивания в печи при температуре 40°C .

На фиг. 19 изображен показательный график данных о растворимости форм А, С и Р в этилацетате.

На фиг. 20 изображен пример фазового соотношения между формами А, С и Р.

Подробное описание некоторых вариантов осуществления изобретения

В одном аспекте в настоящем изобретении описано соединение формулы (I), также упоминаемое в настоящем документе как "соединение 1", было обнаружено, что оно существует в виде различных кристаллических форм, на что указывают различные аналитические методы. Соединение 1 и его химический синтез ранее были описаны в публикации заявки на патент США № US 2016/0083417 и публикации заявки на патент PCT № WO 2014/169831. Характерные отдельные твердые формы по настоящему изобретению представлены в табл. 1.

Таблица 1
Сводная таблица характерных
кристаллических форм соединения 1

Полиморф
Форма А
Форма В
Форма С
Форма D
Форма E
Форма F
Форма H
Форма I
Форма J
Форма K
Форма L
Форма M
Форма N
Форма O
Форма P

Твердые формы соединения 1, способы их получения.

Формы В, С, D, E, F, H, I, J, K, N и O были получены исходя из формы А, используя различные методы кристаллизации, описанные в настоящем документе. Формы L и M, кроме того, были получены исходя из формы В, используя другие способы, описанные в настоящем документе. Эти формы были впоследствии охарактеризованы одним или несколькими из следующих аналитических методов: порошковая рентгеновская дифрактометрия (XRPD), например порошковая рентгеновская дифрактометрия с

использованием ступеней с переменной температурой (VT-XRPD), термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) или динамическая сорбция пара (DVS). Монокристаллические структуры, включая элементарные ячейки, для формы А и формы С были определены по данным, полученным с помощью рентгеновского дифрактометра. Кроме того, рассчитанные дифракционные рентгенограммы для формы А и формы С были получены с использованием данных рентгеновской дифракции монокристаллов. В настоящем изобретении данные DSC и TGA были получены с использованием скорости нарастания 10°C/мин.

Форма А.

Форма А может быть получена путем перемешивания сырого соединения 1 в виде взвеси в этилацетате при температуре ниже 10°C и затем фильтрования и высушивания в вакууме или путем растворения сырого соединения 1 в дихлорметане и затем повторного упаривания раствора два раза с этилацетатом в вакууме досуха. Форма А может быть определена как кристаллическая форма соединения 1 с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии. TGA, вместе с монокристаллической структурой формы А, может быть использован для заключения о том, что форма А является безводной. DSC может быть использован, чтобы указать наличие двух эндотерм при температурах ниже 300°C: одна эндотерма с T_{onset} при 157,2°C, что представляет трансформацию формы А в форму К, и другая с T_{onset} при 203,8°C, что представляет точку плавления формы К. DVS может быть использован для демонстрации того, что форма А проявляет поглощение воды менее 0,30 мас.% при относительной влажности (RH), меньшей или равной 95%.

В некоторых вариантах осуществления форма А может иметь дифракционную рентгенограмму, по существу как показано на фиг. 1А. Кроме того, показательные пики дифракционных рентгенограмм формы А могут быть представлены их величинами 2θ , межплоскостными расстояниями d и относительными интенсивностями, как, например, в табл. 2.

Таблица 2

Выборочные экспериментальные данные дифракционной рентгенограммы для формы А

2θ (градусы)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Относительная интенсивность (%)
9,494611	9,31518	40,49
10,78823	8,20093	46,5
13,22776	6,69345	37,69
14,89123	5,94927	10,18
15,99324	5,54174	15,09
18,28113	4,85302	31,96
18,93233	4,68754	100
21,05207	4,2201	10,38
21,64548	4,10573	24,16
23,50505	3,78495	15,37

В некоторых вариантах осуществления форма А имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 9,3 до 9,7 (например, 9,5), от 10,6 до 11,0 (например, 10,8), от 13,0 до 13,4 (например, 13,2), от 14,7 до 15,1 (например, 14,9), от 15,8 до 16,2 (например, 16,0), от 18,1 до 18,5 (например, 18,3), от 18,7 до 19,1 (например, 18,9), от 20,9 до 21,3 (например, 21,1), от 21,4 до 21,8 (например, 21,6) и от 23,3 до 23,7 (например, 23,5). В некоторых вариантах осуществления форма А имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 9,3 до 9,7 (например, 9,5), от 10,6 до 11,0 (например, 10,8), от 13,0 до 13,4 (например, 13,2), от 18,7 до 19,1 (например, 18,9) и от 21,4 до 21,8 (например, 21,6). В некоторых вариантах осуществления форма А имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 9,5, 10,8, 13,2, 14,9, 16,0, 18,3, 18,9, 21,1, 21,6 и 23,5. В некоторых вариантах осуществления форма А имеет дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 9,5, 10,8, 13,2, 18,9 и 21,6.

По данным рентгеновской дифракции на монокристаллической форме А, показанным в табл. 3, для выбранных пиков могут быть получены расчетные данные порошковой рентгеновской дифракции, дополняющие экспериментальные данные, представленные в табл. 2.

Таблица 3

**Выборочные расчетные данные рентгенограмм
для формы А**

2 θ (градусы)	межплоскостное расстояние d (Å)	Относительная интенсивность (%)
10,9265	8,09076	21,14
13,32097	6,64132	48,56
14,11329	6,27021	20,36
14,94619	5,92262	24,95
16,05232	5,5169	49,72
17,42404	5,08555	48,28
18,40825	4,81581	100
19,2493	4,60725	18,47
24,23572	3,66943	19,02
24,3725	3,64915	19,56

Форма В.

Форма В может существовать в виде кристаллической формы соединения 1, как определено с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии, и может быть получена различными методами, описанными в настоящем документе, например медленным испарением, преобразованием взвеси, добавлением антирастворителя, диффузией твердое тело-газ или медленным охлаждением. Кроме того, изомеры формы В могут быть получены из различных систем растворителей, таких как дихлорметан (DCM)/н-гептан, тетрагидрофуран (ТГФ)/н-гептан или хлороформ (CHCl₃)/метил-трет-бутиловый эфир (МВТЕ). В табл. 4 суммированы свойства этих изомеров, определенных различными инструментальными методами, например TGA, DSC и ¹H ЯМР спектроскопией.

Таблица 4

Сводные данные типичных изомеров формы В

Изомер	Система растворителей	Способ кристаллизации	TGA Убыль массы (%)	T _{onset} для DSC эндотермы (°C)	Соединение 1: растворитель (соотношение молей)	Вид сольвата
Форма В-1	DCM/н-гептан	Преобразование взвеси	От 5,7 до 8,5	87,2, 211,7	1:0,4	н-гептан сольват
Форма В-2	ТГФ/н-гептан	Добавление антирастворителя	От 4,6 до 8,5	85,4, 212,2	1:0,3	н-гептан сольват
Форма В-3	CHCl ₃ /МВТЕ	Добавление антирастворителя	10,2	69,2, 211,6	1:0,5	CHCl ₃ сольват

Форма С.

Форма С представляет собой кристаллическое безводное соединение 1, как определено с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии, и может быть получено из формы А с использованием метода кристаллизации взвеси в изопропиловом спирте и изопропилацетате при температуре 50°C. Для подтверждения отсутствия растворителя в форме С могут быть использованы TGA и рентгеноструктурная кристаллография монокристаллов. DSC может быть использован для определения двух эндотерм при температуре ниже 300°C: широкий пик с T_{onset} при 183,8°C, соответствующий трансформации формы С в форму К, и острый пик с T_{onset} при 211,0°C, соответствующий плавлению формы К. DVS может быть использован для демонстрации того, что форма С показывает поглощение воды менее 0,32 мас.% при относительной влажности менее или равной до 95%.

В некоторых вариантах осуществления форма С может иметь дифракционную рентгенограмму по существу такую, как изображено на фиг. 3А. Дополнительно, показательные пики дифракционной рентгенограммы формы С могут быть представлены их величинами 2 θ , межплоскостными расстояниями d, относительными интенсивностями, как, например, показано в табл. 5.

Таблица 5

**Выборочные экспериментальные данные дифракционной
рентгенограммы для формы С**

2 θ (градусы)	межплоскостное расстояние d (Å)	Относительная интенсивность (%)
22,60955	3,93279	26,76
20,65623	4,30006	27,84
13,36358	6,62573	28,42
14,81188	5,98097	33,78
21,50066	4,12963	36,7
21,54634	4,12439	36,94
9,889125	8,94443	41,85
11,79075	7,50579	65,73
14,41313	6,14552	65,89
16,99542	5,21715	100

В некоторых вариантах осуществления форма С может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 9,7 до 10,1 (например, 9,9), от 11,6 до 12,0 (например, 11,8), от 13,2 до 13,6 (например, 13,4), от 14,2 до 14,6 (например, 14,4), от 14,6 до 15,0 (например, 14,8), от 16,8 до 17,2 (например, 17,0), от 20,5 до 20,9 (например, 20,7), от 21,3 до 21,7 (например, 21,5), от 21,4 до 21,8 (например, 21,6) и от 22,4 до 22,8 (например, 22,6). В некоторых вариантах осуществления форма С может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 9,7 до 10,1 (например, 9,9), от 14,6 до 15,0 (например, 14,8), от 16,8 до 17,2 (например, 17,0), от 20,5 до 20,9 (например, 20,7) и от 21,3 до 21,7 (например, 21,5). В некоторых вариантах осуществления форма С может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 9,9, 11,8, 13,4, 14,4, 14,8, 17,0, 20,7, 21,5, 21,6 и 22,6. В некоторых вариантах осуществления форма С может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 9,9, 14,8, 17,0, 20,7 и 21,5.

Расчетные данные порошковой рентгеновской дифракции для выборочных пиков могут быть получены с использованием данных по дифракции рентгеновских лучей для монокристаллической формы С, как представлено в табл. 6. Эти моделируемые пики могут дополнять экспериментальные данные, показанные в табл. 5.

Таблица 6

**Выборочные расчетные данные дифракционной
рентгенограммы для формы С**

2 θ (градусы)	межплоскостное расстояние d (Å)	Относительная интенсивность (%)
9,861923	8,96162	19,41
11,75959	7,51938	37,75
13,33554	6,6341	31,9
14,38478	6,15248	43,36
14,79021	5,98473	26,68
16,96659	5,22162	100
19,61234	4,52277	17,69
20,60123	4,30785	30,39
21,48653	4,13232	25,6
22,57956	3,93469	27,32

Форма D.

Форма D может быть получена с использованием метода кристаллизации добавлением антирастворителя в смеси тетрагидрофуран (ТГФ)/вода (H_2O), и затем с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии может быть установлено, что она представляет собой кристаллическую форму соединения 1, которая преобразуется обратно в форму А при высушивании при комнатной температуре.

Форма E.

Форма E может быть получена методом кристаллизации с антирастворителем в смеси 1,4-диоксан/н-гептан при комнатной температуре, и с помощью порошковой рентгеновской дифракто-

метрии может быть установлено, что она представляет собой влажный кристаллический образец соединения 1.

Форма F.

Форма F может быть получена методом кристаллизации путем добавления антирастворителя в смеси 1,4-диоксан/н-гептан при комнатной температуре и определена как кристаллическая форма соединения 1 с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии. TGA образца формы F показывает убыль массы 19,7% при нагревании до 200°C. DSC может быть использован, чтобы показать, что форма F демонстрирует два эндотермических пика при температурах начала 63,1 и 210,7°C, соответствующих потере растворителя (трансформация в форму K) и точке плавления формы K соответственно. Трансформация формы F в форму K может быть дополнительно подтверждена посредством VT-XRPD измерений. По данным ^1H ЯМР спектроскопии форма F представляет собой сольват с 1,4-диоксаном при соотношении молей 1:0,9 с имеющимся остаточным н-гептаном.

Форма H.

Форма H может быть получена методом кристаллизации путем диффузии пар-раствор в н-гептане при комнатной температуре. Форма определяется как кристаллическая с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии, но является метастабильной из-за своей трансформации в форму A после высушивания в условиях окружающей среды в течение 3 дней.

Форма I.

Форма I может быть получена с использованием метода кристаллизации путем медленного охлаждения, осуществляемого в метаноле при комнатной температуре. Подобно форме H, форма I может быть определена как кристаллическая с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии, но обнаружено, что является метастабильной из-за своей трансформации в форму A после высушивания в условиях окружающей среды в течение 3 дней.

Форма J.

Форма J может быть получена с использованием метода кристаллизации путем диффузии твердое тело-газ в метаноле при комнатной температуре. Порошковая рентгеновская дифрактометрия может быть использован для заключения о том, что форма J представляет собой кристаллический метастабильный образец, который трансформируется в форму A после высушивания в условиях окружающей среды в течение 3 дней.

Форма K.

Форма K может быть получена путем нагревания различных форм соединения 1, например формы A, формы B, формы C, формы E и формы F, при повышенных температурах. Анализируемые образцы этой формы могут быть определены как кристаллические с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии. TGA может быть использован для установления отсутствия убыли массы до температуры разложения и демонстрации того, что форма K является безводной. DSC может быть использован для демонстрации того, что форма K может показывать одну эндотерму с T_{onset} 211,6°C, что соответствует точке плавления анализируемых образцов. DVS определения осуществлялись для демонстрации того, что форма K показывает поглощение воды менее чем 0,35 мас.% при RH менее чем или равной 95%.

В некоторых вариантах осуществления форма K может иметь дифракционную рентгенограмму, по существу такую, как изображено на фиг. 10A. Дополнительно, показательные пики дифракционной рентгенограммы формы K могут быть представлены их величинами 2θ и относительными интенсивностями, как, например, показано в табл. 7.

Таблица 7

Выборочные экспериментальные данные дифракционной рентгенограммы для формы K

2θ (градусы)	межплоскостное расстояние d (Å)	Относительная интенсивность (%)
13,9471	6,3498	19,12
20,09767	4,41829	20,68
23,20826	3,83268	23,69
22,05504	4,0304	24,27
19,10905	4,64459	24,93
21,32362	4,16697	26,68
19,33614	4,59055	28,07
14,16125	6,25426	47
16,84678	5,26284	61,56
11,75077	7,53124	100

В некоторых вариантах осуществления форма K может иметь дифракционную рентгенограмму с

характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 11,6 до 12,0 (например, 11,8), от 13,7 до 14,1 (например, 13,9), от 14,0 до 14,4 (например, 14,2), от 16,6 до 17,0 (например, 16,8), от 18,9 до 19,3 (например, 19,1), от 19,1 до 19,5 (например, 19,3), от 19,9 до 20,3 (например, 20,1), от 21,1 до 21,5 (например, 21,3), от 21,9 до 22,3 (например, 22,1) и от 23,0 до 23,4 (например, 23,2). В некоторых вариантах осуществления форма К может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками в диапазоне между и включая следующие значения 2θ в градусах: от 11,6 до 12,0 (например, 11,8), от 16,6 до 17,0 (например, 16,8), от 18,9 до 19,3 (например, 19,1), от 19,9 до 20,3 (например, 20,1) и от 23,0 до 23,4 (например, 23,2). В некоторых вариантах осуществления форма К может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 11,8, 13,9, 14,2, 16,8, 19,1, 19,3, 20,1, 21,3, 22,1 и 23,2. В некоторых вариантах осуществления форма К может иметь дифракционную рентгенограмму с характеристическими пиками при следующих значениях 2θ в градусах: 11,8, 16,8, 19,1, 20,1 и 23,2.

Форма L.

Форма L может быть получена выдерживанием формы В в герметическом сосуде в условиях окружающей среды в течение одного месяца. Эта форма может быть определена как кристаллическая метастабильная форма соединения 1. Порошковой рентгеновской дифрактометрией может определить, что форма L трансформируется в смесь формы В и формы М в условиях окружающей среды в течение 3 дней после получения. Форма L была определена как сольват соединения 1.

Форма M.

Форма М может быть получена выдерживанием формы В в герметическом сосуде в условиях окружающей среды в течение одного месяца. Анализируемые образцы этой формы были определены как обладающие низкой кристаллическостью с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Форма N.

Форма N может быть получена методом кристаллизации обратным добавлением антирастворителя в смеси 1,4-диоксан/н-гептан и была определена как кристаллическая форма соединения 1 с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии. TGA может быть использован для определения того, что форма N представляет собой сольват, который показывает убыль массы на 2,5% вплоть до температуры 60°C, и последующую убыль массы на 7,1% вплоть до 200°C. DSC может быть использован для демонстрации двух эндотерм, одну, соответствующую потере растворителя при $T_{\text{onset}} = 75,4^\circ\text{C}$, и другую при $T_{\text{onset}} = 210,4^\circ\text{C}$, которая представляет точку плавления формы К. VT-XRPD может быть использован для подтверждения того, что форма N трансформируется в форму К при температуре 10 0°C. По данным ^1H ЯМР спектроскопии форма N представляет собой сольват с 1,4-диоксаном при соотношении молей 1:0,3 соединение 1:1,4-диоксан.

Форма O.

Форма О может быть получена с использованием эксперимента с водной активностью в смеси вода/ацетонитрил (0,041 вода:0,959 ацетонитрил объем/объем; $a_w=0,6$) при комнатной температуре, с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии определена как кристаллическая форма соединения 1. TGA образца формы О может определить убыль массы на 5,3% вплоть до 55,1°C, затем на 5,9% вплоть до 200°C. DSC может быть использован для демонстрации того, что форма О показывает три эндотермы, одну при $T_{\text{onset}}=65,0^\circ\text{C}$, соответствующую потере растворителя для образования формы С, одну при $T_{\text{onset}}=168,5^\circ\text{C}$, соответствующую трансформации формы С в форму К, и одну при $T_{\text{onset}}=210,8^\circ\text{C}$, соответствующую плавлению формы К. Форма О, растворенная в DMCO-d_6 , может быть охарактеризована, кроме того, ^1H ЯМР спектроскопией.

Форма P.

В дополнение к описанным выше формам форма Р представляет собой этилацетатный (EtOAc) сольват соединения 1 и может быть обнаружена (а) во взвесах формы А в EtOAc при температурах 5°C (через 1 ч) и 20°C (через 2 дня); (б) во взвесах формы С в EtOAc при температурах 5°C (через 1 ч) и 20°C (через 7 дней). Влажный осадок формы Р (~5 мин на воздухе) может быть высушен двумя способами: (а) на воздухе при комнатной температуре в течение ночи и (б) в вакууме при 40°C в течение 3 ч. Оба высушенных осадка могут быть проанализированы методами порошковой рентгеновской дифрактометрии, ^1H -ЯМР и TGA. Высушенный на воздухе осадок формы Р может давать дифракционную рентгенограмму, соответствующую форме Р, убыль массы примерно на 1% по данным TGA вплоть до примерно 50°C, и пики EtOAc по данным ^1H ЯМР. С другой стороны, образец формы Р после высушивания в печи может давать дифракционную рентгенограмму, соответствующую форме А, без убыли массы при температуре $\leq 100^\circ\text{C}$ по данным TGA и без пиков EtOAc по данным ^1H -ЯМР. Следовательно, форма Р может преобразовываться в форму А при высушивании.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу трансформации твердой формы соединения 1 или смеси твердых форм соединения 1 в другой ангидрат соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения форма А, смесь формы А или формы К, или смесь формы А, формы С и формы К могут быть конвертированы в форму С посредством преобразования взвеси в этилацетате, н-бутаноле или метил-трет-бутиловом эфире при комнатной или повышенной температуре, например при

50 или 65°C. В этих трех системах растворителей форма С является единственной формой, остающейся после преобразования взвеси, что свидетельствует о том, что эта твердая форма была более термодинамически стабильной при температуре от комнатной до 50°C по сравнению с формой А и формой К. В другом варианте осуществления форма С может быть получена путем кристаллизации солибутилизованного соединения 1 (первоначально форма А) в этилацетате при повышенной температуре, например, при 65°C, в присутствии небольшого количества, например, 0,2-1,0% затравочных кристаллов формы С, с последующим охлаждением бани до температуры не менее чем от 25 до 30°C. Затравочные кристаллы формы С могут быть получены с использованием способа, изложенного в примере 4, описанном в настоящем документе.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей твердую форму соединения по настоящему изобретению (также упоминаемого как "активный ингредиент") и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит эффективное количество активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит профилактически эффективное количество активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут вводиться различными путями, включая, но не ограничиваясь этим, пероральное (энтеральное) введение, парентеральное (инъекцией) введение, ректальное введение, местное введение, трансдермальное введение, внутрикожное введение, интратекальное введение, подкожное (SC) введение, внутримышечное (IM) введение, подъязычное/буккальное, глазное, ушное, вагинальное и интраназальное или ингаляционное введение.

