

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044016**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/407* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

(21) Номер заявки
202290138

(22) Дата подачи заявки
2020.06.23

(54) **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ТРЕТ-БУТИЛ(S)-2-((2S,3R)-1-АМИНО-3-ГИДРОКСИ-1-ОКСОБУТАН-2-ИЛ)-1-ОКСО-2,5-ДИАЗАСПИРО[3.4]ОКТАН-5-КАРБОКСИЛАТА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **62/865,826**

(56) US-A1-20160368926
US-A1-20080108637
WO-A1-2017172565
WO-A1-2014120783
US-A1-20150336969

(32) **2019.06.24**

(33) **US**

(43) **2022.05.25**

(86) **PCT/US2020/039163**

(87) **WO 2020/263847 2020.12.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОРЕКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Юань Сяода, Фэн Шаосинь, Динх
Дэнни Т., Перролт Уилльям Р. (US)**

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

(57) **Формы в твердом состоянии трет-бутил(S)-2-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата, фармацевтические композиции, их получение и применения.**

044016

B1

044016
B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет и/или преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/865826, поданной 24 июня 2019, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте и служит основой для заявления о приоритете и/или преимуществе в настоящей заявке.

Область техники

Описанный в настоящем изобретения объект изобретения относится к формам в твердом состоянии, например, кристаллическим формам и аморфным формам, трет-бутил(S)-2-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата, их фармацевтическим композициям, способам их получения и применения.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Считается, что рецептор N-метил-D-аспартата (рецептор NMDA), играет важную роль в синаптической пластичности, которая лежит в основе многих высших когнитивных функций, таких как запоминание, сохранение в памяти и обучение, а также в определенных когнитивных путях и в восприятии боли. Рецептор NMDA, по-видимому, также участвует в широком спектре расстройств ЦНС. Таким образом, модуляторы рецепторов NMDA могут обеспечивать фармацевтические преимущества.

Трет-бутил-(S)-2-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксо-2,5-дiazаспиро[3,4]октан-5-карбоксилат раскрыт в US 9512134 (указанный патент включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме) в качестве модуляторов рецептора NMDA, которые могут быть применимы для лечения, например, депрессии. Сохраняется потребность в стабильных твердых формах соединения А, которые можно применять в фармацевтических композициях и их изготовлении.

Сущность настоящего изобретения

Предусмотрено, что следующие аспекты и их варианты осуществления, описанные и проиллюстрированные ниже, являются типичными и иллюстративными, не ограничивающими объем.

Согласно одному аспекту представлены твердые формы трет-бутил(S)-2-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата (в дальнейшем "соединение А"). Соединение А характеризуется структурой ниже



Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении раскрыта кристаллическая безводная форма соединения А, называемая как кристаллическая форма I соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении раскрыта кристаллическая дигидратная форма соединения А, называемая как кристаллическая форма II соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении раскрыта аморфная форма соединения А.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и твердую форму соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и кристаллическую форму I соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и кристаллическую форму II соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и аморфную форму соединения А.

В другом аспекте раскрыт способ лечения субъекта, который нуждается в одобренном лечении заболевания или расстройства, отвечающих на воздействие модуляции NMDA, таких как большое депрессивное расстройство, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, при этом фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый наполнитель и твердую форму соединения А.

В некоторых аспектах раскрыт способ лечения субъекта, который нуждается в одобренном лечении заболевания или расстройства, отвечающих на воздействие модуляции NMDA, таких как большое депрессивное расстройство, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, при этом фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый наполнитель и кристаллическую форму I соединения А.

В некоторых аспектах раскрыт способ лечения субъекта, который нуждается в одобренном лечении

заболевания или расстройства, отвечающих на воздействие модуляции NMDA, таких как большое депрессивное расстройство, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, при этом фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый наполнитель и кристаллическую форму II соединения А.

В некоторых аспектах раскрыт способ лечения субъекта, который нуждается в одобренном лечении заболевания или расстройства, отвечающих на воздействие модуляции NMDA, таких как большое депрессивное расстройство, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, при этом фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый наполнитель и аморфную форму соединения А.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении раскрыт способ получения твердой формы соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении раскрыт способ получения кристаллической формы I соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении раскрыт способ получения кристаллической формы II соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении раскрыт способ получения аморфной формы соединения А.