Обычно твердые формы соединения 1, представленные в настоящем документе, вводят в эффективном количестве. Количество соединения 1 по настоящему изобретению, которое конкретно вводится, обычно определяется врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, конкретное соединение по изобретению, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов у пациента и тому подобное.

При использовании для предотвращения возникновения расстройства ЦНС твердые формы соединения 1, представленные в настоящем документе, будут вводиться субъекту, подверженному риску развития состояния, обычно по рекомендации и под наблюдением врача при описанных выше уровнях дозировки. Пациенты с риском развития определенного состояния обычно включают тех, у которых имеется семейный анамнез состояния, или тех, у которых генетическим тестированием или скринингом было установлено, что они являются особенно восприимчивыми к развитию состояния.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, также можно вводить постоянно ("длительное введение"). Длительное введение относится к введению твердой формы соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение продолжительного периода времени, например в течение более 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 5 лет и т. д., или оно может продолжаться до бесконечности, например, до конца жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения длительное введение предназначено для обеспечения постоянного уровня соединения 1 в крови, например, в пределах терапевтического окна в течение продолжительного периода времени.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть дополнительно доставлены с использованием различных способов дозирования. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить в виде болюса, например, для того, чтобы повысить концентрацию соединения 1 в крови до эффективного уровня. Размещение болюсной дозы зависит от уровней в организме активного ингредиента, требуемых во всем организме, например, внутримышечная или подкожная болюсная доза обеспечивает медленное высвобождение активного ингредиента. Кроме того, в еще других вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию можно вводить сначала в виде болюсной дозы и затем непрерывной инфузией.

Композиции для перорального введения могут иметь форму объемных жидких растворов или суспензий или объемных порошков. Однако чаще всего композиции представлены в виде стандартных лекарственных форм для облегчения точного дозирования. Термин "стандартные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве унифицированных доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит predetermined количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом. Типичные стандартные лекарственные формы включают предварительно заполненные, предварительно отмеренные ампулы или шприцы с жидкими композициями или пилюли, таблетки, капсулы или тому подобное в случае твердых композиций. В таких композициях твердая форма соединения 1 обычно представляет собой незначительный компонент (от примерно 0,1 до примерно 50 мас.% или предпочтительно от примерно 1 до примерно 40 мас.%), и остальное представляет собой различные несущие среды или вспомогательные вещества и вспомогательные сред-

ства для обработки, необходимые для формирования желаемой формы дозирования.

При пероральном введении от одного до пяти и особенно от двух до четырех и, как правило, три пероральные дозы в день являются типичными схемами лечения. Используя эти схемы дозирования, каждая доза обеспечивает от около 0,01 до около 20 мг/кг твердой формы соединения 1, предложенного в настоящем документе, с предпочтительными дозами, каждая из которых обеспечивает от около 0,1 до около 10 мг/кг и особенно от около 0,2 до около 5 мг/кг.

Трансдермальные дозы обычно выбирают так, чтобы обеспечить такие же или более низкие уровни в крови, чем те, которые достигаются при использовании инъекционных доз, обычно в количестве от примерно 0,01 до примерно 20 мас.%, например, резервуар с лекарственным средством или резервуар с адгезивным лекарственным средством для трансдермального пластыря, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 20 мас.%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 10 мас.% и, более предпочтительно, от примерно 0,5 до примерно 15 мас.%.

Твердые композиции могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или твердую форму соединения 1 аналогичной природы: связующие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители или наполнители, буферные агенты, антиадгезивы, глйданты, гидрофильные или гидрофобные полимеры, антипирены, стабилизирующие агенты или стабилизаторы, разрыхлители или суперразрыхлители, диспергаторы, антиоксиданты, противовспенивающие вещества, наполнители, ароматизаторы, красители, смазывающие вещества, сорбенты, консерванты, пластификаторы, покрытия или подсластители или их смеси. Например, вспомогательное вещество или вспомогательные вещества могут представлять собой связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза с низкой вязкостью, трагакантовая камедь или желатин; разбавитель, такой как маннит, микрокристаллическая целлюлоза, мальтодекстрин, крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель, натриевая соль гликолята крахмала, натрий кроскармеллоза, кросповидон или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния, стеарилфумарат натрия или глицерилбегенат; глйдант, такой как коллоидный диоксид кремния; консервант, такой как сорбат калия или метилпарабен, поверхностно-активное вещество, такое как лаурилсульфат натрия, докузат натрия, полисорбат 20, полисорбат 80, цетилтриэтиламмонийбромид, сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида или кремофор EL; антиоксидант, такой как бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, пропилгаллат, аскорбиновая кислота, токоферол или ацетат токоферола, сульфит натрия или метабисульфит натрия, покрытие, содержащее одно или несколько из следующих: гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, метакрилатсульфоцеллюлоза, ацетат целлюлозы, шеллак и другие, подсластитель, такой как сахароза, сукралоза, ацесульфам К, аспартам натрия или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор. Любое из хорошо известных фармацевтических вспомогательных веществ может быть включено в лекарственную форму и может быть найдено в справочниках FDA's Inactive Ingredients Guide, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed., (Pharmaceutical Press, 2005); Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Ed. (Pharmaceutical Press, 2009), которые оба включены в качестве ссылки.

Трансдермальные композиции обычно составляют в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный ингредиент(ы). При приготовлении в виде мази активные ингредиенты обычно объединяют либо с парафиновой, либо со смешивающейся с водой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть приготовлены в виде крема, например масло-в-воде. Такие трансдермальные препараты хорошо известны в данной области и обычно включают дополнительные ингредиенты для усиления проникновения в кожу и стабильности активных ингредиентов или состава. Все такие известные трансдермальные составы и ингредиенты включены в объем, охватываемый настоящим документом. Композиции для местного введения, представляющие интерес, включают жидкие составы, такие как лосьоны (жидкости, содержащие нерастворимый материал в виде суспензии или эмульсии, предназначенные для наружного применения, включая спрей-лосьоны) и водные растворы, полутвердые составы, такие как гели (коллоиды, в которые дисперсная фаза объединена с дисперсионной средой, чтобы получить полутвердый материал, такой как желе), кремы (мягкие твердые вещества или густые жидкости) и мази (мягкие, маслянистые препараты) и твердые составы, такие как пластыри для местного применения. Таким образом, представляющие интерес компоненты средства доставки включают, но не ограничиваются ими: эмульсии типа масло-в-воде (М/В) и вода-в-масле (В/М), молочные препараты, лосьоны, кремы, мази, гели, сыворотку, порошки, маски, пакеты, спреи, аэрозоли, палочки и пластыри.

Твердые формы соединения 1, предложенные в настоящем документе, также можно вводить с помощью трансдермального устройства. Соответственно, трансдермальное введение может быть выполнено с использованием пластыря либо типа резервуара или мембраны, либо адгезивной матрицы или другой разновидности матрицы. Композиции для местного введения, представляющие интерес, включают жидкие составы, такие как лосьоны (жидкости, содержащие нерастворимый материал в виде суспензии или эмульсии, предназначенные для наружного применения, включая спрей-лосьоны) и водные растворы, полутвердые составы, такие как гели (коллоиды, в которых дисперсная фаза объединена с дисперсионной средой, чтобы получить полутвердый материал, такой как желе), кремы (мягкие твердые вещества

или густые жидкости) и мази (мягкие, маслянистые препараты) и твердые составы, такие как пластыри для местного применения. Таким образом, представляющие интерес компоненты средства доставки включают, но не ограничиваются ими, эмульсии типа масло-в-воде (М/В) и вода-в-масле (В/М), молочные препараты, лосьоны, кремы, мази, гели, сыворотку, порошки, маски, пакеты, спреи, аэрозоли, палочки и пластыри. Для трансдермального пластыря слой активного агента включает один или несколько активных агентов, один из которых представляет собой соединение 1. В некоторых вариантах осуществления матрица представляет собой адгезивную матрицу. Матрица может включать полимерные материалы. Подходящие полимеры для адгезивной матрицы включают, но не ограничиваются ими: полиуретаны, акрилаты, блок-сополимеры стирола, силиконы и тому подобное. Например, адгезивная матрица может включать, но не ограничивается этим, акрилатный полимер, полисилоксаны, полиизобутилен (PIB), полиизопрен, полибутадиен, блок полимеры стирола, их комбинации и т.п. Дополнительные примеры адгезивов описаны в справочнике Satas, "Acrylic Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., p. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления слой активного агента включает усилитель проницаемости. Усилители проницаемости могут включать, но этим не ограничиваются, следующие вещества: алифатические спирты, такие как, но не ограничиваясь этим, насыщенные или ненасыщенные высшие спирты, имеющие от 12 до 22 атомов углерода, такие как олеиловый спирт и лауриловый спирт; жирные кислоты, такие как, помимо прочего, линолевая кислота, олеиновая кислота, линоленовая кислота, стеариновая кислота, изостеариновая кислота и пальмитиновая кислота; сложные эфиры жирных кислот, такие как, но не ограничиваясь этим, изопропилмиристат, диизопропилдипинат и изопропилпальмитат; аминокислоты, такие как, но не ограничиваясь этим, триэтанолламин, гидрохлорид триэтанолламина и диизопропанолламин; алкиловые эфиры многоатомных спиртов, такие как, но не ограничиваясь ими, алкиловые эфиры многоатомных спиртов, такие как глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диглицерин, полиглицерин, диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль, дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, сорбитан, сорбит, изосорбид, метилглюкозид, олигосахариды и восстанавливающие олигосахариды, где число атомов углерода в алкильной группе в алкиловых эфирах многоатомного спирта предпочтительно составляет от 6 до 20; полиоксиэтиленалкиловые эфиры, такие как, но не ограничиваясь этим, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, в которых число атомов углерода в алкильной группе составляет от 6 до 20, а количество повторяющихся звеньев (например, $-OCH_2CH_2-$) полиоксиэтиленовой цепи составляет от 1 до 9, например, но не ограничиваясь этим, полиоксиэтиленлауриловый эфир, полиоксиэтиленцетиловый эфир, полиоксиэтиленстеариловый эфир и полиоксиэтиленолеиновый эфир; глицериды (т.е. сложные эфиры жирных кислот и глицерина), такие как, но не ограничиваясь ими, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, имеющие от 6 до 18 атомов углерода, диглицериды, триглицериды или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления полимерная матрица включает поливинилпирролидон. Композиция может дополнительно включать один или несколько наполнителей или один или несколько антиоксидантов. В некоторых вариантах осуществления описанные трансдермальные составы могут иметь многослойную структуру. Например, трансдермальный состав может иметь адгезивную матрицу и основу.

Вышеописанные компоненты для перорально вводимых, инъектируемых или местно вводимых композиций являются просто репрезентативными. Другие материалы, а также способы обработки и тому подобное изложены в Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, которая включена в настоящий документ путем ссылки.

Твердая форма соединения 1 по настоящему изобретению также может быть введена в формах с замедленным высвобождением или в системах доставки лекарств с замедленным высвобождением. Описание репрезентативных материалов с пролонгированным высвобождением можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences.

Способы применения

В настоящем документе предложены способы лечения расстройств, например расстройства, связанного с ЦНС, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), например соединения 1 в виде твердой формы, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой расстройство, связанное с ЦНС, выбранное из группы, включающей расстройство сна, расстройство настроения, расстройство шизофренического спектра, судорожный синдром, расстройство памяти и/или познавательной способности, расстройство движения, расстройство личности, расстройства аутистического спектра, боль, черепно-мозговую травму, сосудистое заболевание, злоупотребление психоактивными веществами и/или абстинентный синдром и звон в ушах. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой сопутствующее расстройство (например, депрессия, сопутствующая расстройству личности, или расстройство сна, сопутствующее расстройству личности). В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой неврологическое расстройство, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой неврологи-

ческое расстройство, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой психиатрическое расстройство, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой эпилепсию, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой нейровоспалительное заболевание, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой глаукому или метаболическое расстройство, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой сенсорное расстройство, описанное в настоящем документе. Также в настоящем документе предложены способы применения соединения 1, например, соединения 1 в виде твердой формы, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, в качестве нейропротектора. Также в настоящем документе предложены способы применения соединения 1, например, соединения 1 в виде твердой формы, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, в качестве анальгетика или другого средства для обезболивания.

Неврологические расстройства.

Соединение формулы (I), например твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая композиция могут быть использованы в способе, описанном в настоящем документе, например, при лечении расстройства, описанного в настоящем документе, таком как неврологическое расстройство. Типичные неврологические расстройства включают, но ими не ограничиваются, нейродегенеративные расстройства, расстройства, связанные с неврологическим развитием, нейроэндокринные расстройства и дисфункцию, расстройства движений и расстройство сна, описанные в настоящем документе.

Нейродегенеративные расстройства.

Соединение формулы (I), например твердая форма соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая композиция могут быть использованы в способе, описанном в настоящем документе, например, при лечении нейродегенеративного расстройства.

Термин "нейродегенеративное заболевание" включает заболевания и расстройства, которые связаны с прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов или смертью нейронов. Нейродегенеративные заболевания и расстройства включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (включая связанные с ней симптомы мягкого, умеренного или тяжелого ухудшения познавательной способности); амиотрофический боковой склероз (ALS); аноксические и ишемические повреждения; доброкачественную забывчивость; отек головного мозга; мозжечковую атаксию, включая синдром нейроакантоцитоза МакЛеода (MLS); закрытую травму головы; кому; контузии (например, повреждения спинного мозга и повреждение головы); деменции, включая мультиинфарктную деменцию и старческое слабоумие; нарушения сознания; синдром Дауна; синдром хрупкой X-хромосомы; синдром Жили де ла Туретта; травму головы; ухудшение и потерю слуха; болезнь Хантингтона; синдром Леннокса; умственную отсталость; повреждение нейронов, включая повреждение глаз, ретинопатию или дегенерацию желтого пятна глаза; нейротоксическое повреждение, которое возникает после мозгового инсульта, тромбоэмболического инсульта, кровоизлияния в мозг, ишемии головного мозга, спазма мозговых сосудов, гипогликемии, амнезии, гипоксии, аноксии, перинатальной асфиксии и сердечного приступа; болезнь Паркинсона; удар; звон в ушах; тубулярный склероз и вирусную инфекцию, вызванную нейродегенерацией (например, вызванную синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и энцефалопатией). Нейродегенеративные заболевания также включают, но ими не ограничиваются, нейротоксическое повреждение после мозгового инсульта, тромбоэмболического инсульта, кровоизлияния в мозг, церебральной ишемии, церебрального вазоспазма, гипогликемии, амнезии, гипоксии, кислородного голодания, перинатальной асфиксии и сердечного приступа. Способы лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания также включают лечение или профилактику потери характеристик нейронной функции нейродегенеративного расстройства.

Расстройства, связанные с неврологическим развитием.

Соединение формулы (I), например твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая композиция могут быть использованы в способе, описанном в настоящем документе, например, при лечении расстройства, описанного в настоящем документе, таком как расстройство, связанное с неврологическим развитием. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с неврологическим развитием, представляет собой расстройства аутистического спектра. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с неврологическим развитием, представляет собой синдром Смита-Лемли-Опитца.

Нейроэндокринные расстройства.

В настоящем документе предложены способы, которые могут быть использованы для лечения нейроэндокринных расстройств и дисфункции. Используемый в настоящем документе термин "нейроэндокринное расстройство" или "нейроэндокринная дисфункция" относится к различным состояниям, вызванным дисбалансом в выработке гормонов организмом, непосредственно связанных с мозгом. Нейроэндокринные расстройства затрагивают взаимодействие между нервной системой и эндокринной системой.

Поскольку гипоталамус и гипофиз являются двумя областями мозга, которые регулируют выработку гормонов, повреждение гипоталамуса или гипофиза, например, вследствие черепно-мозговой травмы может повлиять на выработку гормонов и другие нейроэндокринные функции мозга. В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринное расстройство или дисфункция связаны с расстройством или состоянием здоровья женщины (например, с описанным в настоящем документе расстройством или состоянием здоровья женщины). В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринное расстройство или дисфункция связаны с нарушением здоровья у женщин или синдромом поликистоза яичников.

Симптомы нейроэндокринного расстройства включают, но не ограничиваются ими, поведенческие, эмоциональные и связанные со сном симптомы, симптомы, связанные с репродуктивной функцией, и соматические симптомы, включая, помимо прочего, усталость, плохую память, беспокойство, депрессию, увеличение или убыль массы, эмоциональную лабильность, недостаточную концентрацию внимания, проблемы с вниманием, потерю либидо, бесплодие, аменорею, потерю мышечной массы, увеличение жира на животе, низкое кровяное давление, снижение частоты сердечных сокращений, выпадение волос, анемию, запоры, холодовую непереносимость и сухость кожи.

Расстройства движений.

Соединение формулы (I), например твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая композиция могут быть использованы в способе, описанном в настоящем документе, например, при лечении расстройства движений. В некоторых вариантах осуществления расстройство движений представляет собой эссенциальный тремор, синдром скованного человека, спастичность, атаксию Фрейдриха, мозжечковую атаксию, дистонию, синдром Туретта, синдромы тремора или атаксии, ассоциированные с ломкой X-хромосомой, лекарственный или медикаментозный паркинсонизм (такой как острая акатизия, вызванная нейролептиками, острая дистония, паркинсонизм или поздняя дискинезия, злокачественный нейролептический синдром или постуральный тремор, вызванный приемом лекарств), атаксию, мозжечковую атаксию, включая синдром нейроакантоцитоза Маклеода (MLS), леводопа-индуцированную дискинезию, расстройства движений, включая акинезию и акинетический (ригидный) синдромы (включая кальцификацию базальных ганглиев, кортикобазальную дегенерацию, множественную системную атрофию, комплекс БАС-паркинсонизм-деменция, болезнь Паркинсона, постэнцефалитический паркинсонизм и прогрессирующий надъядерный паралич); мышечные спазмы и нарушения, связанные с мышечной спастичностью или слабостью, включая хорею (такую как доброкачественная наследственная хорея, хорея, вызванная лекарственными средствами, гемибаллизм, болезнь Хантингтона, нейроакантоцитоз, хорея Сиденхема и симптоматическая хорея), дискинезию (включая тики, такие как сложные тики, простые тики и симптоматические тики), миоклонус (включая генерализованную миоклонию и очаговый циклоклонус), тремор (такой как тремор покоя, постуральный тремор и тремор намерения) или дистонию (включая аксиальную дистонию, дистонические судороги писателя, гемиплегическую дистонию, пароксизмальную дистонию и фокальную дистонию, такую как блефароспазм, оромандибулярная дистония и спастические дисфония и кривошею).

Как используется в настоящем документе, термин "расстройства движений" относится к ряду заболеваний и расстройств, которые связаны с гиперкинетическими двигательными расстройствами и связанными с этим нарушениями мышечного контроля. Типичные расстройства движений включают, но не ограничиваются ими, болезнь Паркинсона и паркинсонизм (определяемый, в частности, брадикинезией), дистонию, хорею и болезнь Хантингтона, атаксию, тремор (например, эссенциальный тремор), миоклонус и испуг, тики и синдром Туретта, синдром беспокойных ног, синдром скованного человека и нарушения походки. Типичные расстройства движений включают, но не ограничиваются ими, болезнь Паркинсона и паркинсонизм (определяемый, в частности, брадикинезией), дистонию, хорею и болезнь Хантингтона, атаксию, тремор (например, эссенциальный тремор), миоклонус и испуг, тики и синдром Туретта, синдром беспокойных ног, синдром скованного человека и нарушения походки.

Тремор.

Способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы при лечении тремора, например, соединение формулы (I), например твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая композиция могут быть использованы при лечении мозжечкового тремора или интенционного тремора, дистонического тремора, эссенциального тремора, ортостатического тремора, паркинсонического тремора, физиологического тремора, психогенного тремора или рубрального тремора. Тремор включает наследственные, дегенеративные и идиопатические расстройства, такие как болезнь Вильсона, болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор соответственно; метаболические болезни (например, заболевание щитовидной-паращитовидной железы, печени и гипогликемия); периферические невропатии (связанные с болезнью Шарко-Мари-Тута, болезнью Русси-Леви, сахарным диабетом, комплексным региональным болевым синдромом); токсины (никотин, ртуть, свинец, СО, марганец, мышьяк, толуол); обусловленный действием лекарственного средства (наркотические средства, трициклические соединения, литий, кокаин, алкоголь, адреналин, бронходилататоры, теофиллин, кофеин, стероиды, вальпроат, амиодарон, гормоны щитовидной железы, винкристин) и психогенные расстройства. Клинический тремор может быть классифицирован по синдромам на физиологический тремор, усиленный физиологический тремор, эссенциальный тремор (включая классический эссенциаль-

ный тремор, первичный ортостатический тремор и специализированный и позиционно-специфический тремор положения), дистонический тремор, паркинсонический тремор, мозжечковый тремор, тремор Холмса (т.е. рубральный тремор), тремор мягкого неба, невропатический тремор, токсический или медикаментозный тремор и психогенный тремор.

Тремор представляет собой непроизвольное, иногда ритмичное, сокращение и расслабление мышц, которые могут включать дрожание или подергивание одной или нескольких частей тела (например, рук, плеч, глаз, лица, головы, голосовых складок, туловища, ног).

Мозжечковый тремор или интенционный тремор представляет собой медленное, широкое дрожание конечностей, возникающее в конце целенаправленного движения. Мозжечковый тремор вызывается поражением или повреждением мозжечка, вызванным, например, опухолью, инсультом, заболеванием (например, рассеянным склерозом, наследственным дегенеративным нарушением).

Дистонический тремор возникает у людей, страдающих дистонией, расстройством движения, при котором устойчивые непроизвольные сокращения мышц вызывают скручивающие и повторяющиеся движения и/или болезненные и ненормальные позы или положения. Дистонический тремор может поражать любые мышцы тела. Дистонический тремор возникает нерегулярно и часто может быть облегчен полным отдыхом.

Эссенциальный тремор или доброкачественный эссенциальный тремор представляет собой наиболее распространенный тип тремора. Эссенциальный тремор может быть легким и непрогрессирующим у некоторых людей и может быть медленно прогрессирующим, начиная с одной стороны тела, но затрагивая обе стороны в течение 3 лет. Чаще всего поражаются руки, но также могут быть затронуты голова, голос, язык, ноги и туловище. Частота тремора может уменьшаться с возрастом, но тяжесть может увеличиваться. Повышенные эмоции, стресс, лихорадка, физическое истощение или низкий уровень сахара в крови могут вызвать тремор и/или увеличить его тяжесть. Симптомы обычно развиваются с течением времени и могут быть как видимыми, так и постоянными после начала заболевания.

Ортостатический тремор представляет собой характерное быстрое (например, более 12 Гц) ритмичное сокращение мышц, которое происходит в ногах и туловище сразу после вставания. Спазмы ощущаются в бедрах и ногах, и пациент может бесконтрольно трястись, когда его просят стоять на одном месте. Ортостатический тремор может возникать у пациентов с эссенциальным тремором.

Паркинсонический тремор вызывается повреждением структур мозга, которые контролируют движение. Паркинсонический тремор часто представляет собой предшественник болезни Паркинсона и, как правило, рассматривается как движение "перекачивание пилюль" руками, и который может также затронуть подбородок, губы, ноги и туловище. Наступление паркинсонического тремора обычно начинается после 60 лет. Движение начинается в одной конечности или на одной стороне тела и может прогрессировать, включая другую сторону.

Физиологический тремор может возникнуть у нормальных людей и не иметь клинического значения. Это можно увидеть во всех добровольных группах мышц. Физиологический тремор может быть вызван определенными лекарственными средствами, похмельным синдромом или заболеваниями, включая сверхактивную щитовидную железу и гипогликемию. Тремор классически имеет частоту около 10 Гц.

Психогенный тремор или истерический тремор может возникать в покое или в постуральной фазе кинетического движения. Пациент с психогенным тремором может иметь конверсионное расстройство или другое психопатологическое заболевание.

Рубральный тремор характеризуется крупной медленной дрожью, которая присутствует в покое, в положении тела и при намеренном действии. Тремор связан с состояниями, которые влияют на красное ядро среднего мозга, классически необычная дрожь.

Болезнь Паркинсона влияет на нервные клетки головного мозга, которые производят дофамин. Симптомы включают ригидность мышц, тремор и изменения в речи и походке. Паркинсонизм характеризуется тремором, брадикинезией, ригидностью и постуральной нестабильностью. Паркинсонизм разделяет симптомы, обнаруживаемые при болезни Паркинсона, но является симптомокомплексом, а не прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием.

Дистония представляет собой расстройство движения, характеризующееся постоянными или прерывистыми мышечными сокращениями, вызывающими ненормальные, часто повторяющиеся движения или позы. Движения при дистонии могут быть с выписыванием узоров, скручиванием и могут быть треморными. Дистония часто инициируется или усугубляется произвольными движениями и связанной избыточной мышечной активностью.

Хорея представляет собой неврологическое расстройство, характеризующееся резкими непроизвольными движениями, обычно поражающими плечи, бедра и лицо. Болезнь Хантингтона представляет собой наследственное заболевание, для которого характерна потеря нервных клеток в головном мозге. Симптомы включают неконтролируемые движения, неуклюжесть и нарушения равновесия. Болезнь Хантингтона может мешать ходить, говорить и глотать.

Атаксия относится к потере полного контроля над движениями тела и может повлиять на пальцы, руки, плечи, ноги, тело, речь и движения глаз.

Миоклонус и стартл-рефлекс представляют собой реакцию на внезапный и неожиданный стимул,

который может быть акустическим, тактильным, зрительным или вестибулярным.

Тики представляют собой непроизвольное движение, обычно начинающееся внезапно, короткое, повторяющееся, но не ритмичное, обычно имитирующее нормальное поведение и часто возникающее на фоне нормальной активности. Тики могут быть классифицированы как моторные или вокальные, моторные тики связаны с движениями, а вокальные тики связаны со звуком. Тики можно охарактеризовать как простые или сложные. Например, простые моторные тики включают только несколько мышц, ограниченных определенной частью тела.

Синдром Туретта представляет собой наследственное нервно-психическое расстройство, которое начинается в детстве и характеризуется множественными двигательными тиками и, по крайней мере, одним вокальным тиком.

Синдром беспокойных ног представляет собой неврологическое сенсомоторное расстройство, характеризующееся непреодолимым желанием двигать ногами в состоянии покоя.

Синдром скованного человека представляет собой прогрессирующее двигательное расстройство, характеризующееся непроизвольными болезненными спазмами и ригидностью мышц, обычно поражающими поясницу и ноги. Обычно возникает жесткая походка с преувеличенным поясничным гиперлордозом. Обычно наблюдается характерная аномалия на записях ЭМГ с непрерывной двигательной активностью параспинальных осевых мышц. Варианты включают "синдром скованных конечностей", вызывающий фокальную скованность, обычно поражающую дистальные отделы ног и ступни.

Изменение походки относится к аномалиям в манере или стиле ходьбы, которые возникают в результате нервно-мышечных, артритических или других изменений тела. Походка классифицируется в соответствии с системой, ответственной за аномальную локомоцию, и включает гемиплегическую походку, диплегическую походку, нейропатическую походку, миопатическую походку, паркинсоническую походку, хореическую походку, атактическую походку и сенсорную походку.

Расстройства сна.

Соединение формулы (I), например твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая композиция могут быть использованы в способе, описанном в настоящем документе, например, при лечении расстройства сна. В некоторых вариантах осуществления расстройство сна сопутствует другому расстройству (например, расстройство сна сопутствует расстройству личности).

Психиатрические расстройства.

Соединение формулы (I), например твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая композиция могут быть использованы в способе, описанном в настоящем документе, например, при лечении расстройства, описанного в настоящем документе, таком как психиатрическое расстройство. Типичные психиатрические расстройства включают, но ими не ограничиваются, расстройства настроения, тревожные расстройства, психотические расстройства и расстройства контроля над побуждениями, описанные в настоящем документе.

Расстройства настроения.

Также в настоящем документе предложены способы лечения расстройства настроения, например клинической депрессии, постнатальной депрессии или послеродовой депрессии, перинатальной депрессии, атипичной депрессии, меланхолической депрессии, психотической большой депрессии, кататонической депрессии, сезонного аффективного расстройства, дистимии, двойной депрессии, депрессивного расстройства личности, периодической кратковременной депрессии, малого депрессивного расстройства, биполярного расстройства или маниакально-депрессивного расстройства, депрессии, вызванной хроническими заболеваниями, сопутствующей депрессии, терапевтически резистентной депрессии, рефрактерной депрессии, суицидальности, суицидальной направленности мышления или суицидального поведения.

В некоторых вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, обеспечивает терапевтический эффект для субъекта, страдающего депрессией (например, умеренной или тяжелой депрессией). В некоторых вариантах осуществления расстройство настроения связано с заболеванием или расстройством, описанным в настоящем документе (например, нейроэндокринные заболевания и расстройства, нейродегенеративные заболевания и расстройства (например, эпилепсия), двигательные расстройства, тремор (например, болезнь Паркинсона), нарушения или состояния здоровья у женщин).

Клиническая депрессия также известна как большая депрессия, большое депрессивное расстройство (MDD), тяжелая депрессия, униполярная депрессия, униполярное расстройство и рецидивирующая депрессия и относится к психическому расстройству, характеризующемуся первазивным и постоянным низким настроением, которое сопровождается низкой самооценкой и потерей интереса или удовольствия от обычно приятных действий. Некоторые люди с клинической депрессией испытывают проблемы со сном, теряют вес и, как правило, чувствуют возбуждение и раздражительность. Клиническая депрессия влияет на то, как человек чувствует, думает и ведет себя, и может привести к различным эмоциональным и физическим проблемам. Люди с клинической депрессией могут испытывать затруднения, выполняя повседневные действия, заставляя человека чувствовать, что жизнь не стоит того, чтобы жить.

Околородовая депрессия относится к депрессии во время беременности. Симптомы включают в се-

бя раздражительность, плач, чувство беспокойства, проблемы со сном, сильное истощение (эмоциональное и/или физическое), изменения в аппетите, трудности с концентрацией внимания, повышенную тревогу и/или беспокойство, чувство оторванности от ребенка и/или плода и потерю интереса к ранее приятным занятиям.

Послеродовая депрессия (PND) также упоминается как послеродовая депрессия (PPD) и относится к типу клинической депрессии, которая затрагивает женщин после родов. Симптомы могут включать в себя грусть, усталость, изменения в сне и привычках питания, снижение сексуального влечения, приступы плача, беспокойство и раздражительность. В некоторых вариантах осуществления PND представляет собой лекарственно-устойчивую депрессию (например, лекарственно-устойчивую депрессию, описанную в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления PND представляет собой рефрактерную депрессию (например, рефрактерную депрессию, описанную в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления субъект, имеющий PND, также испытывал депрессию или симптом депрессии во время беременности. Эта депрессия упоминается в настоящем документе как перинатальная депрессия. В одном варианте осуществления субъект, испытывающий перинатальную депрессию, подвергается повышенному риску возникновения PND.

Атипичная депрессия (AD) характеризуется реактивностью настроения (например, парадоксальной ангедонией) и позитивностью настроения, значительным увеличением веса или повышенным аппетитом. Пациенты, страдающие AD, также могут иметь чрезмерный сон или сонливость (гиперсомнию), ощущение тяжести в конечностях и значительное социальное нарушение вследствие гиперчувствительности к воспринимаемому межличностному отторжению.

Меланхолическая депрессия характеризуется потерей удовольствия (ангедония) в большинстве или во всех видах деятельности, неспособностью реагировать на приятные раздражители, подавленным настроением, более выраженным, чем при горе или потере, чрезмерной потерей веса или чрезмерным чувством вины.

Большая психотическая депрессия (PMD) или психотическая депрессия относится к серьезному депрессивному эпизоду, в частности, меланхолического характера, когда человек испытывает психотические симптомы, такие как бред и галлюцинации.

Кататоническая депрессия относится к большой депрессии, включающей нарушения двигательного поведения и другие симптомы. Человек может оставаться безмолвным и оцепеневшим, и он либо неподвижен, либо демонстрирует бесцельные или странные движения.

Сезонное аффективное расстройство (SAD) относится к типу сезонной депрессии, когда у человека есть сезонные паттерны депрессивных эпизодов, возникающих осенью или зимой.

Дистимия относится к состоянию, связанному с униполярной депрессией, когда очевидны те же физические и когнитивные проблемы. Они не так серьезны и имеют тенденцию длиться дольше (например, по крайней мере 2 года).

Двойная депрессия относится к довольно подавленному настроению (дистимия), которое длится не менее 2 лет и перемежается периодами большой депрессии.

Депрессивное расстройство личности (DPD) относится к расстройству личности с депрессивными признаками.

Периодическая кратковременная депрессия (RBD) относится к состоянию, при котором у людей депрессивные эпизоды возникают примерно раз в месяц, причем каждый эпизод длится 2 недели или менее и обычно менее 2-3 дней.

Малое депрессивное расстройство или малая депрессия относится к депрессии, при которой по меньшей мере два симптома присутствуют в течение 2 недель.

Депрессия, вызванная хроническими заболеваниями, относится к депрессии, вызванной хроническими заболеваниями, такими как злокачественное новообразование или хроническая боль, химиотерапия, хронический стресс.

Не поддающаяся лечению депрессия относится к состоянию, при котором люди лечились от депрессии, но симптомы не улучшились. Например, антидепрессанты или психологическое консультирование (психотерапия) не ослабляют симптомы депрессии у людей с не поддающейся лечению депрессией. В некоторых случаях у людей с не поддающейся лечению депрессией симптомы улучшаются, но потом возвращаются. Рефрактерная депрессия возникает у пациентов, страдающих депрессией, которая не поддается стандартным фармакологическим методам лечения, включая трициклические антидепрессанты, MAOI, SSRI, ингибиторы двойного и тройного поглощения и/или анксиолитические препараты, а также нефармакологические методы лечения (например, психотерапия, электросудорожная терапия, стимуляция блуждающего нерва и/или транскраниальная магнитная стимуляция).

Постхирургическая депрессия относится к чувству депрессии, которое следует за хирургической процедурой (например, в результате необходимости противостоять смерти). Например, люди могут постоянно чувствовать грусть или навязчивое настроение, отсутствие удовольствия или интереса к хобби и занятиям, которыми обычно наслаждались, или постоянное чувство бесполезности или безнадежности.

Расстройство настроения, связанное с состояниями или нарушениями здоровья у женщин, относится к расстройствам настроения (например, депрессия), связанным с (например, возникающим в результа-

те) состоянием или нарушением здоровья у женщин (например, как описано в настоящем документе).

Суицидальность, суицидальные мысли, суицидальное поведение относятся к склонности человека к самоубийству. Суицидальные мысли касаются мыслей или необычной озабоченности самоубийством. Диапазон суицидальных мыслей сильно варьируется, например, от мимолетных мыслей до обширных мыслей, детального планирования, ролевых игр, неполных попыток. Симптомы включают разговоры о самоубийстве, приобретение средств для самоубийства, уход от социального контакта, озабоченность смертью, чувство скованности или безнадежности в ситуации, увеличение употребления алкоголя или наркотиков, совершение рискованных или саморазрушительных действий, прощание с людьми как будто их больше не увидят.

Депрессия или расстройства личности также могут сочетаться с другим расстройством. Например, депрессия может сочетаться с расстройством личности. В другом примере расстройство личности может сочетаться с расстройством сна.

Симптомы депрессии включают постоянные тревожные или грустные чувства, чувства беспомощности, безнадежности, пессимизма, бесполезности, низкой энергии, беспокойства, трудности со сном, бессонницу, раздражительность, усталость, двигательные проблемы, потерю интереса к приятным занятиям или увлечениям, потерю концентрации, потерю энергии, низкую самооценку, отсутствие позитивных мыслей или планов, чрезмерный сон, переживание, потерю аппетита, бессонницу, самоповреждения, мысли о самоубийстве и попытки самоубийства. Наличие, серьезность, частота и продолжительность симптомов могут варьироваться от случая к случаю. Симптомы депрессии и ее облегчение могут быть установлены врачом или психологом (например, при обследовании психического состояния).

Тревожные расстройства.

В настоящем документе предложены способы лечения тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, фобии, посттравматического стрессового расстройства). Тревожное расстройство является общим термином, охватывающим несколько различных форм патологического страха и тревоги. Современные диагностические критерии психиатрических расстройств признают широкий спектр тревожных расстройств.

Обобщенное тревожное расстройство представляет собой общее хроническое расстройство, характеризующееся долговременной тревогой, которая не сфокусирована на каком-либо объекте или ситуации. Страдающие общей тревогой испытывают неспецифический постоянный страх и тревогу и становятся крайне озабоченными ежедневной рутинной. Общее тревожное расстройство является наиболее частым тревожным расстройством, поражающим взрослых людей в возрасте.

При паническом расстройстве человек страдает от коротких приступов сильного страха и дурных предчувствий, часто отмеченных дрожанием, встряхиванием, спутанностью сознания, головокружением, тошнотой, затрудненностью дыхания. Эти панические атаки, определенные АРА как страх или дискомфорт, которые резко возрастают и достигают пика менее чем за 10 мин, могут длиться в течение нескольких часов и могут быть спровоцированы стрессом, страхом или даже физической нагрузкой; хотя определенная причина не всегда является очевидной. В дополнение к повторяющимся неожиданным паническим атакам диагноз панического расстройства также требует, чтобы указанные атаки имели хронические последствия: либо тревоги в отношении потенциальных последствий атак, либо постоянный страх будущих атак, либо значительные изменения в поведении, связанные с атаками. Соответственно, пациенты, страдающие паническим расстройством, испытывают симптомы даже вне определенных панических эпизодов. Часто паникером отмечаются обычные изменения в сердцебиении, что заставляет его думать, что у него проблемы с сердцем или что ему грозит очередная паническая атака. В некоторых случаях повышенное внимание (сверхбдительность) к функционированию тела возникает во время панических атак, когда любое выявленное физиологическое изменение интерпретируется как заболевание, угрожающее жизни (т.е. крайняя ипохондрия).

Обсессивно-компульсивное расстройство представляет собой тип тревожного расстройства, в первую очередь характеризующееся повторяющимися навязчивыми состояниями (дистресс, постоянные и навязчивые мысли или образы) и компульсивностью (необходимость в осуществлении определенных действий или ритуалов). Шаблон мышления при ОКР может сравниваться с суеверием, так как оно включает веру в причинную взаимосвязь, тогда как в реальности, она не существует. Часто процесс полностью алогичен; например, побуждение к прогулке по определенному маршруту может применяться для облегчения навязчивого состояния угрозы причинения вреда. И во многих случаях компульсивность полностью необъяснима, просто побуждение к совершению ритуала, вызванное повышенной возбудимостью. В незначительном количестве случаев страдающие OCD могут только испытывать навязчивые состояния, без выраженной компульсивности; еще меньшее количество страдающих от заболевания испытывают только компульсивность.

Единственной широкой категорией тревожных расстройств являются фобии, которые включают все случаи, при которых страх и тревога вызываются определенным стимулом или ситуацией. Больные обычно ожидают пугающие последствия, когда наталкиваются на объект своего страха, который может быть любым, от животных до выделений тела.