Некоторые неограничивающие иллюстративные варианты осуществления изложены ниже.

Иллюстративный вариант осуществления 1. Способ получения твердой кристаллической формы I соединения А



при этом способ предусматривает растворение соединения А в этилацетате и нагревание раствора; охлаждение раствора и добавление к раствору диизопропилового эфира.

Иллюстративный вариант осуществления 2. Способ по иллюстративному варианту осуществления 1, при котором раствор нагревали от около 65 до около 70°C.

Иллюстративный вариант осуществления 3. Способ по иллюстративному варианту осуществления 1, при котором раствор охлаждали до около 25°C.

Иллюстративный вариант осуществления 4. Способ по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-3, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А содержит пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3 и 12,8, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 5. Способ по иллюстративному варианту осуществления 4, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А дополнительно содержит один или более пиков (2θ), выбранных из тех, которые обладают около следующими значениями: 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3, 18,5 и 19,9, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 6. Способ по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-3, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А содержит пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8 и 13,7, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 7. Способ по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-3, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А содержит пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3 и 15,7, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 8. Способ по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-3, содержащий пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7 и 16,8, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 9. Способ по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-3, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А содержит пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8 и 17,3, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 10. Способ по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-3, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А содержит пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7,

16,8, 17,3 и 18,5, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 11. Способ по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-3, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А содержит 3, 4 или 5 пиков (2 θ), выбранных из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3, 18,5 и 19,9, в порошковых дифракционных рентгенограммах.

Иллюстративный вариант осуществления 12. Способ по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-3, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А обладает рентгенограммой XRPD, в основном подобной одной из рентгенограмм XRPD, показанных на фиг. 1.

Иллюстративный вариант осуществления 13. Способ по любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-12, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А обладает DSC с эндотермическими пиками при около 159°C.

Иллюстративный вариант осуществления 14. Твердая кристаллическая форма соединения А



где твердая кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму I соединения А.

Иллюстративный вариант осуществления 15. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 14, содержащая пики (2 θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3 и 12,8, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 16. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 15, дополнительно содержащая один или более пиков (2 θ), выбранных из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3, 18,5 и 19,9, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 17. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 14, содержащая пики (2 θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8 и 13,7, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 18. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 14, содержащая пики (2 θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3 и 15,7, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 19. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 14, содержащая пики (2 θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7 и 16,8, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 20. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 14, содержащая пики (2 θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8 и 17,3, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 21. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 14, содержащая пики (2 θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3 и 18,5, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 22. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 14, содержащая 3, 4 или 5 пиков (2 θ), выбранных из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3, 18,5 и 19,9, в порошковых дифракционных рентгенограммах.

Иллюстративный вариант осуществления 23. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 14, обладающая рентгенограммой XRPD, в основном подобной одной из рентгенограмм XRPD, показанных на фиг. 1.

Иллюстративный вариант осуществления 24. Твердая кристаллическая форма по любому из иллюстративных вариантов осуществления 14-23, обладающая DSC с эндотермическими пиками при около 159°C.

Иллюстративный вариант осуществления 25. Твердая композиция, содержащая твердую кристаллическую форму по любому из иллюстративных вариантов осуществления 14-24, где твердая композиция по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 60% или по меньшей мере на 50% по массе свободна от любых других твердых форм соединения А.

Иллюстративный вариант осуществления 26. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую

кристаллическую форму по любому из иллюстративных вариантов осуществления 14-24 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Иллюстративный вариант осуществления 27. Фармацевтическая композиция по иллюстративному варианту осуществления 26, где твердая кристаллическая форма составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50% по массе от общего количества трет-бутил(S)-2-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата в фармацевтической композиции.

Иллюстративный вариант осуществления 28. Твердая кристаллическая форма соединения А



Соединение А

где твердая кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму II соединения А.

Иллюстративный вариант осуществления 29. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 28, содержащая пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9 и 13,0, в порошковых дифракционных рентгенограммах.