Посттравматический стресс или ПТС представляет собой тревожное расстройство, которое возникает при опыте травмы. Посттравматический стресс может возникать в экстремальной ситуации, такой как драка, насилие, попадание в заложники или даже серьезный несчастный случай. Он также возникает при длительном (хроническом) подвергании серьезному фактору стресса, например, у солдат, которые выдерживают отдельные битвы, но не могут преодолеть постоянную битву. Общие симптомы включают воспоминания, замкнутое поведение и депрессию.

Психотические расстройства.

Соединение формулы (I), например твердую форму соединения 1, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую композицию можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, например, для лечения психотического расстройства. В некоторых вариантах осуществления расстройство контроля над побуждениями представляет собой шизофрению или биполярное расстройство. В некоторых вариантах осуществления психотическое расстройство представляет собой шизофрению. В некоторых вариантах осуществления психотическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Биполярное расстройство или маниакально-депрессивное расстройство вызывает резкие перепады настроения, которые включают эмоциональные подъемы (мания или гипомания) и спады (депрессия).

Расстройство контроля над побуждениями.

Соединение формулы (I), например твердую форму соединения 1, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую композицию можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, например, для лечения психотического расстройства. В некоторых вариантах осуществления расстройство контроля над побуждениями представляет собой нервную анорексию или посталкогольный синдром. В некоторых вариантах осуществления расстройство контроля над побуждениями представляет собой нервную анорексию. В некоторых вариантах осуществления расстройство контроля над побуждениями представляет собой посталкогольный синдром.

Судорожные расстройства.

Соединение формулы (I), например твердую форму соединения 1, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую композицию можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, например, для лечения психотического расстройства. В некоторых вариантах осуществления судорожное расстройство представляет собой эпилепсию. В некоторых вариантах осуществления судорожное расстройство представляет собой эпилептический статус, например, судорожный эпилептический статус, например, ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус или супер-рефрактерный эпилептический статус. В некоторых вариантах осуществления судорожное расстройство представляет собой фокальный эпилептический приступ либо с моторным (автоматизм, атонический, клонический, эпилептический спазм, гиперкинетический, миоклонический и тонический), либо немоторным (автономный, задержка поведения, когнитивное, эмоциональное и сенсорное) началом, генерализованный приступ либо с моторным (тонико-клоническим, клоническим, миоклоническим, миоклонически-тонически-клоническим, миоклонически-атоническим, атоническим, эпилептическим спазмом), либо немоторным (отсутствующим) началом, приступ с неизвестным моторным (тонико-клоническими, эпилептическими спазмами) или немоторным (поведенческая остановка) началом, судороги, связанные с клиническими синдромами, такими как синдром Драве, синдром Ретта, синдром Леннокса Гасто, туберозный склероз, синдром Ангельмана, катамениальная эпилепсия. В некоторых вариантах осуществления судорожное расстройство представляет собой эпилептический приступ, вызванный шизоаффективным расстройством или лекарственными средствами, применяемыми для лечения шизофрении.

Эпилепсия.

Эпилепсия является расстройством головного мозга, характеризуемым повторяющимися судорогами в течение некоторого времени. Типы эпилепсии могут включать, но не ограничены ими, общую эпилепсию, например ювенильный эпилептический абсанс, юношескую миоклоническую эпилепсию, эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении, синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто, частичную эпилепсию, например, височную эпилепсию, лобнодолевую эпилепсию, доброкачественную фокальную эпилепсию в детстве.

Эпилептический статус (SE).

Эпилептический статус (SE) может включать, например, судорожный эпилептический статус, например ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, неподдающийся лечению эпилептический статус, или супер-неподдающийся лечению эпилептический статус; бессудорожный эпилептический статус, например общий эпилептический статус, комплексный частичный эпилептический статус; общий периодический эпилептиформный разряд; и периодические боковые эпилептиформные разряды. Судорожный эпилептический статус характеризуется присутствием приступов эпилепсии с судорожным статусом и может включать ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, неподдающийся лечению эпилептический статус, супер-неподдающийся лечению эпилептический статус. Ранний эпилептический статус лечат терапией первой линии. Установленный эпилептический статус характеризуется приступами эпилепсии с судорожным статусом, которые существуют, не-

смотря на лечение терапией первой линии и терапией второй линии. Неподдающийся лечению эпилептический статус характеризуется приступами эпилепсии с судорожным статусом, которые существуют, несмотря на лечение терапией первой линии и терапией второй линии и введением общих анестезирующих средств. Супер-неподдающийся лечению эпилептический статус характеризуется приступами эпилепсии с судорожным статусом, которые существуют, несмотря на лечение терапией первой линии и терапией второй линии и введением общих анестезирующих средств в течение 24 ч или более.

Бессудорожный эпилептический статус может включать, например, фокусный бессудорожный эпилептический статус, например сложный частичный бессудорожный эпилептический статус, простой частичный бессудорожный эпилептический статус, слабо выраженный бессудорожный эпилептический статус; общий бессудорожный эпилептический статус, например, бессудорожный эпилептический статус при отсутствии позднего начала, атипичный малый бессудорожный эпилептический статус или простой малый бессудорожный эпилептический статус.

Судороги.

Судороги представляют собой физические показатели или изменения в поведении, которые возникают после эпизода аномальной электрической активности в мозге. Термин "судорога" часто применяют взаимозаменяемо с "конвульсией". Конвульсии возникают, когда тело человека быстро и неконтролируемо трясется. Во время конвульсий мускулы человека неоднократно сокращаются и расслабляются.

На основании типа поведения и активности мозга судороги делят на две широкие категории: общие и частичные (также называемые локальные или фокусные). Классификация типов судорог помогает докторам диагностировать наличие или отсутствие эпилепсии у пациента.

Общие судороги вызываются электрическими импульсами, проходящими через весь мозг, а частичные судороги вызываются (по меньшей мере, изначально) электрическими импульсами в относительно небольшой части мозга. Часть мозга, вызывающая судороги, иногда называют фокусом.

Существует шесть типов общих судорог. Наиболее широко распространенными и тяжелыми, и поэтому наиболее хорошо известными, являются общие конвульсии, также называемые большими эпилептическими припадками. При таком типе припадков пациент теряет сознание и обычно падает в обморок. Потеря сознания следует после общего напряжения тела (называемого "тонусной" фазой судороги) в течение от 30 до 60 с, затем после сильного подергивания ("клоническая" фаза) в течение от 30 до 60 с, после чего человек впадает в глубокий сон ("послеприпадочная" или послесудорожная фаза). Во время больших эпилептических припадков могут возникнуть повреждения и несчастные случаи, такие как прикусывание языка и недержание мочи.

Малые эпилептические припадки вызывают кратковременную потерю сознания (только на несколько секунд) с несколькими или без симптомов. Пациент, наиболее часто ребенок, обычно прерывает активность и безучастно смотрит. Эти судороги начинаются и заканчиваются резко и могут возникать несколько раз в день. Пациенты обычно не знают, что у них были судороги, за исключением того, что они могут знать, что у них был "провал во времени".

Миоклонические судороги включают спорадичное подергивание, обычно на обеих сторонах тела. Пациенты иногда описывают подергивание как короткие электрические удары. Когда они тяжелые, эти судороги могут вызвать сбрасывание или непреднамеренное бросание объектов.

Клонические судороги проявляются повторяющимися, ритмическими подергиваниями, которые вовлекают обе стороны тела одновременно.

Тонические судороги характеризуются напряжением мышц.

Атонические судороги включают неожиданную и общую потерю мышечного тонуса, особенно в руках и ногах, что часто вызывает падение.

Судорожные припадки, описанные в настоящем документе, могут включать эпилептические припадки; острые повторяющиеся припадки; кластерные судорожные припадки; непрерывные припадки; неослабные припадки; длительные припадки; рецидивирующие припадки; припадки при эпилептическом статусе, например, рефрактерный судорожный эпилептический статус, эпилептический статус бессудорожных припадков; рефрактерные припадки; миоклонические припадки; тонические припадки; тонико-клонические судороги; простые парциальные припадки; сложные парциальные припадки; вторично генерализованные припадки; нетипичные абсансные припадки; абсансные припадки; атонические припадки; приступы при доброкачественной роландической эпилепсии; фебрильные припадки; эмоционально-аффективные припадки; очаговые припадки; геластические припадки; генерализованные приступы; инфантильные спазмы; джексоновские припадки; приступы при массивном билатеральном миоклонусе; мультифокальные приступы; судороги у новорожденных; ночные судороги; припадки, обусловленные очагом в затылочной доле; посттравматические припадки; припадки при скрытой эпилепсии; судороги Сильвана; зрительные рефлекторные припадки; или провокация судорожного припадка. В некоторых вариантах осуществления припадок представляет собой генерализованный приступ, связанный с синдромом Драве, синдромом Леннокса-Гасто, комплексом tuberозного склероза, синдромом Ретта или детской эпилепсией у девочек PCDH19.

Нейровоспалительные заболевания.

Соединение формулы (I), например твердую форму соединения 1, или его фармацевтически прием-

лемую соль или фармацевтически приемлемую композицию можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, например, для лечения заболевания, описанного в настоящем документе, таком как нейровоспалительное расстройство. В некоторых вариантах осуществления нейровоспалительное расстройство представляет собой рассеянный склероз или педиатрическое аутоиммунное нервнопсихическое расстройство, связанное со стрептококковой инфекцией (PANDAS).

Анальгезия/Обезболивание.

Соединение формулы (I), например твердую форму соединения 1, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую композицию можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, например, в качестве анальгетика или другого средства для обезболивания. В некоторых вариантах осуществления твердую форму соединения 1 или его фармацевтически приемлемую композицию можно использовать в качестве анальгетика или другого агента для обезболивания для лечения воспалительной боли, невропатической боли, фибромиалгии или периферической невропатии.

Сенсорная недостаточность.

Соединение формулы (I), например твердую форму соединения 1, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую композицию можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, например, для лечения заболевания, описанного в настоящем документе, таком как сенсорная недостаточность. В некоторых вариантах осуществления сенсорная недостаточность представляет собой шум в ушах или синестезию. В некоторых вариантах осуществления сенсорное расстройство представляет собой нарушение и/или потерю слуха.

Примеры

Для того, чтобы изобретение, описанное в настоящем документе, стало более понятным, приведены следующие примеры, которые предлагаются для иллюстрации кристаллических твердых форм, предложенных в настоящем документе, и их никоим образом не следует истолковывать как ограничивающие объем.

Пример 1. Получение твердой формы А.

Форма А была получена путем перемешивания сырого соединения 1 в виде взвеси в этилацетате при температуре ниже 10°C и последующего фильтрования и высушивания в вакууме. Также она образовывалась путем растворения сырого соединения 1 в дихлорметане и последующего повторного упаривания раствора два раза с этилацетатом в вакууме досуха.

Пример 2. Различные мокрые способы кристаллизации для получения других твердых форм по настоящему изобретению.

Чтобы найти новые кристаллические формы были оценены различные способы кристаллизации с использованием формы А в качестве исходного материала. Кроме того, в форме А с помощью этих методов были идентифицированы 13 кристаллических форм (В, С, D, E, F, H, I, J, K, L, M, N и O).

Медленное испарение.

Эксперименты по кристаллизации методом медленного испарения проводились на 8 различных системах растворителей. В каждом эксперименте приблизительно 10 мг формы А растворяли в 0,4-1,0 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 1,5 мл. Стеклянные флаконы герметизировали, используя Parafilm®, в котором проделывали от 3 до 5 отверстий для возможности испарения растворителя.

Преобразование взвеси.

В каждом эксперименте приблизительно от 10 до 20 мг формы А суспендировали в 0,5 мл растворителя или смеси растворителей. После перемешивания при комнатной температуре или при 50°C в течение 48 ч твердые вещества выделяли для анализа центрифугированием (влажный образец). Если суспензии превращались в прозрачный раствор, прозрачные растворы хранили в условиях окружающей среды для медленного испарения.

Добавление антирастворителя.

В каждом эксперименте приблизительно 10 мг формы А растворяли в 0,1-1 мл каждого растворителя для получения прозрачного раствора. Частями по 50 мкл добавляли антирастворитель до тех пор, пока не наблюдалось осаждение, или общий объем антирастворителя не увеличивался в 20 раз по сравнению с объемом растворителя. Затем осадок выделяли для анализа центрифугированием (влажный образец). В случаях, когда наблюдались прозрачные растворы, проводились эксперименты по медленному испарению.

Медленное охлаждение.

В каждом эксперименте приблизительно 10 мг формы А суспендировали в 0,8-1,0 мл каждого растворителя смеси при температуре 50°C. Полученные суспензии сразу фильтровали через фильтр 0,2 мкм и фильтраты собирали и охлаждали при температуре от 50 до 5°C со скоростью 0,1°C/мин. Затем осадки выделяли для анализа центрифугированием при 10000 об/мин в течение от 3 до 5 мин (влажный образец).

Диффузия паров раствора.

В каждом эксперименте приблизительно 10 мг формы А растворяли в стеклянном флаконе объемом 3 мл в подходящем растворителе для получения прозрачного раствора. Затем флакон помещали в стек-

лянный флакон объемом 20 мл, содержащий 3 мл антирастворителя, и герметично закрывали. Систему выдерживали при комнатной температуре в течение 7 дней, оставляя достаточно времени для образования твердых осадков. Твердые вещества выделяли центрифугированием при 10000 об/мин в течение 3-5 мин и анализировали (влажный образец). В случаях, когда осадков не наблюдалось, образцы хранили в условиях окружающей среды для медленного испарения.

Диффузия твердое тело-газ.

В каждом эксперименте приблизительно 10 мг формы А помещали в стеклянный флакон объемом 3 мл, который затем герметизировали в стеклянном флаконе объемом 20 мл, содержащем 3 мл определенного растворителя. Систему выдерживали при комнатной температуре в течение 7 дней, что давало достаточно время для взаимодействия органических паров с твердыми веществами. Твердые вещества затем анализировали (влажный образец).

Быстрое испарение.

В каждом эксперименте приблизительно 10 мг формы А растворяли в 0,5-1,0 мл каждого растворителя в стеклянном флаконе объемом 1,5 мл. Визуально прозрачные растворы хранили в условиях окружающей среды для быстрого испарения с закрытой крышкой. Твердые вещества, полученные выпариванием, затем анализировали (сухой образец).

Обратное добавление антирастворителей.

В каждом эксперименте приблизительно 20 мг формы А растворяли в 0,2-0,6 мл каждого растворителя, чтобы получить прозрачный раствор. Раствор добавляли в стеклянный флакон, содержащий 2,0 мл каждого антирастворителя при комнатной температуре. Образовавшийся осадок центрифугировали при 10000 об/мин в течение 3-5 мин для анализа (влажный образец). В тех случаях, когда осадков не наблюдалось, эксперименты с медленным испарением проводили для оставшихся растворов.

Эксперименты, зависящие от активности воды.

Эксперименты, зависящие от активности воды, в диапазоне от 0 до 1 активности воды (a_w) с интервалами 0,2 проводили с H_2O и ацетонитрилом. Приблизительно 10 мг формы А взвешивали в 1,5 мл флаконах и добавляли 0,5 мл смеси растворителей. Суспензию перемешивали со скоростью 1000 об/мин при комнатной температуре. Остаточный растворитель удаляли из образца центрифугированием (10000 об/мин в течение 3 мин).

Пример 3. Получение твердой формы В.

Форма В была получена методами кристаллизации путем медленного испарения, преобразования взвеси в системе растворителей дихлорметан (DCM)/н-гептан, добавления антирастворителя, диффузии твердое тело-газ и медленного охлаждения в различных системах растворителей. Изоморфы формы В, охарактеризованные в настоящем изобретении, были получены методами преобразования взвеси в смеси дихлорметан (DCM)/н-гептан и методом добавления антирастворителя в смесях тетрагидрофуран (ТГФ)/н-гептан или хлороформ ($CHCl_3$)/метил-трет-бутиловый эфир (МБТЕ).

Пример 4. Получение твердой формы С.

Форма С была получена исходя из формы А методом кристаллизации взвеси в изопропиловом спирте (IPA) и изопропилацетат (IPAc) при температуре 50°C.

Пример 5. Получение твердой формы D.

Форма D была получена исходя из формы А методом кристаллизации путем добавления антирастворителя в смеси тетрагидрофуран (ТГФ)/вода (H_2O) в условиях комнатной температуры (КТ).

Пример 6. Получение твердой формы E.

Форма E была получена исходя из формы А методом кристаллизации путем добавления антирастворителя в смеси 1,4-диоксан/н-гептан в условиях комнатной температуры (КТ) в помещении.

Пример 7. Получение твердой формы F.

Форма F была получена исходя из формы А методом кристаллизации путем обратимого добавления антирастворителя в смеси 1,4-диоксан/н-гептан в условиях комнатной температуры (КТ) в помещении.

Пример 8. Получение твердой формы H.

Форма H была получена методом кристаллизации посредством диффузии паров раствора в н-гептане в условиях комнатной температуры (КТ).

Пример 9. Получение твердой формы I.

Форма I была получена методом кристаллизации путем медленного охлаждения в метаноле ($MeOH$) в условиях комнатной температуры (КТ).

Пример 10. Получение твердой формы J.

Форма J была получена методом кристаллизации посредством диффузии твердое тело-газ в $MeOH$ в условиях комнатной температуры (КТ).

Пример 11. Получение твердой формы K.

Форма K была получена нагреванием формы А, В, С, E или F до повышенных температур. Анализируемый образец формы K был получен нагреванием формы F до 100°C.

Пример 12. Получение твердой формы L.

Форма L была получена выдерживанием формы В в герметическом сосуде в условиях окружающей

среды в течение месяца.

Пример 13. Получение твердой формы М.

Форма М была получена выдерживанием формы В в герметическом сосуде в условиях окружающей среды в течение месяца.

Пример 14. Получение твердой формы N.

Форма N была получена методом кристаллизации путем обратимого добавления антирастворителя в смеси 1,4-диоксан/н-гептан при попытке воспроизвести образование формы F.

Пример 15. Получение твердой формы О.

Форма О была получена методом кристаллизации с активной водой в смеси H_2O /ацетонитрил (ACN) (0,041:0,959 об./об.; $a_w=0,6$). Ацетонитрил играет важную роль при образовании формы О, и этот растворитель может потребоваться для образования этой формы.

Пример 16. Характеристика твердых форм АО с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии.

На протяжении всего исследования для анализа использовался порошковый дифрактометр PANalytical Empyrean с 12-лучным автоматическим пробоотборником. Используемые параметры порошковой рентгеновской дифракции перечислены в табл. 8. Калибровка разрешения прибора проводилась каждые 6 месяцев, а измерения чувствительности проводились после изменения стадии отбора проб. Образец спрессованного порошка кремния (Si) использовали в качестве эталонного стандарта.

Таблица 8

Параметры для порошковой рентгеновской дифракции		
Параметры для режима отражения		
Длина волны	Cu, α , $K\alpha_1$ (Å): 1,540598, $K\alpha_2$ (Å): 1,544426	
рентгеновского излучения	Коэффициент интенсивности $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50	
Настройка рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА	
Щель дивергенции	Автоматическая коробка передач	
Режим сканирования	Непрерывный	
Диапазон сканирования (градусы 2θ)	от 3° до 40°	
Размер шага (градусы 2θ)	0,017	
Скорость сканирования (град/мин)	~10	

Форма А: форма Х наблюдалась как кристаллическая с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии, как показано на фиг. 1А.

Форма В: рентгенограмма на фиг. 2А показывает, что форма В-1 является кристаллической. Дифракционные рентгенограммы на фиг. 2В показывают, что формы В-1, В-2 и В-3 являются кристаллическими.

Форма С: рентгенограмма на фиг. 3А показывает, что форма С является кристаллической.

Форма D: как показано на полученной дифракционной рентгенограмме, представленной на фиг. 4А, форма D является кристаллической. Порошковая рентгеновская дифрактометрия также показала, что форма D была трансформирована в форму А после высушивания в условиях окружающей среды, как показано на фиг. 4В.

Форма Е: на основе полученной дифракционной рентгенограммы влажного образца на фиг. 5, форма Е была кристаллической. После высушивания в помещении при комнатной температуре форма Е трансформировалась в смесь форм А и С, которые проявляли низкую кристалличность.

Форма F: Полученная дифракционная рентгенограмма высушенного в вакууме образца на фиг. 6А показывает, что форма F является кристаллической.

Форма Н: Полученная дифракционная рентгенограмма влажного образца на фиг. 7А показывает, что форма Н является кристаллической. Анализ порошковой рентгеновской дифракции показывает, что форма Н трансформируется в форму А после высушивания в условиях окружающей среды в течение 3 дней, как показано на фиг. 7В.

Форма I: Полученная дифракционная рентгенограмма влажного образца на фиг. 8А показывает, что форма I является кристаллической. Анализ порошковой рентгеновской дифракции показывает, что форма I трансформируется в форму А после высушивания в условиях окружающей среды в течение 3 дней,

как показано на фиг. 8В.

Форма Н: Полученная дифракционная рентгенограмма влажного образца на фиг. 9А показывает, что форма Н является кристаллической. Анализ порошковой рентгеновской дифракции показывает, что форма I трансформируется в форму А после высушивания в условиях окружающей среды в течение 3 дней, как показано на фиг. 9В.

Форма К: Полученная дифракционная рентгенограмма на фиг. 10А показывает, что форма К является кристаллической.

Форма Л: Полученная дифракционная рентгенограмма на фиг. 11А показывает, что форма Л является кристаллической. Через 3 дня в условиях окружающей среды форма Л трансформируется в смесь форм В и М, как показано на дифракционной рентгенограмме, представленной на фиг. 11В.

Форма М: полученная дифракционная рентгенограмма на фиг. 12 показывает, что форма М имеет низкую кристалличность.

Форма N: рентгенограмма высушенного образца в условиях окружающей среды на фиг. 13А показывает, что форма N является кристаллической. Дифракционная рентгенограмма на фиг. 13В показывает, что в течение ночи в условиях окружающей среды форма N трансформируется в форму А.

Форма О: Полученная дифракционная рентгенограмма на фиг. 14А показывает, что форма О является кристаллической.

Пример 17. Способы получения монокристаллов формы А и формы С.

Форма А: Монокристаллы, подходящие для определения структуры, были получены медленным охлаждением в изопропиловом спирте от 50°C до 5°C.

Форма С: Монокристаллы, пригодные для определения структуры, были получены медленным охлаждением со скоростью 0,01°C/мин в соразтворителях изопропилацетат/ацетон (6:1, об./об.) с затравками формы С, от 25 до 5°C.

Пример 18. Данные дифракции рентгеновских лучей на монокристалле формы А и формы С.

Данные по интенсивности рентгеновских лучей на призматических кристаллах формы А (табл. 9) и формы С (табл. 10) собирали при 290(2) К с использованием дифрактометра Bruker D8 Venture (излучение Mo K α λ =0,71073 Å). Кристаллические структуры форм А и С были определены по полученным данным.

Таблица 9

Кристаллические данные и уточнение структуры
монокристалла формы А

Эмпирическая формула	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂
Молярная масса	409,56
Температура	100(2) К
Длина волны	0,71073 Å
Кристаллическая система, пространственная группа	Моноклинная P2 ₁
Размеры единичной ячейки	a=9,379(3) Å b=9,922(3) Å c=12,092(4) Å α =90° β =101,606(9)° γ =90°
Объем	1102,2(6) Å ³
Z, расчетная плотность	2, 1,234 мг/м ³
Коэффициент поглощения	0,079 мм ⁻¹
F(000)	444
Размер кристалла	0,30×0,20×0,10 мм ³
Диапазон тета для сбора данных	2,22–27,56°
Предельные показатели	-12≤h≤12 -12≤k≤12 -15≤l≤15
Отображения собранные/независимые	23466/5060 [R (int)=0,0670]
Завершенность	99,9%

Метод уточнения	Наименьшие квадраты в полноматричном приближении по F2
Данные/ограничения/параметры	5060/1/274
Критерий согласия по F2	1,071
Конечные R индексы [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0425$ $wR_2 = 0,0989$
Максимальные дифф. вершина и дырка	0,309 и -0,368 $e \cdot \text{\AA}^{-3}$
Абсолютный структурный параметр	1,5 (11)

Таблица 10

Кристаллические данные и уточнение структуры
монокристалла формы С

Эмпирическая формула	$C_{25}H_{35}N_3O_2$
Молярная масса	409,56
Температура	290(2) К
Длина волны	0,71073 $\text{\AA}$
Кристаллическая система, пространственная группа	Орторомбическая $P2_12_12_1$
Размеры единичной ячейки	$a = 9,6642(8) \text{\AA}$ $b = 9,8676(8) \text{\AA}$ $c = 23,9408(19) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Объем	2283,1(3) $\text{\AA}^3$
Z, расчетная плотность	4, 1,192 мг/м^3
Коэффициент поглощения	0,076 мм^{-1}
F(000)	888
Размер кристалла	0,28×0,05×0,03 мм^3
Диапазон тета для сбора данных	2,71–27,61°
Предельные показатели	$-12 \leq h \leq 12$ $-12 \leq k \leq 12$
	$-31 \leq l \leq 31$
Отображения собранные/независимые	33905/5265 [R (int)=0,0823]
Завершенность	99,3%
Метод уточнения	Наименьшие квадраты в полноматричном приближении по F2
Данные/ограничения/параметры	5265/7/272
Критерий согласия по F2	1,042
Конечные R индексы [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0647$ $wR_2 = 0,1128$
Максимальные дифф. вершина и дырка	0,248 и -0,335 $e \cdot \text{\AA}^{-3}$
Абсолютный структурный параметр	0,0 (19)

Пример 19. Элементарные ячейки монокристаллических структур формы А и формы С.
Элементарная ячейка формы А вдоль оси b изображена на фиг. 1В. Элементарная ячейка формы С

вдоль оси *b* изображена на фиг. 3В.

Пример 20. Характеристика твердых форм А-О с помощью температурно-зависимых инструментальных методов (TGA, DSC и VT-XRPD).

Данные термогравиметрического анализа (TGA) собирали с использованием TA Q500/Q5000 TGA от TA Instruments, а дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили с использованием TA Q200/Q2000 DSC от TA Instruments. Используемые параметры прибора представлены в табл. 11.

Таблица 11

Параметры для исследований TGA и DSC		
Параметры	TGA	DSC
Способ	Скорость изменения температуры	Скорость изменения температуры
Тигель для образцов	Платина, открытая	Алюминий, гофрированный
Температура	от КТ до 350°C	от КТ до 300°C
Скорость нагрева	10°C/мин	10°C/мин
Продувочный газ	N ₂	N ₂

Чтобы дополнить температурно-зависимые исследования и подтвердить состояние сольватации твердых форм, ЯМР раствора получали на ЯМР-спектрометре Bruker 400 МГц с использованием дейтерированного диметилсульфоксида (DMCO-d₆) в качестве растворителя.

Форма А: были проведены TGA и DSC, и детали представлены на фиг. 1С. Термогравиметрический анализ формы А привел к убыли массы на 1,0% до 200°C. Эндотерма, наблюдаемая на кривой DSC при температуре 157,2°C (температура начала), представляющая трансформацию формы А в форму К, сопровождалась резким пиком плавления для формы К при температуре 203,8°C (температура начала). Проверка трансформации в форму К была выполнена с помощью VT-XRPD, как показано на фиг. 1D.

Форма В-1: были проведены TGA и DSC, и их соответствующие кривые представлены на фиг. 2С. Кривая TGA показывает 2-этапную убыль массы при потере остаточного растворителя на 5,7% вплоть до температуры 76°C, за которой следует убыль (десольватация) на 8,5% вплоть до температуры 200°C. Кривая DSC демонстрирует 2 эндотермических пика при температурах 87,2°C и 211,7°C (температуры начала), соответствующие потере растворителя (трансформация в форму К) и температуре плавления формы К, соответственно. Порошковая рентгеновская дифрактометрия показывает, что форма В-1 трансформируется в форму К при нагревании до 100°C, как показано на фиг. 2D. На основании данных ¹H ЯМР, показанных на фиг. 2G, форма В представляет собой сольват *n*-гептана с молярным соотношением соединение 1:*n*-гептан 1:0,4 (~8,9% *n*-гептана по массе), что хорошо согласуется с результатом TGA. По данным ¹H ЯМР также наблюдался остаток DCM при молярном соотношении соединение 1:DCM (1,2 мас.%) 1:0,06.

Форма В-2. TGA этого изомерфа показан на фиг. 2Е вместе с кривыми TGA двух других изомерфов. На кривой DSC этого изомерфа, который изображен на фиг. 2F, наряду с наложением двух других изомерфов, обнаруживаются две эндотермы: одна при T_{onset} 85,4°C и одна при T_{onset} 212,2°C. Спектр ¹H ЯМР на фиг. 2H показывает, что форма В представляет собой сольват *n*-гептана при молярном соотношении соединение 1:*n*-гептан 1:0,3, без ТГФ.

Форма В-3. TGA этого изомерфа показан на фиг. 2Е вместе с кривыми TGA двух других изомерфов. На кривой DSC этого изомерфа, который изображен на фиг. 2F, наряду с наложением двух других изомерфов, обнаруживаются две эндотермы: одна при T_{onset} 69,2°C и одна при T_{onset} 211,6°C. Спектр ¹H ЯМР на фиг. 2I показывает, что форма В представляет собой сольват хлороформа при молярном соотношении соединение 1:хлороформ 1:0,5 с обнаруживаемым остаточным метил-трет-бутиловым эфиром.

Форма С: были проведены TGA и DSC, и их соответствующие кривые представлены на фиг. 3С. Кривая TGA показывает, что убыль массы на 4,3% происходит при температуре ниже 50°C, что указывает на слабо удерживаемый растворитель или случайный растворитель, возможно, присутствующий из-за недостаточного высушивания. Кривая DSC показывает два эндотермических пика при температурах 183,8 и 211,0°C (температуры начала). Дальнейшее исследование эндотермы при температуре 183,8°C было выполнено путем нагревания формы С до температуры 185°C, что приводило к трансформации формы в форму К, как показано на фиг. 3D. Анализ с помощью VT-XRPD проводили на форме С, в токе азота (N₂) и без него, чтобы исследовать возможную регидратацию из воздуха. Как показано на фиг. 3Е, никаких различий с N₂, и без него не наблюдалось, что указывает на то, что форма С является безводной.

Форма F: были проведены TGA и DSC, и их соответствующие кривые представлены на фиг. 6В. Кривая TGA показывает общую убыль массы на 19,7% вплоть до температуры 200°C. Кривая DSC демонстрирует 2 эндотермических пика при температурах 63,1 и 210,7°C (температуры начала), соответствующие потере растворителя (трансформация в форму К) и температуре плавления формы К, соответственно. Это дополнительно подтверждается трансформацией формы F в форму К после нагревания до

100°C, как показано на фиг. 6С. На основании спектра ^1H ЯМР, показанного на фиг. 6D, форма F представляет собой сольват 1,4-диоксана с молярным соотношением 1:0,9 (16,2% 1,4-диоксана по массе), что хорошо согласуется с результатом TGA. По данным ^1H ЯМР также наблюдается остаток н-гептана при молярном соотношении 1:0,03 (0,7% н-гептана по массе)

Форма К: были проведены TGA и DSC, и их соответствующие кривые представлены на фиг. 10B. Кривая TGA показывает убыль массы от 1,6% вплоть до температуры 200°C, а кривая DSC демонстрирует эндотермический пик при температуре 211,6°C (температура начала), соответствующий эндотерме плавления формы К. Согласно низкому содержанию летучих веществ форма К представляет собой несольватированный материал.

Форма L: кривая DSC формы L, показанная на фиг. 11C, демонстрирует два эндотермических пика при 81,7 и 210,6°C (температура начала). Первый эндотермический пик объясняется возможной потерей растворителя или трансформацией формы. Второй эндотермический пик на кривой DSC соответствует эндотерме плавления формы К.

Форма N: кривая TGA на фиг. 13C показывает 2-этапную убыль массы в 2,5% вплоть до 60°C, затем 7,1% вплоть до 200°C. Кривая DSC демонстрирует 2 эндотермических пика при температурах 75,4°C и 210,4°C (температуры начала), обусловленные потерей растворителя (на основании данных ^1H ЯМР) и температурой плавления формы К соответственно. На основании результатов ^1H ЯМР, представленных на фиг. 13D, форма N представляет собой сольват 1,4-диоксана с молярным соотношением соединения 1:1,4-диоксан 1:0,3 (6,1% 1,4-диоксана по массе), что согласуется с убылью массы на второй стадии в анализе TGA.

Форма О: 2-этапная убыль массы в 5,3% вплоть до 55,1°C, за которой следуют 5,9% вплоть до 200°C, наблюдается на кривой TGA, представленной на фиг. 14B. Кривая DSC демонстрирует три эндотермических пика при температурах 65,0, 168,5 и 210,8°C (температуры начала), что соответствует потере растворителя с образованием формы С, трансформации формы С в форму К и температуре плавления формы К соответственно. Чтобы исследовать эндотермы, наблюдаемые при анализе DSC, форму О нагревали до 120°C, что приводило к изменению формы С, как показано на фиг. 14C. Спектр ^1H ЯМР показал молярное соотношение 1:0,2 для формы О: ACN (1,9 мас.%) после нагревания до 50°C для удаления остаточного растворителя, как показано на фиг. 14D.

Пример 21. Гигроскопичность форм А, С и К, определенная с помощью DVS.

Динамическая сорбция пара (DVS) измерялась с помощью внутренней системы DVS SMS (системы измерения поверхности). Относительную влажность при температуре 25°C калибровали по точке распада LiCl , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ и KCl . Параметры прибора для системы DVS, использованной в этом исследовании, перечислены в табл. 13.

Таблица 13

Параметры исследования DVS	
Параметры	DVS
Температура	25°C
Размер образца	10~20 мг
Газ и скорость потока	N_2 , 200 мл/мин
dm/dt	0,002%/мин
Мин. dm/dt длительность стабильности	10 мин
Макс. время равновесия	180 мин
Диапазон RH	от 0% RH до 95%RH
Размер шага RH (сорбция)	10% RH от 0% RH до 90% RH
	5% RH от 90% RH до 95% RH
Размер шага RH (десорбция)	10% RH от 90% RH до 0% RH
	5% RH от 95% RH до 90% RH

Гигроскопичность формы А, формы С и формы К исследовали при температуре 25°C с использованием DVS. Дифракционную рентгенограмму каждого образца до и после DVS сравнивали, чтобы исследовать любое потенциальное изменение формы.

График изотермы DVS формы А, представленный на фиг. 1E, демонстрирует поглощение воды 0,06 мас.% при относительной влажности 80% и поглощение воды менее 0,12 мас.% при относительной влажности 95%, показывая, что форма А не является гигроскопичной. Рентгенограмма на фиг. 1F указывает на то, что до и после DVS для формы А изменений не происходит.

Аналогично, изотермический график DVS формы С, представленный на фиг. 3F, демонстрирует поглощение воды в количестве 0,12 мас.% при относительной влажности 80% и поглощение воды менее 0,30 мас.% при относительной влажности 95%, что указывает на то, что форма С не является гигроско-

пичной. Рентгенограмма на фиг. 3G показывает, что нет изменений формы до и после DVS для формы С.

График изотермы DVS формы А, представленный на фиг. 10С, демонстрирует поглощение воды 0,18 мас.% при относительной влажности 80% и поглощение воды менее 0,35 мас.% при относительной влажности 95%, доказывая, что форма А не является гигроскопичной. Рентгенограмма на фиг. 10D показывает, что до и после DVS для формы К изменений не происходит.

Пример 22. Взаимный переход форм А, С и К посредством преобразования взвеси.

В одном варианте осуществления взаимный переход между формами А, С и К может быть изучен в серии экспериментов по преобразованию взвеси, проведенных в этилацетате, н-бутаноле и метил-трет-бутиловом эфире (МВТЕ), как при комнатной температуре (RT), так и при температуре 50°C. Соединение 1 может проявлять умеренную растворимость и может давать сольватированные формы во время этих скрининговых экспериментов. Результаты экспериментов по преобразованию взвеси приведены в табл. 14. Температура перехода между формами А и С была оценена как ~17°C, а температура перехода между формами К и С была выше 100°C.

Таблица 14

Сводные данные экспериментов по преобразованию взвеси

Растворитель	Условия	Начальная форма	Конечная форма
Этилацетат	КТ	Формы А и К (с затравкой формы С)	Форма С
	50°C	Формы А и К	Форма С
н-Бутанол	КТ	Формы А, С и К	Форма С
	50°C	Формы А, С и К	Форма С
МВТЕ	КТ	Формы А, С и К	Форма С
	50°C	Формы А, С и К	Форма С

Пример 23. Конверсия формы А в форму С с затравочными кристаллами формы С.

Приблизительно 200-225 г/л солюбилизованного соединения 1 (начальная форма А) в этилацетате нагревали до температуры 65°C в присутствии 0,2-1,0% затравочных кристаллов формы С в течение 1-3 ч. Затем баню можно было медленно охлаждать до температуры 25-30°C в течение не менее 3 ч для получения формы С. Затравочные кристаллы формы С могут быть получены с использованием способа, описанного в примере 4.

Порошковую рентгеновскую дифрактометрию выполняли с использованием Rigaku MiniFlex 600 (Cu K α -излучение при напряжении трубки 40 кВ и токе трубки 15 мА) с диапазоном сканирования от 2 до 40° для 2 θ , размером шага 0,01° и скоростью сканирования 1 или 2°/мин. Порошковую рентгеновскую дифрактометрию использовали для контроля превращения 225 г/л формы А в форму С в этилацетате при температуре 65°C, используя 1,0% затравочных кристаллов формы С в течение времени, как показано на фиг. 15.

Пример 24. Подготовка и характеристика формы Р.

В процессе измерений растворимости дифракционную рентгенограмму регистрировали во (а) взвесах формы А в EtOAc при 5°C (через 1 ч) и 20°C (через 2 дня); (б) взвесах формы С в EtOAc при 5°C (после 1 ч) и 20°C (через 7 дней). Не было прямого совпадения дифракционной рентгенограммы этой твердой формы с другими кристаллическими формами соединения 1. Результаты показывают, что эта твердая форма соединения 1 в EtOAc, называемая формой Р, является более стабильной, чем обе формы А и С в EtOAc по меньшей мере при температуре $\leq 20^\circ\text{C}$.

Влажный осадок формы Р (~5 мин на воздухе) может быть высушен двумя способами: (а) на воздухе при комнатной температуре в течение ночи и (б) в вакууме при 40°C в течение 3 ч. Оба высушенных слоя были проанализированы с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии, ^1H -ЯМР и TGA. Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии представлены на фиг. 16. Данные ЯМР представлены на фиг. 17А, 17В. Данные TGA представлены на фиг. 18А, 18В. Высушенный на воздухе осадок формы Р может давать дифракционную рентгенограмму, соответствующую форме Р, убыль массы примерно на 1% по данным TGA вплоть до примерно 50°C, и пики EtOAc по данным ^1H ЯМР. Это указывает на то, что форма Р представляет собой EtOAc-сольват соединения 1. С другой стороны, образец формы Р после высушивания в печи может давать дифракционную рентгенограмму, соответствующую форме А без убыли массы при температуре $\leq 100^\circ\text{C}$ по данным TGA и без пиков EtOAc по данным ^1H -ЯМР. Следовательно, данные свидетельствуют о том, что форма Р является сольватом формы А и переходит в форму А при высушивании.

Пример 25. Растворимость и относительная стабильность форм А, С и Р.

Профили растворимости форм А, С и Р в диапазоне температур могут указывать на относительную стабильность различных форм в различных диапазонах температур. Соответствующие данные по равновесной растворимости были собраны экспериментально, охватывая 5-70°C. Результаты представлены в

табл. 15 и на фиг. 19.

Данные указывают на то, что (1) форма С является более стабильной, чем форма А во всем диапазоне температур обработки, (2) форма Р становится более стабильной, чем форма С при температуре $\leq 20^{\circ}\text{C}$, (3) между этими тремя формами существует небольшой взаимный переход при температуре около $25-30^{\circ}\text{C}$ из-за до медленной кинетики перехода, (4) форма Р становится нестабильной в EtOAc при температуре $\geq 35^{\circ}\text{C}$ и переходит в форму А и (5) форма Р переходит в форму А при высушивании на воздухе или в атмосфере N_2 .