Иллюстративный вариант осуществления 30. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 29, дополнительно содержащая один или более пиков (2θ), выбранных из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 13,7, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 21,3 и 23,3, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 31. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 28, содержащая пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0 и 13,7, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 32. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 28, содержащая пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5 и 16,0, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 33. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 28, содержащая пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5, 16,0, 20,0 и 20,4, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 34. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 28, содержащая пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4 и 21,3, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 35. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 28, содержащая пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 21,3 и 23,3, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 36. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 28, содержащая 3, 4 или 5 пиков (2θ), выбранных из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 21,3 и 23,3, в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 37. Твердая кристаллическая форма иллюстративного варианта осуществления 28, обладающая рентгенограммой XRPD, в основном подобной одной из двух рентгенограмм XRPD, показанных на фиг. 3.

Иллюстративный вариант осуществления 38. Твердая кристаллическая форма по любому из иллюстративных вариантов осуществления 28-37, обладающая DSC с эндотермическими пиками при около 82°C и при около 159°C.

Иллюстративный вариант осуществления 39. Твердая кристаллическая форма по любому из иллюстративных вариантов осуществления 28-38, обладающая TGA, которая показывает дегидратацию приблизительно при температуре выше 60°C, с потерей воды приблизительно 9,6% по массе.

Иллюстративный вариант осуществления 40. Твердая кристаллическая форма по любому из иллюстративных вариантов осуществления 28-39, обладающая DVS, что показывает около 11% изменения в массе при 0% RH и 25°C, и масса не теряет воду при или выше 20% RH.

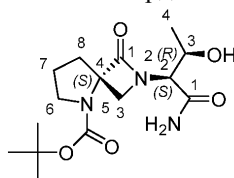
Иллюстративный вариант осуществления 41. Твердая композиция, содержащая твердую кристаллическую форму по любому из иллюстративных вариантов осуществления 28-40, где твердая композиция по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 80%,

по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 60% или по меньшей мере на 50%, по массе свободна от любых других твердых форм соединения А.

Иллюстративный вариант осуществления 42. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую кристаллическую форму по любому из иллюстративных вариантов осуществления 28-40 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Иллюстративный вариант осуществления 43. Фармацевтическая композиция по иллюстративному варианту осуществления 42, где твердая кристаллическая форма составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50% по массе от общего количества трет-бутил(S)-2-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата в фармацевтической композиции.

Иллюстративный вариант осуществления 44. Твердая аморфная форма соединения А



Соединение А

Иллюстративный вариант осуществления 45. Твердая аморфная форма иллюстративного варианта осуществления 44, содержащая аморфный галоген в порошковой дифракционной рентгенограмме.

Иллюстративный вариант осуществления 46. Твердая аморфная форма иллюстративного варианта осуществления 44, обладающая рентгенограммой XRPD, которая в основном подобна фиг. 7.

Иллюстративный вариант осуществления 47. Фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму по любому из иллюстративных вариантов осуществления 44-46 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Иллюстративный вариант осуществления 48. Фармацевтическая композиция по иллюстративному варианту осуществления 47, где аморфная форма составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50% по массе от общего количества трет-бутил(S)-2-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата в фармацевтической композиции.

Иллюстративный вариант осуществления 49. Способ лечения субъекта, который нуждается в одобренном лечении заболевания или расстройства, отвечающих на воздействие модуляции NMDA, при этом способ предусматривает введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из иллюстративных вариантов осуществления 26, 27, 42, 43, 47 и 46.

Иллюстративный вариант осуществления 50. Способ согласно иллюстративному варианту осуществления 49, при этом заболевание или расстройство выбрано из аутизма, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), шизофрении, психотического расстройства, психотического симптома, социальной изоляции, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), фобии, посттравматического стрессового синдрома, расстройства поведения, расстройства импульсивного контроля, расстройства, связанного со злоупотреблением психоактивными веществами, расстройства сна, расстройства памяти, расстройства обучения, недержания мочи, множественной системной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича, атаксии Фридриха, синдрома Дауна, синдрома ломкой X-хромосомы, туберозного склероза, оливопонтocerebellарной атрофии, детского церебрального паралича, медикаментозного неврита зрительного нерва, ишемической ретинопатии, диабетической ретинопатии, глаукомы, деменции, СПИД-деменции, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, спастичности, миоклонуса, мышечного спазма, синдрома Туретта, эпилепсии, ишемии головного мозга, инсульта, опухоли головного мозга, черепно-мозговой травмы, инфаркта миокарда, миелопатии, повреждения спинного мозга, периферической невропатии, острой невропатической боли и хронической невропатической боли.