Фазовое соотношение форм А, С и Р в EtOAc проиллюстрировано на фиг. 20. В EtOAc при низких температурах формы А и С могут переходить в форму Р. Форма А может также быть образована из формы С при слишком низкой температуре (например, добиваясь лучшего выхода при выделении).

Таблица 15

Данные по растворимости форм А, С и Р

Температура ($^{\circ}\text{C}$)	Растворимость (мг/мл)			Время равновесия	Кристаллическая форма по данным XRPD
	Форма А	Форма С	Форма Р (сольват)		
5	NA		5,4	20 час	Форма Р
10			6,6	3 дня	Форма Р
15			8,0	2 дня	Форма Р
20	12,4	11,8	11,4	2 дня	Без изменений формы
25	–	–	12,6	20 час	Форма Р
30	15,5	14,9	–	4 час	Без изменений формы
	–	–	13,5	20 час	Форма Р
40	18,8	17,9	–	7 час	Без изменений формы
	–	–	–	24 час	Форма Р в форму А
50	25	23,7	–	20 час	Без изменений формы
60	31,7	29,8	–	4 час	Без изменений формы

Другие варианты осуществления изобретения

В пунктах формулы изобретения указание в единственном числе может означать один или более чем один, если не указано иное или иное не видно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают "или" между одним или более элементами группы, считаются выполненными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, использованы или иным образом относятся к данному продукту или процессу, если не указано иное или иное не следует из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один элемент группы присутствует, использован или иным образом относится к данному продукту или способу. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, использованы или иным образом относятся к данному продукту или способу.

Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, положений и описательных терминов из одного или нескольких из перечисленных пунктов формулы включены в другой пункт формулы, например любой пункт формулы, который зависит от другого пункта формулы, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы, который зависит от того же основного пункта формулы. Если элементы представлены в виде перечня, например в формате группы Маркуша, также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой элемент (элементы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда изобретение или аспекты изобретения упоминаются как относящиеся к конкретным элементам и/или признакам, конкретные варианты осуществления или аспекты обнаружения состоят или состоят по существу из таких элементов и/или признаков. С целью упрощения эти варианты осуществления не представлены конкретно в тех же выражениях в настоящем документе. Также отмечается, что термины "включающий" и "содержащий" предназначены быть открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. При указании диапазонов включаются предельные значения. Кроме того, если не указано иное или если иное не следует из контекста и понятно специалистам в данной области, значения, представленные в виде диапазонов, могут подразумевать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в других вариантах осуществления изобретения до десятой части единицы нижнего предела диапазона, если из контекста

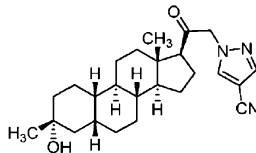
явно не следует иное.

В данном документе приведены ссылки на различные выданные патенты, опубликованные патентные заявки, журнальные статьи и другие публикации, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки. В случае противоречий между какими-либо включенными ссылками и настоящим описанием изобретения преимущество имеет описание изобретения. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления по настоящему уровню, который попадает под уровень техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Такие варианты осуществления считаются известными специалистам в данной области, поэтому их можно исключить, даже если исключение явно не выражено в настоящем описании. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любого пункта формулы по любой причине, которая связана или не связана с существованием предшествующего уровня техники.

Специалисты в данной области поймут или смогут установить с помощью не более чем обычного эксперимента множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Предполагается, что объем вариантов осуществления, описанных в данном документе, не ограничен приведенным выше описанием, а скорее является таким, который изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что различные изменения и модификации настоящего описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, определенных в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая твердая форма соединения 1



Соединение 1,

характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), содержащей пики при следующих значениях 2θ в градусах: $9,9 \pm 0,2^\circ$, $14,8 \pm 0,2^\circ$, $17,0 \pm 0,2^\circ$, $20,7 \pm 0,2^\circ$ и $21,5 \pm 0,2^\circ$.

2. Кристаллическая твердая форма по п.1, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), содержащей пики при следующих значениях 2θ в градусах: 9,9, 14,8, 17,0, 20,7 и $21,5^\circ$.

3. Кристаллическая твердая форма по п.1, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), содержащей пики при следующих значениях 2θ в градусах: $9,9 \pm 0,2^\circ$, $11,8 \pm 0,2^\circ$, $13,4 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $14,8 \pm 0,2^\circ$, $17,0 \pm 0,2^\circ$, $20,7 \pm 0,2^\circ$, $21,5 \pm 0,2^\circ$, $21,6 \pm 0,2^\circ$ и $22,6 \pm 0,2^\circ$.

4. Кристаллическая твердая форма по п.3, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), содержащей пики при следующих значениях 2θ в градусах: 9,9, 11,8, 13,4, 14,4, 14,8, 17,0, 20,7, 21,5, 21,6 и $22,6^\circ$.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую твердую форму соединения 1 по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

6. Применение кристаллической твердой формы соединения 1 по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для получения лекарственного средства для лечения сопутствующего расстройства, неврологического расстройства, психического расстройства, судорожного расстройства, нейровоспалительного расстройства, глаукомы или метаболического расстройства, сенсорной недостаточности у субъекта, нуждающегося в этом.

7. Применение по п.6, где расстройство представляет собой неврологическое расстройство.

8. Применение по п.7, где неврологическое расстройство представляет собой нейродегенеративное расстройство.

9. Применение по п.8, отличающееся тем, что нейродегенеративным расстройством является шум в ушах.

10. Применение по п.6, где неврологическое расстройство представляет собой расстройство движения.

11. Применение по п.10, отличающееся тем, что расстройство движения представляет собой тремор.

12. Применение по п.11, отличающееся тем, что тремор представляет собой эссенциальный тремор.

13. Применение по п.6, где расстройство представляет собой психическое расстройство.

14. Применение по п.13, где психическое расстройство представляет собой расстройство настроения.

15. Применение по п.14, где расстройство настроения представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD), терапевтически резистентную депрессию.

16. Применение по п.14, отличающееся тем, что расстройство настроения представляет собой по-

слеродовую депрессию (PPD).

17. Применение по п.13, где психическое расстройство представляет собой тревожное расстройство.

18. Применение по п.17, где тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство.

19. Применение по п.13, где психическое расстройство представляет собой психотическое расстройство.

20. Применение по п.19, где психотическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

21. Применение кристаллической твердой формы соединения 1 по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для получения лекарственного средства для лечения расстройства, связанного с ЦНС, у субъекта, нуждающегося в этом.

22. Применение по п.21, где расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой расстройство сна, расстройство настроения, расстройство шизофренического спектра, судорожный синдром, расстройство памяти и/или познавательной способности, расстройство движений, расстройство личности, расстройства аутистического спектра, боль, черепно-мозговую травму, сосудистое заболевание, злоупотребление психоактивными веществами и/или абстинентный синдром или звон в ушах.

23. Применение кристаллической твердой формы соединения 1 по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для получения лекарственного средства для применения в качестве нейропротектора у субъекта, нуждающегося в этом.

24. Применение кристаллической твердой формы соединения 1 по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для получения лекарственного средства для применения в качестве анальгетика или другого средства для обезболивания у субъекта, нуждающегося в этом.

25. Применение по п.24, где соединение используют в качестве анальгетика или другого средства для обезболивания при лечении воспалительной боли, невропатической боли, фибромиалгии или периферической невропатии.

26. Применение по любому из пп.6-25, где кристаллическую твердую форму соединения 1 вводят перорально, парентерально, интрадермально, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, ингаляционно, интраназально или трансдермально.

27. Применение по п.26, отличающееся тем, что кристаллическую твердую форму соединения 1 вводят перорально.

28. Применение по п.26, отличающееся тем, что кристаллическую твердую форму соединения 1 вводят постоянно.

29. Способ получения кристаллической твердой формы соединения 1 по любому из пп.1-4, включающий:

получение формы А соединения 1 в изопропиловом спирте, изопропилацетате, этилацетате или их комбинации и

выполнение стадии кристаллизации для получения твердой кристаллической формы соединения 1 по любому из пп.1-4, где форма А соединения 1 характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), содержащей пики при следующих значениях 2θ в градусах: $9,5\pm 0,2^\circ$, $10,8\pm 0,2^\circ$, $13,2\pm 0,2^\circ$, $18,9\pm 0,2^\circ$ и $21,6\pm 0,2^\circ$.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что стадию кристаллизации проводят посредством преобразования взвеси.

31. Способ по п.30, где форма А соединения 1 находится в смеси изопропилового спирта и изопропилацетата.

32. Способ по п.31, в котором смесь нагревают до температуры около 50°C .

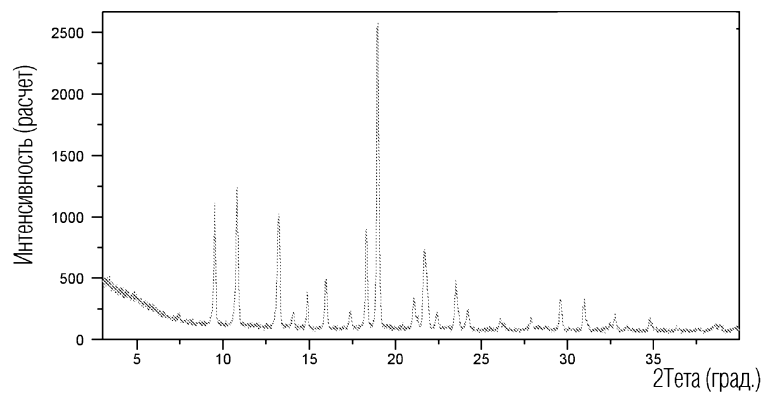
33. Способ по п.29, где форма А соединения 1 находится в этилацетате.

34. Способ по п.33, в котором форму А соединения 1 растворяют в этилацетате.

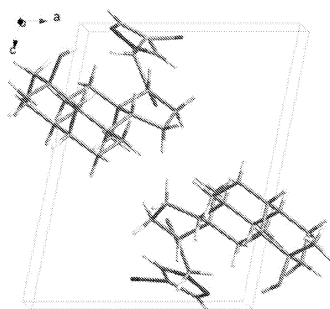
35. Способ по п.34, отличающийся тем, что солиобилизованную форму А соединения 1 нагревают при температуре около 65°C .

36. Способ по любому из пп.33-35, дополнительно включающий добавление затравочных кристаллов кристаллической твердой формы соединения 1 по любому из пп.1-4 при загрузке от примерно 0,1 до примерно 5,0% от общего количества присутствующего соединения 1.