Иллюстративный вариант осуществления 51. Способ согласно иллюстративному варианту осуществления 50, при этом расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами, выбрано из абстинентного синдрома, опиатной зависимости, никотиновой зависимости и алкогольной зависимости.

Иллюстративный вариант осуществления 52. Способ согласно иллюстративному варианту осуществления 50, при этом расстройство памяти выбрано из дефицита, потери и сниженной способности создавать новые воспоминания.

Иллюстративный вариант осуществления 53. Способ согласно иллюстративному варианту осуществления 49, при этом заболевание или расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство.

Иллюстративный вариант осуществления 54. Кристаллическая форма трет-бутил(S)-2-((2S,3R)-1-

амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата, характеризующегося ортотриметрической кристаллической системой, пространственной группой $P2_12_1$ и следующими параметрами элементарной ячейки: $a = 5,85088$ (9) Å, $b = 11,57133$ (12) Å и $c = 25,8340$ (3) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1749,02$ (4) Å³, $Z=4$.

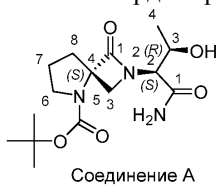
Иллюстративный вариант осуществления 55. Кристаллическая форма трет-бутил(S)-2-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата дигидрата, характеризующегося ортотриметрической кристаллической системой, пространственной группой $P2_12_1$ и следующими параметрами элементарной ячейки $a = 8,9035$ (2) Å, $b = 10,5404$ (2) Å и $c = 21,3018$ (5) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1999,10$ (8) Å³, $Z=4$.

Иллюстративный вариант осуществления 56. Твердая кристаллическая форма соединения А



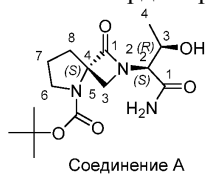
в основном как описано в настоящем описании.

Иллюстративный вариант осуществления 57. Твердая кристаллическая форма I соединения А



в основном как описано в настоящем описании.

Иллюстративный вариант осуществления 58. Твердая кристаллическая форма II соединения А



в основном как описано в настоящем описании.

Иллюстративный вариант осуществления 59. Твердая аморфная форма соединения А



в основном как описано в настоящем описании.

Дополнительные варианты осуществления каждого из аспектов будут очевидны из следующего описания, графических материалов, примеров и формулы изобретения. Как может быть понятно из приведенного выше и последующего описания, каждый и любой признак, описанный в настоящем изобретении, и каждая и любая комбинация двух или более таких признаков, включены в объем настоящего раскрытия, при условии, что признаки, включенные в такую комбинацию, не являются взаимно противоречивыми. Кроме того, любой признак или комбинация признаков могут быть конкретно исключены из любого варианта осуществления настоящего изобретения. Дополнительные аспекты и преимущества по настоящему изобретению изложены в следующем описании и формуле изобретения, особенно при рассмотрении в сочетании с сопутствующими примерами и графическим материалом.

Краткое описание графического материала

На фиг. 1 показана экспериментальная порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) кристаллической формы I соединения А и порошковая дифракционная рентгенограмма, рассчитанная из монокристаллической структуры кристаллической формы I соединения А.

На фиг. 2 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы I соединения А.

На фиг. 3 показана экспериментальная порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) кристаллической формы II соединения А и порошковая дифракционная рентгенограмма, рассчитанная из монокристаллической структуры кристаллической формы II соединения А.

На фиг. 4 показана кривая термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы II соединения А.

На фиг. 5 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы II соединения А.

На фиг. 6 показан профиль десорбции изотермы водяного пара (DVS) при 25°C кристаллической формы II соединения А.

На фиг. 7 показана экспериментальная порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) аморфной формы соединения А.

На фиг. 8 показано эллипсоидное изображение атомного замещения кристаллической формы I соединения А на основе монокристаллического рентгеноструктурного анализа.

На фиг. 9 показана диаграмма укладки кристаллической формы I соединения А, рассматриваемая вдоль оси а.

На фиг. 10 показано изображение конформации молекул кристаллической формы II соединения А на основе монокристаллического рентгеноструктурного анализа. Атомы водорода из изображения исключали, и были показаны только тяжелые атомы (С, N, O).

На фиг. 11 показана диаграмма укладки кристаллической формы II соединения А, рассматриваемая вдоль оси а.

Подробное описание настоящего изобретения

I. Определения

Различные аспекты далее будут описаны более подробно. Тем не менее, такие аспекты могут быть осуществлены во многих различных формах, и их не следует рассматривать как ограниченные варианты осуществления, изложенными в настоящем описании; скорее, такие варианты осуществления предусмотрены таким образом, что настоящее раскрытие будет основательным и полным и будет полностью передавать его объем специалистам настоящей области техники.

Используемый в настоящем описании термин "терапевтически эффективное количество" предполагает количество соединения, которого достаточно, чтобы показать пользу индивидууму или субъекту. Такое количество предотвращает, ослабляет, уменьшает или иным образом снижает степень тяжести симптома заболевания или расстройства, отвечающих на воздействие модуляции NMDA, таких как большое депрессивное расстройство.

Если предусмотрен диапазон значений, предполагается, что каждое промежуточное значение от верхнего до нижнего предела такого диапазона и любое другое заявленное или промежуточное значение в таком заявленном диапазоне охватывается в пределах настоящего раскрытия. Например, если указан диапазон от 1 до 8 мкм, предполагается, что 2, 3, 4, 5, 6 и 7 мкм также прямо раскрыты, а также диапазон значений, больше чем или равный 1 мкм, и диапазон значений, меньше чем или равный 8 мкм.

Формы единственного числа включают в себя ссылки на множественно число, если в контексте четко не оказано иное. Таким образом, например, ссылка на "вспомогательное вещество" включает в себя одно вспомогательное вещество, а также два или более одинаковых или разных вспомогательных веществ и т.п.

Предусмотрено, что термин "приблизительно", особенно при ссылке на заданное количество, охватывает отклонения плюс или минус 5, 10, 15 или 20%.

II. Формы в твердом состоянии соединения А

В настоящем изобретении описаны формы в твердом состоянии соединения А и способы их получения.

Формы в твердом состоянии могут быть кристаллическими (если молекулы твердой формы расположены в регулярно повторяющейся кристаллической решетке дальнего порядка, которая может быть описана элементарной ячейкой) или аморфными (если молекулы твердой формы не расположены каким-либо существенно регулярно повторяющимся способом). Кроме того и в особенности по отношению к кристаллическим формам, соединение А может присутствовать в кристаллической решетке как единственный компонент кристаллической решетки (например, соединение А существует как безводная форма или другая не сольватированная форма в кристаллическом твердом состоянии). Альтернативно, соединение А может присутствовать в кристаллической решетке наряду с другой молекулой (например, воды или молекулой другого растворителя), где другая молекула также образует часть кристаллической решетки, таким образом, что в целом она существует в постоянном соотношении по отношению к соединению А (например, для воды в качестве дигидрата соединения А). Более того, специалисту также будет известно, что кристаллические формы часто могут быть несовершенными, в которых могут быть некоторые вакансии в кристаллической решетке и/или там могут быть некоторые примеси (например, молекулы, отличные от молекул соединения А или стехиометрического растворителя) в некоторых частях кристаллической решетки. Тем не менее, даже в таких несовершенных формах форма все еще может быть описана как конкретная кристаллическая форма (например, кристаллическая форма I или кристаллическая форма II, как описано в настоящем изобретении).

Описанные в настоящем изобретении формы в твердом состоянии могут быть идентифицированы любым одним или более аналитическими способами твердого состояния. Например, кристаллическая форма I и/или кристаллическая форма II соединения А, описанная в настоящем изобретении, может характеризоваться любым одним или более из, например, рентгеновской дифракции (включая порошковую

рентгеновскую дифракцию), констант элементарной ячейки, полученных из монокристалла, дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении формы в твердом состоянии могут характеризоваться согласно порошковой рентгеновской дифракции (XRPD). Тем не менее, в настоящей области техники известно, что интенсивность и/или измеренные пики в рентгеновской порошковой дифрактограмме различных партий формы в твердом состоянии могут варьировать из-за, например, различных экспериментальных условий и/или предпочтительных ориентаций. И согласно точности прибора погрешность измерений значения 2θ составляет около $\pm 0,2^\circ$ 2θ . Но, несмотря на экспериментальные и машинные ошибки и принципы, такие как предпочтительная ориентация, специалист настоящей области техники может найти достаточно информации в данных XRPD, представленных в настоящем описании, для идентификации кристаллической формы I и кристаллической формы II без необходимости ссылаться на все представленные данные XRPD.