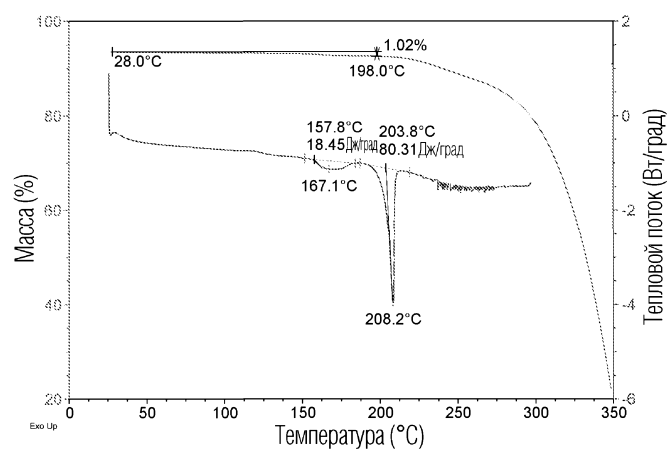
044239



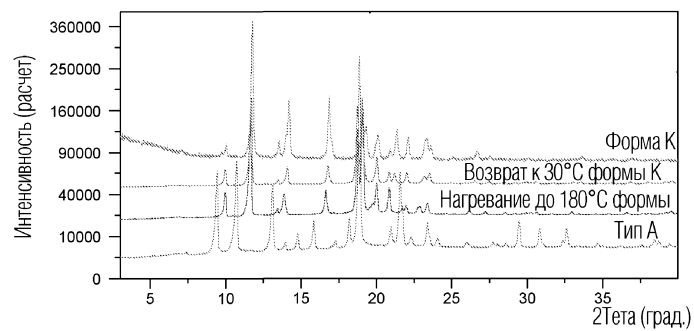
Фиг. 1А



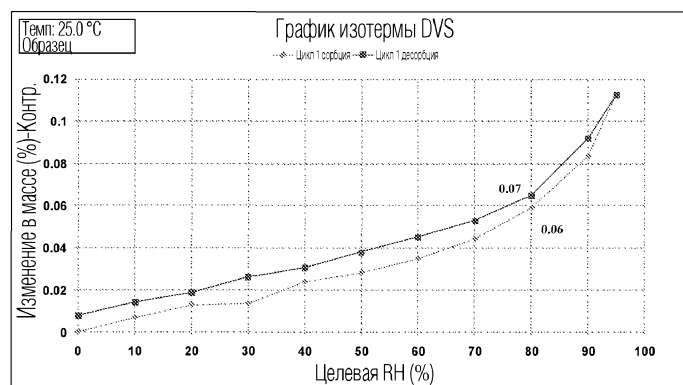
Фиг. 1В



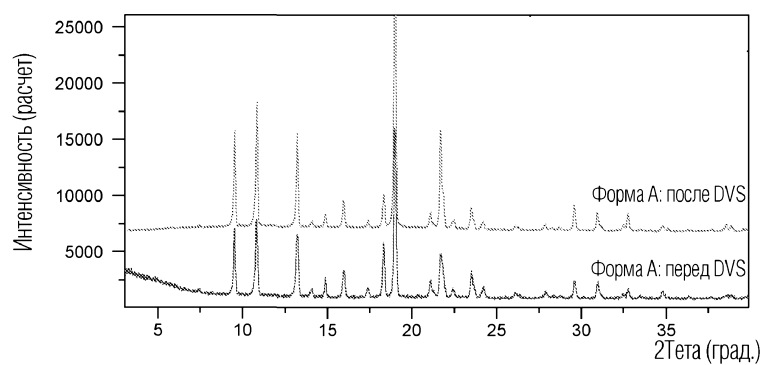
Фиг. 1С



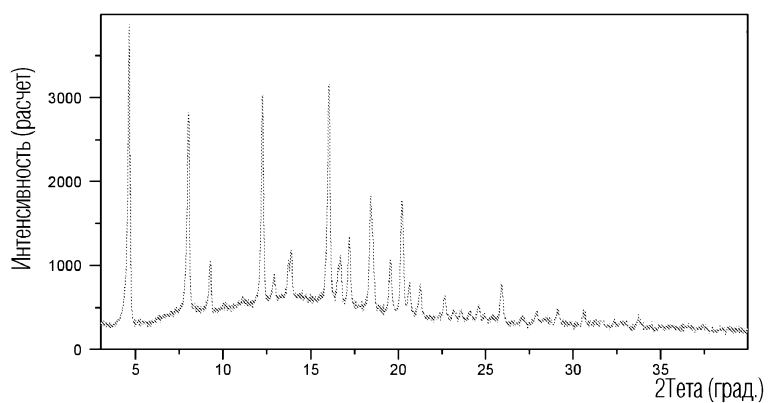
Фиг. 1D



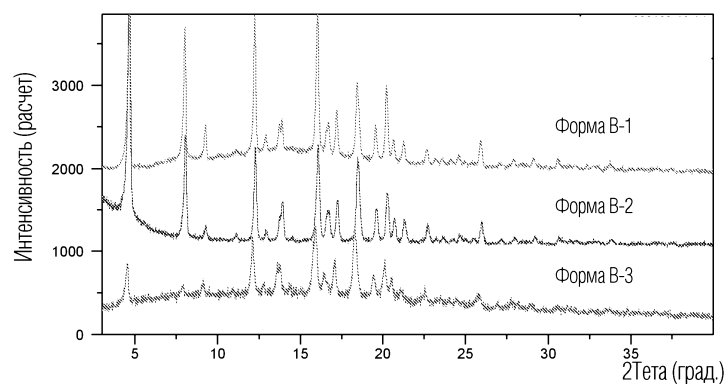
Фиг. 1Е



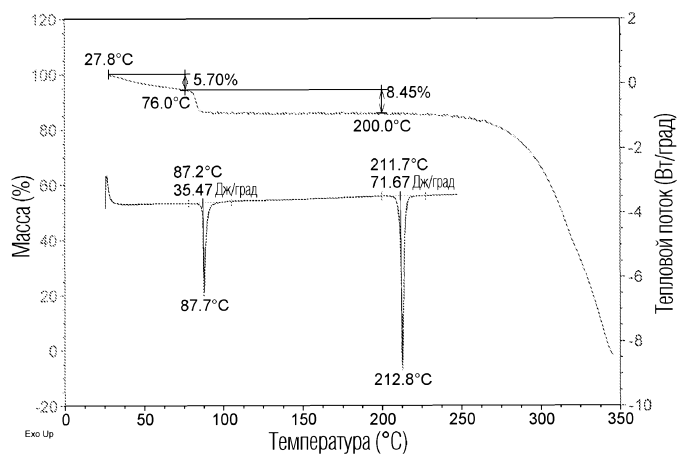
Фиг. 1F



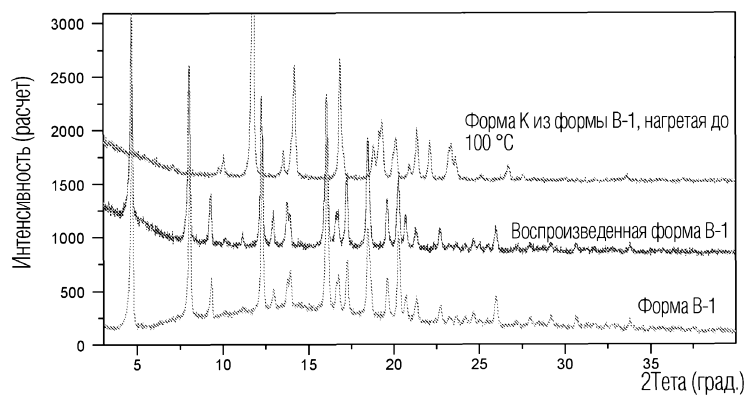
Фиг. 2А



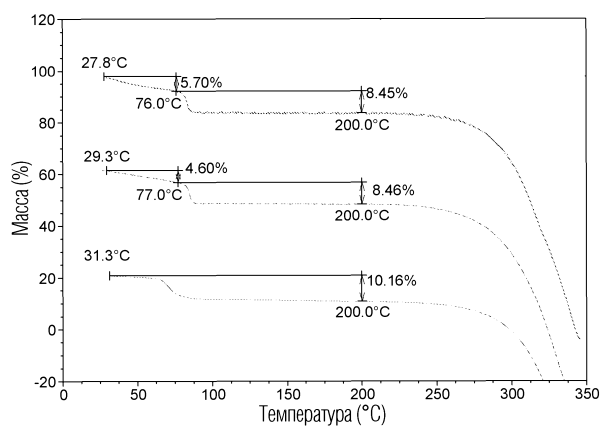
Фиг. 2В



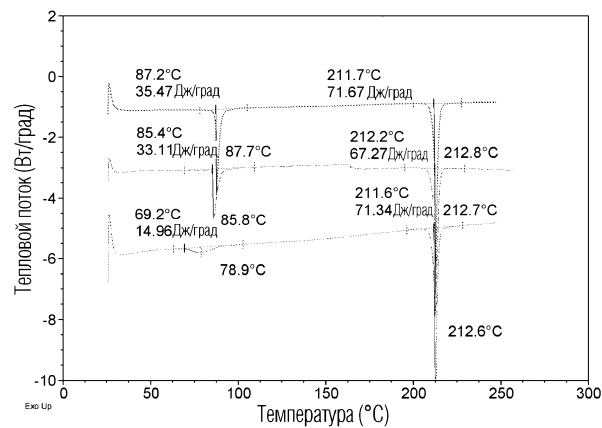
Фиг. 2С



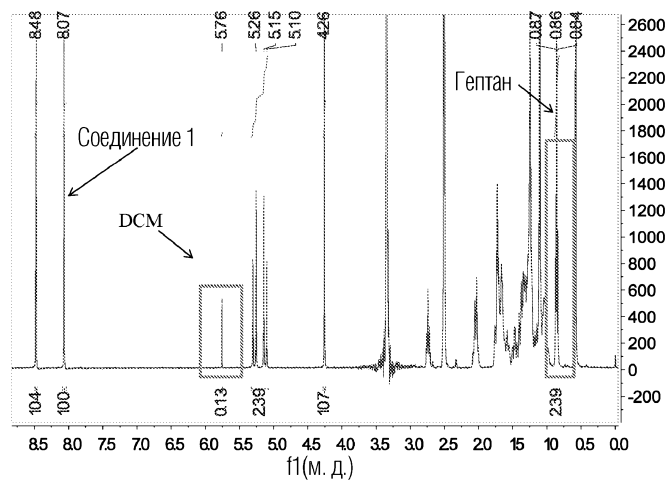
Фиг. 2D



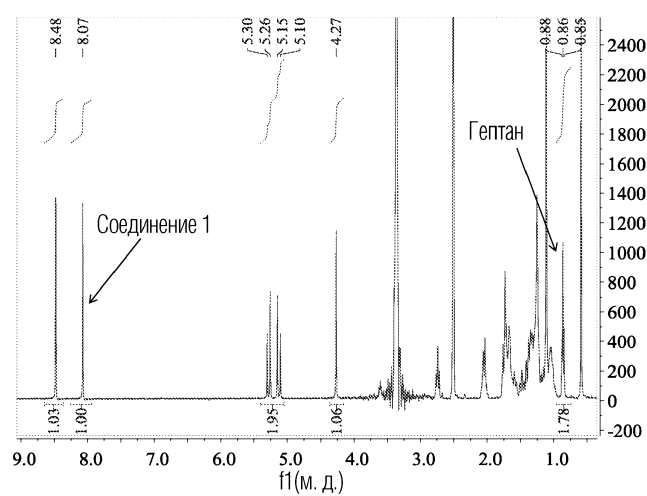
Фиг. 2Е



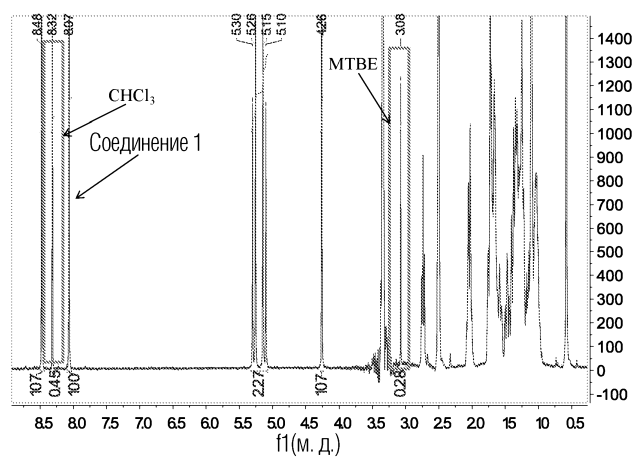
Фиг. 2F



Фиг. 2G

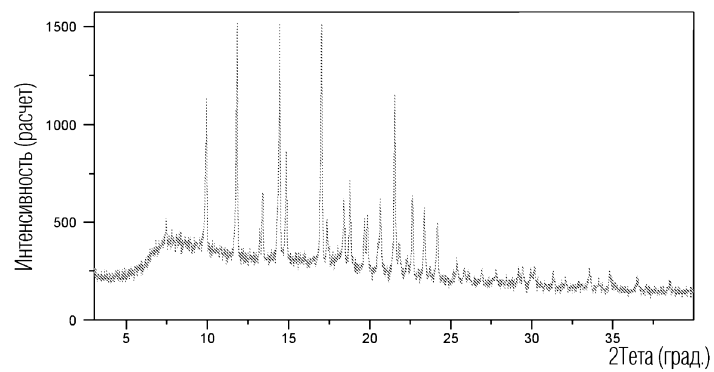


Фиг. 2H

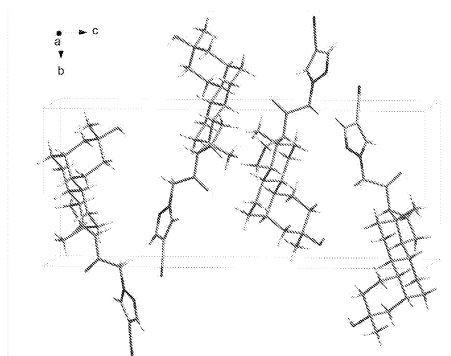


Фиг. 2I

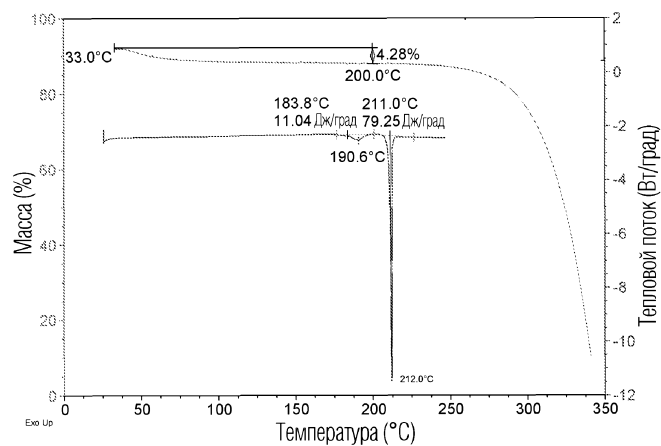
044239



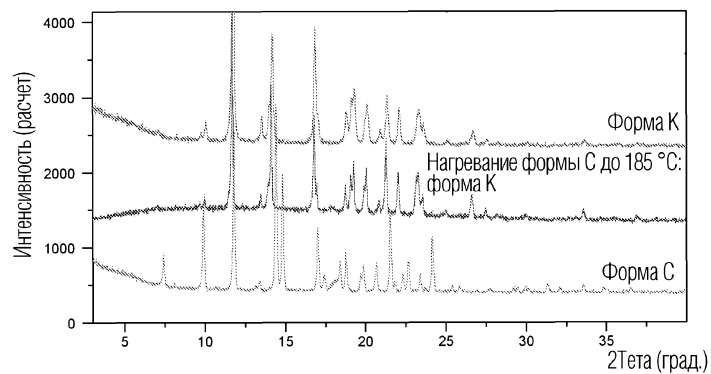
Фиг. 3А



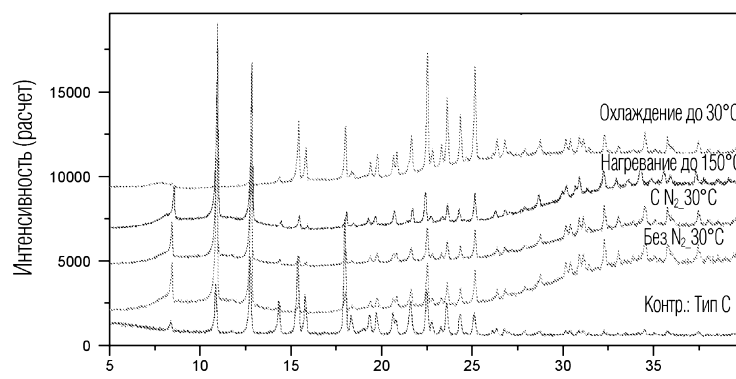
Фиг. 3В



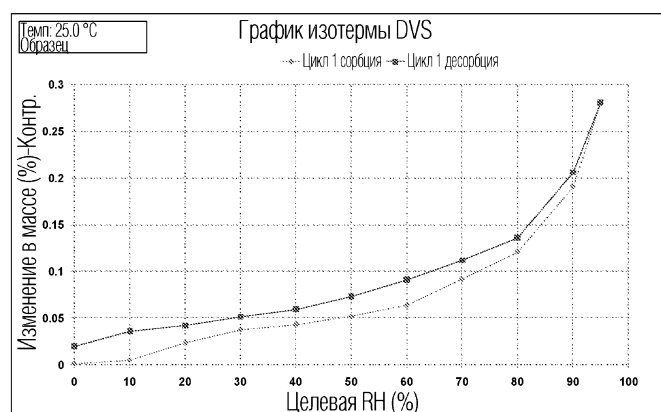
Фиг. 3С



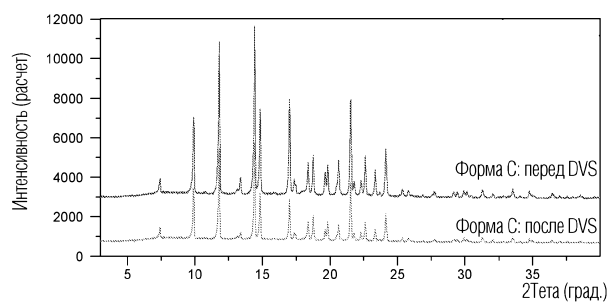
Фиг. 3Д



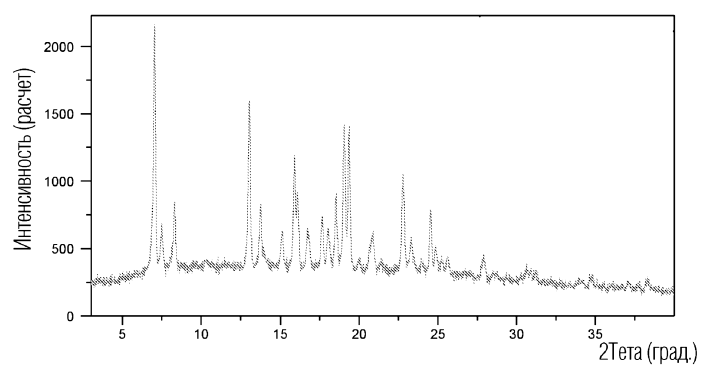
Фиг. 3Е



Фиг. 3F

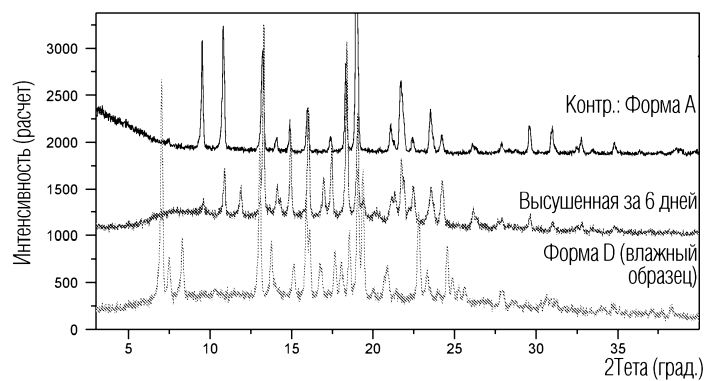


Фиг. 3G

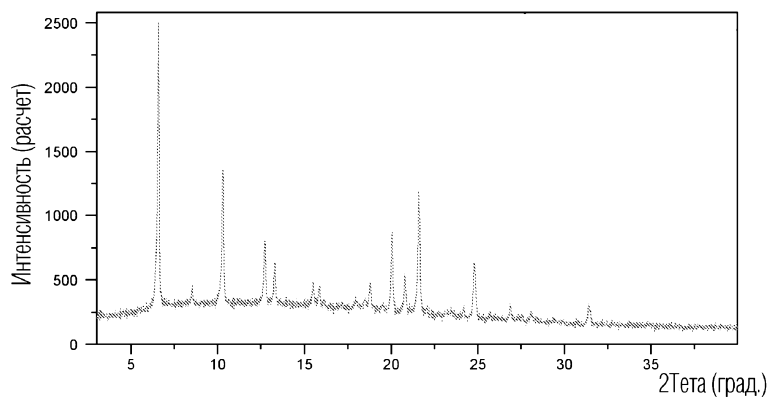


Фиг. 4А

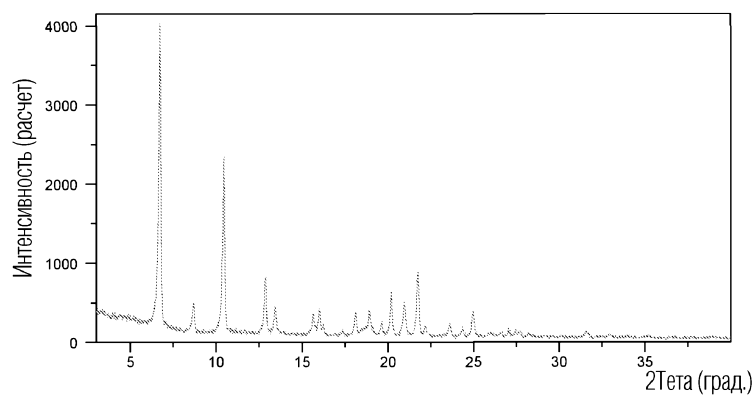
044239



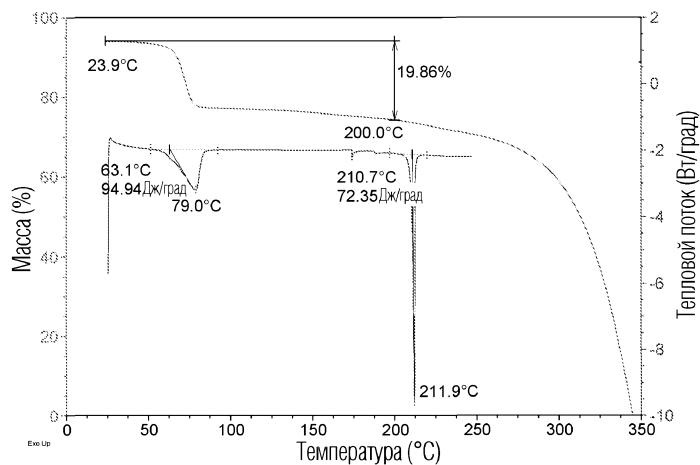
Фиг. 4В



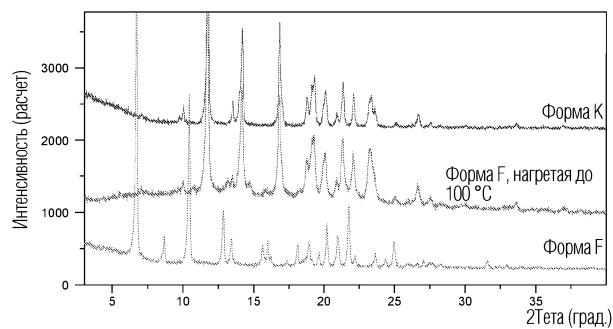
Фиг. 5



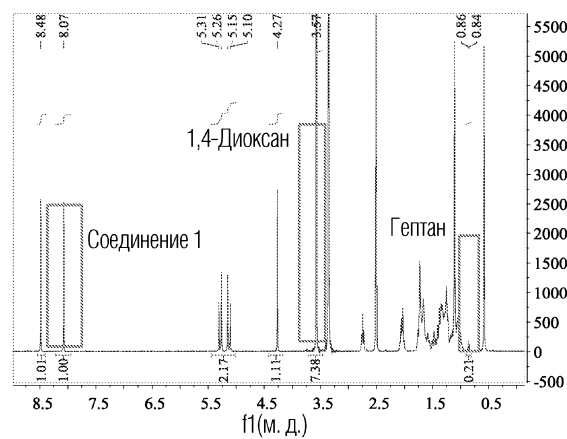
Фиг. 6А



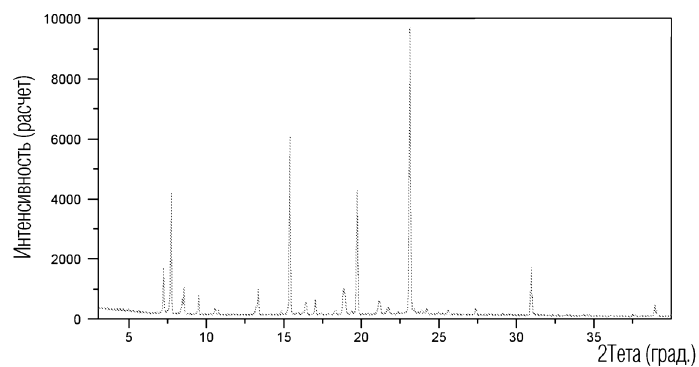
Фиг. 6В



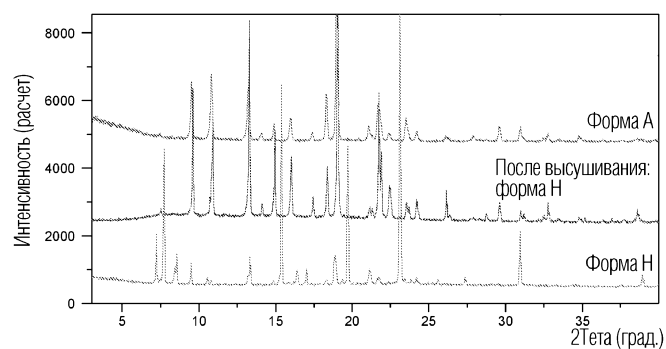
Фиг. 6С



Фиг. 6D

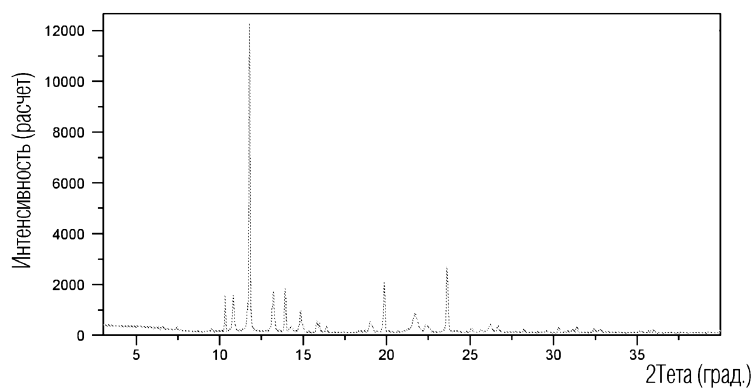


Фиг. 7А

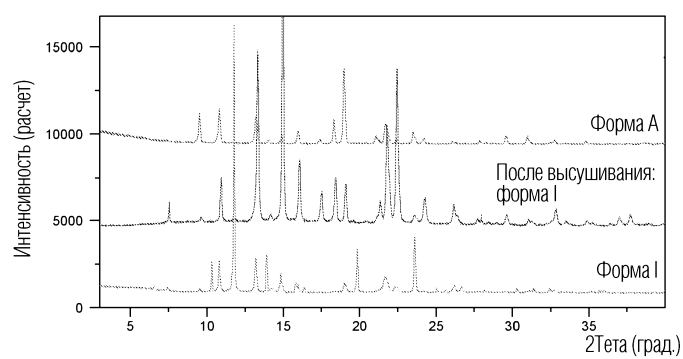


Фиг. 7В

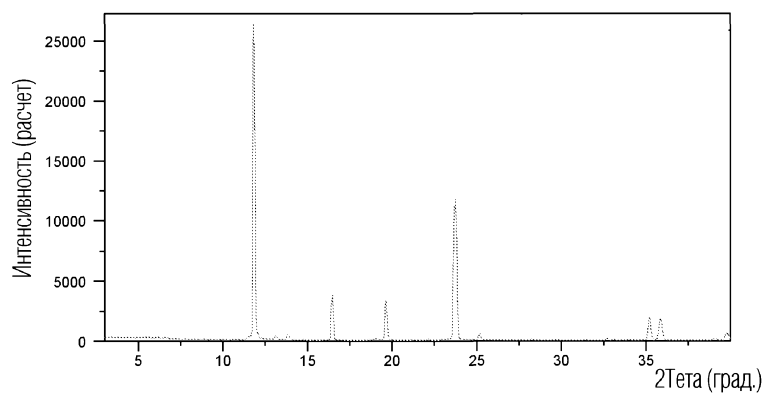
044239



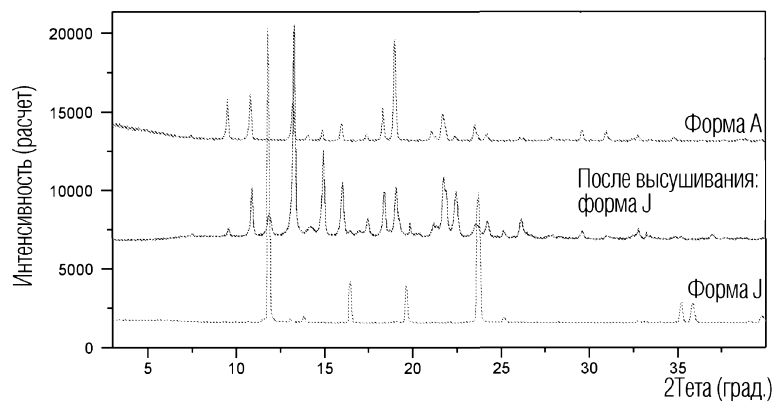
Фиг. 8А



Фиг. 8В

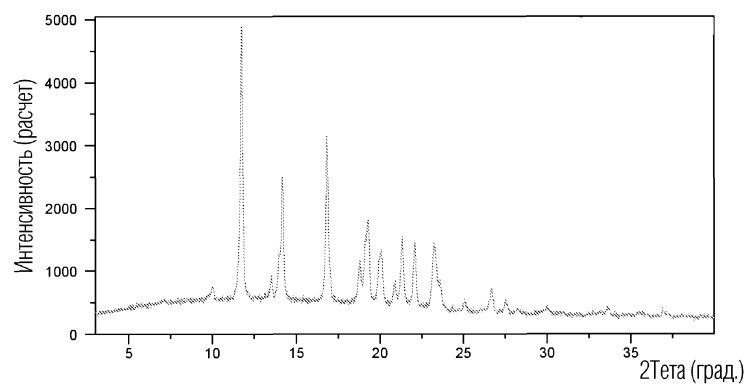


Фиг. 9А

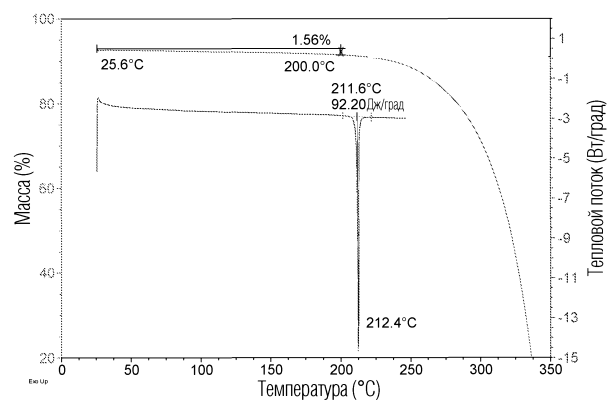


Фиг. 9В

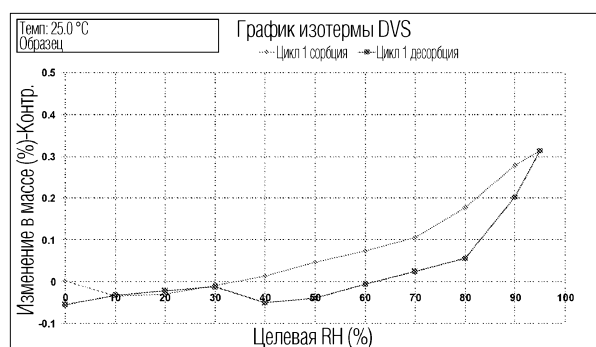
044239



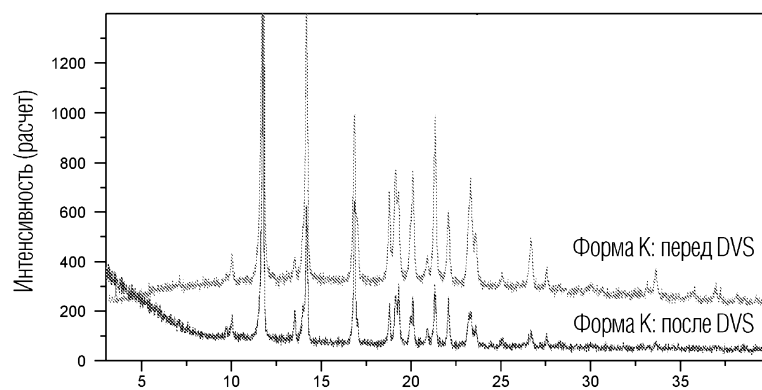
Фиг. 10А



Фиг. 10В

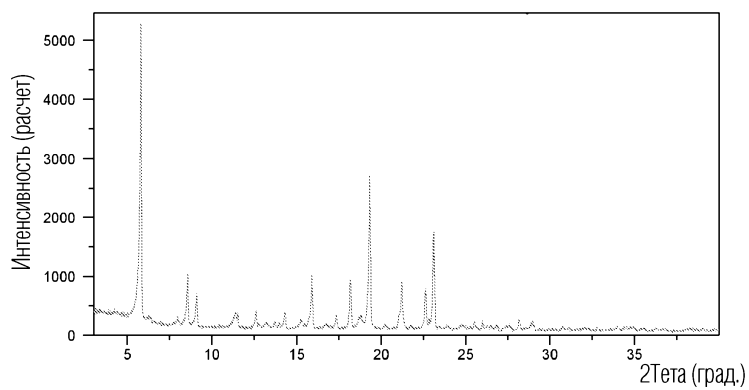


Фиг. 10С

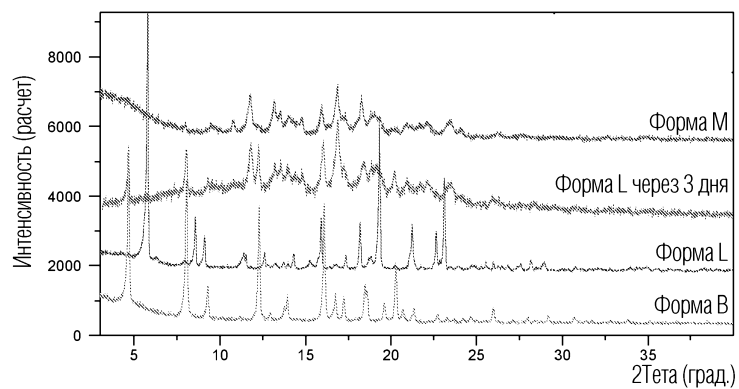


Фиг. 10D

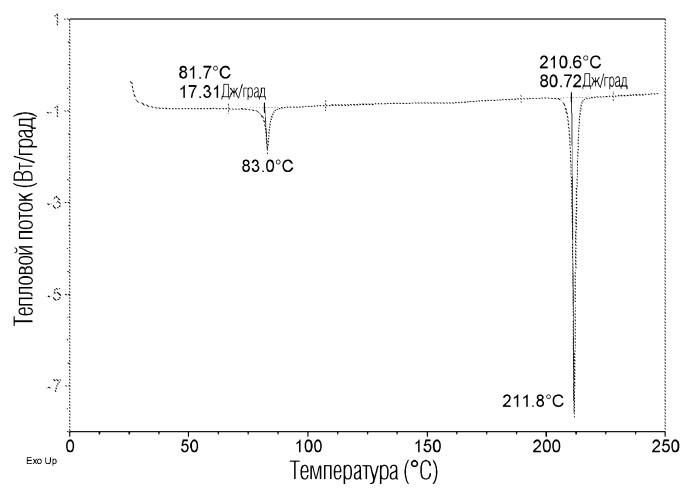
044239



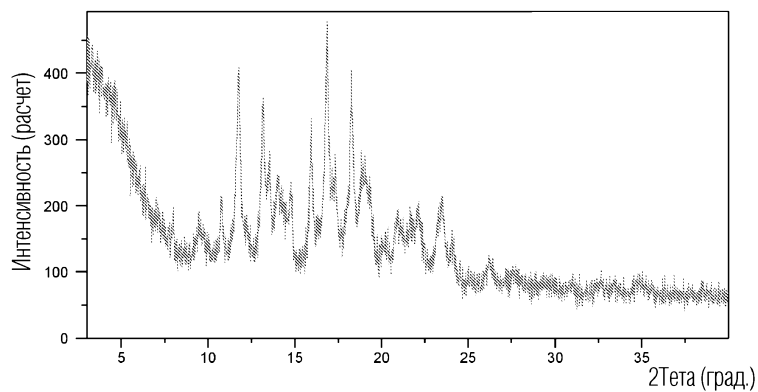
Фиг. 11А



Фиг. 11В

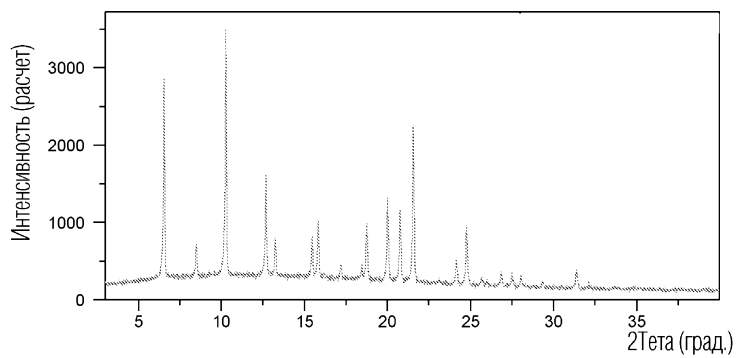


Фиг. 11С

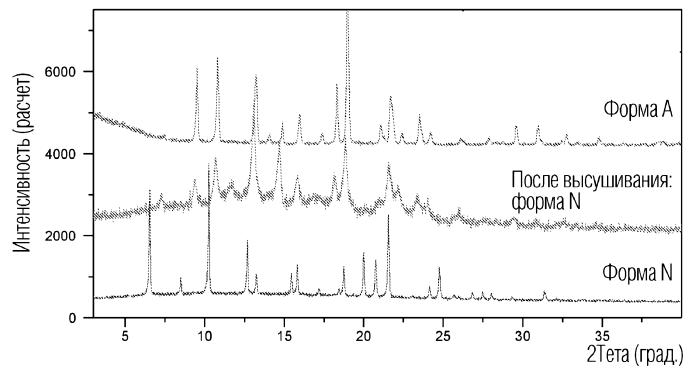


Фиг. 12

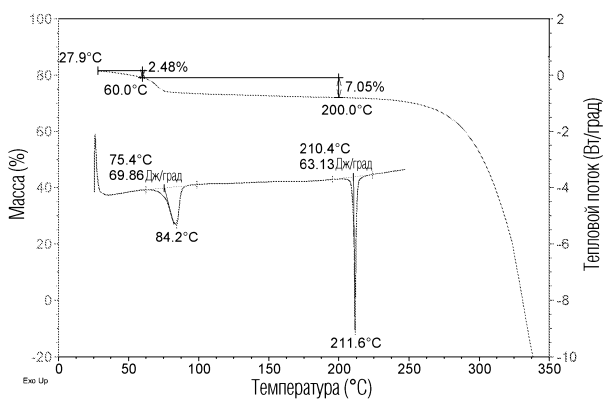
044239



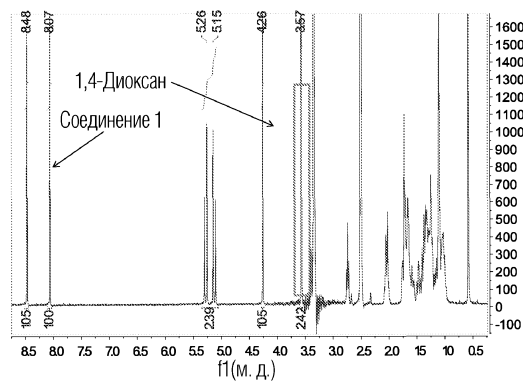
Фиг. 13А



Фиг. 13В

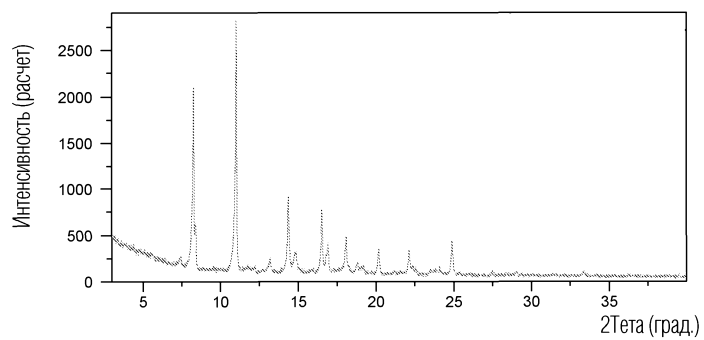


Фиг. 13С

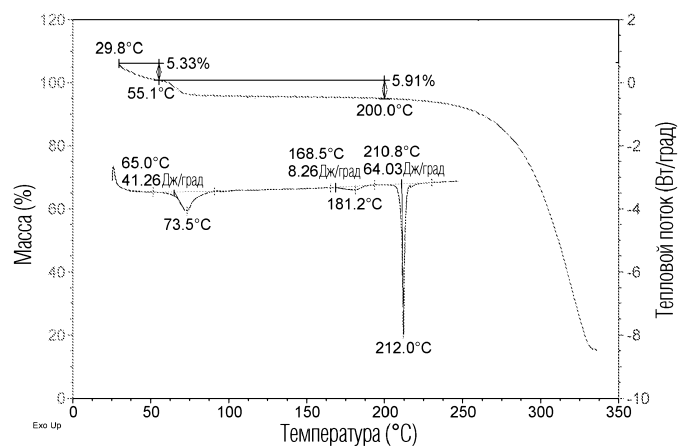


Фиг. 13D

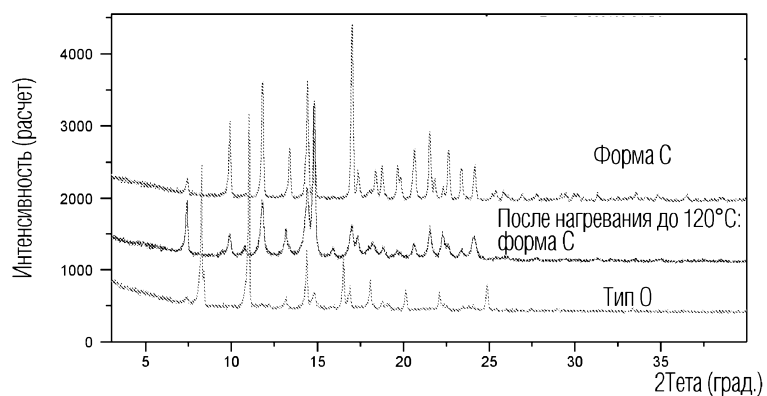
044239



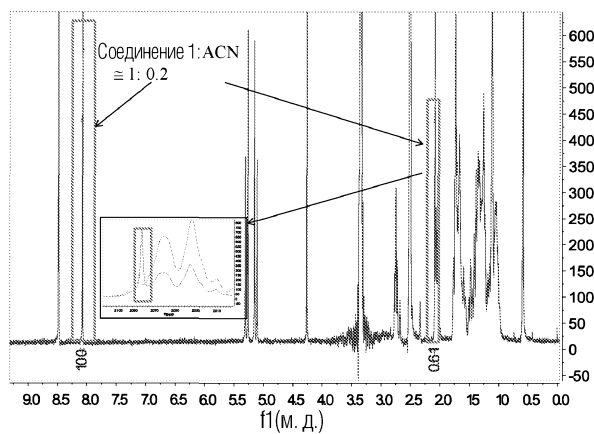
Фиг. 14А



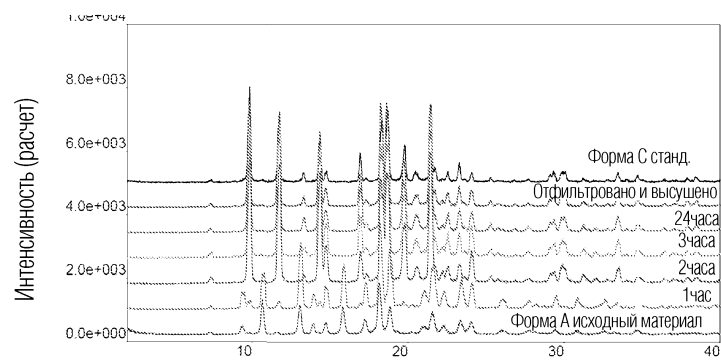
Фиг. 14В



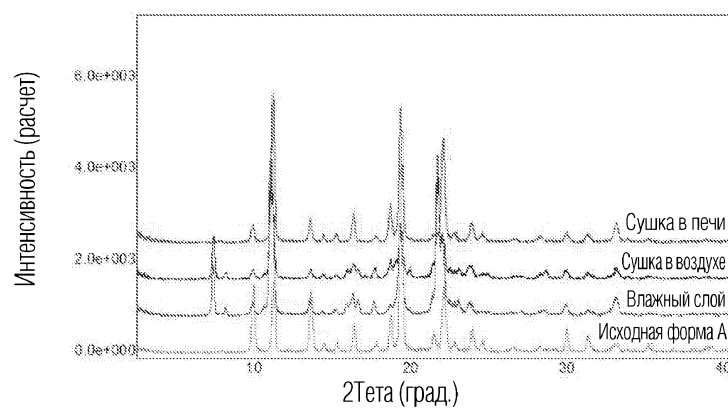
Фиг. 14С



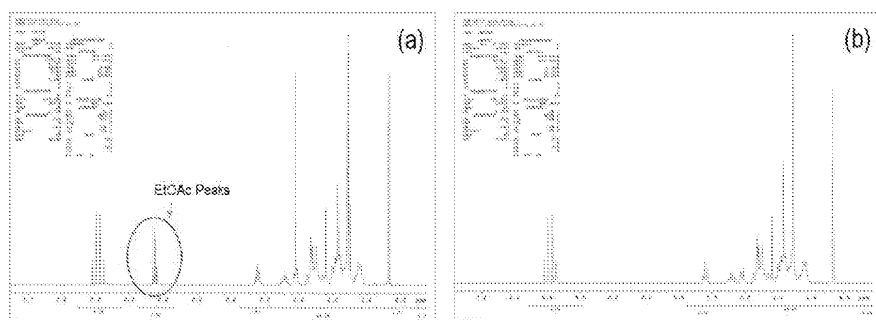
Фиг. 14D



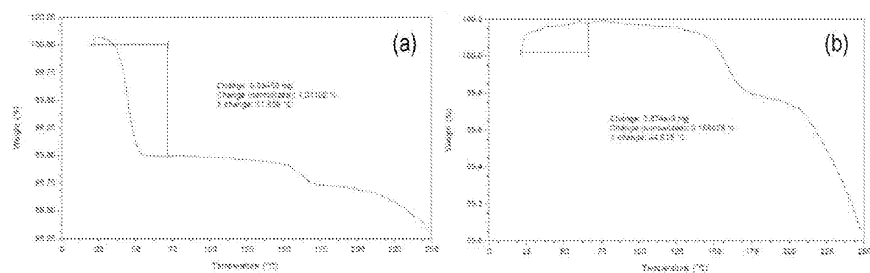
Фиг. 15



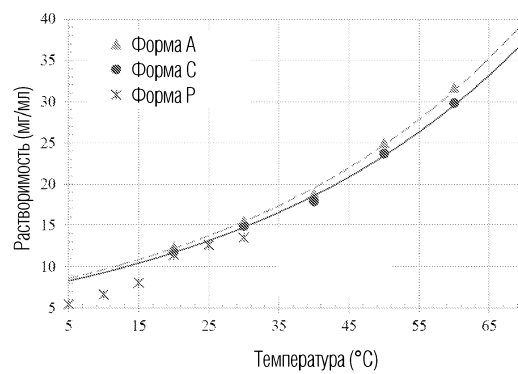
Фиг. 16



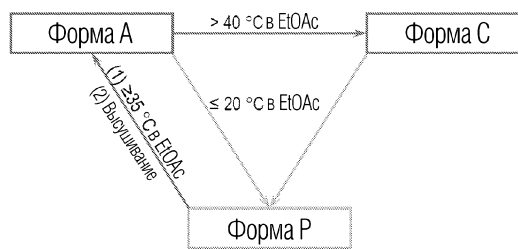
Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20