Соответственно, "значительное сходство" существует между одной рентгенограммой XRPD и другой рентгенограммой XRPD, где большинство пиков (например, более чем 80% пиков) в диапазоне от 0 до 40 2θ градусов одной XRPD может найти соответствующие пики в другой XRPD, даже если соответствующие относительные интенсивности пиков отличаются.

Если не отмечено иное, XRPD, как описано в настоящем изобретении, получали с применением Си К альфа-излучения при 1,54А (λ), 40 кВ и 15 мА.

А. Кристаллическая форма I соединения А

В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма I соединения А и способы ее получения.

Кристаллическая форма I соединения А представляется в безводной форме соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, содержит пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3 и 12,8, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, дополнительно содержит один или более пиков (2θ), выбранных из тех, которые обладают около следующими значениями: 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3, 18,5 и 19,9, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ).

Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8 и 13,7, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3 и 15,7, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7 и 16,8, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8 и 17,3, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3 и 18,5, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, может содержать 3, 4 или 5 пиков (2θ), выбранных из тех, которые обладают около следующими значениями: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3, 18,5 и 19,9, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ).

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I, как описано в настоящем изобретении, может обладать XRPD, в основном подобной одной из XRPD, показанных на фиг. 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I соединения А может характеризоваться термограммой DSC. Например, в настоящем изобретении представлен вариант осуществления кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, обладающей термограммой DSC, в основном подобной той, что показана на фиг. 2. Например, также представлен вариант осуществления кристаллической формы I, как описано в настоящем изобретении, что обладает DSC с эндотермическими пиками при около 159°C , например, около $159,21^\circ\text{C}$.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I может присутствовать в твердой композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления твердая композиция может быть почти полностью составлена из соединения А, хотя она может содержать некоторые дополнительные компоненты (например, твердая композиция, полученная в результате синтеза и/или очистки соединения

А, при которых композиция может содержать некоторый остаточный растворитель). В такой твердой композиции твердое соединение А может присутствовать почти полностью как кристаллическая форма I или оно может присутствовать как смесь кристаллической формы I с кристаллической формой II и/или аморфной твердой формой соединения А. Существование и присутствие кристаллической формы I в твердой композиции может быть установлено при помощи XRPD, показывая характеристические 2θ пики для кристаллической формы I, описанной в настоящем изобретении, а также других методик для характеристики, описанных в настоящем изобретении и/или идентифицируемых специалистом настоящей области техники после прочтения настоящего описания.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая композиция может содержать кристаллическую форму I и в основном не содержать кристаллическую форму II и/или аморфную форму соединения А. Например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму I, может быть по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 80% по массе свободной от кристаллической формы II и/или аморфной формы соединения А. Кроме того, например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму I, может быть по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 60% по массе свободной от кристаллической формы II и/или аморфной формы соединения А. Еще дополнительно, например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму I, может быть по меньшей мере более чем на 50% по массе свободной от кристаллической формы II и/или аморфной формы соединения А. Количество кристаллической формы I по отношению к кристаллической форме II и/или аморфной форме соединения А может быть установлено способами, идентифицируемыми специалистом настоящей области техники, такими как, например, рентгеновская порошковая дифрактометрия, раман-спектроскопия, ядерный магнитный резонанс твердого тела, дифференциальная сканирующая калориметрия и динамическая сорбция паров.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая композиция, содержащая кристаллическую форму I, может быть в основном свободной от любых других твердых форм (кристаллических или аморфных) соединения А. Например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму I, может быть по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 80% по массе свободной от любых других твердых форм соединения А. Кроме того, например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму I, может быть по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 60% по массе свободной от любых других твердых форм соединения А. Еще дополнительно, например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму I, может быть по меньшей мере более, чем на 50% по массе свободной от любых других твердых форм соединения А. Количество кристаллической формы I по отношению к другим формам соединения А может быть установлено способами, идентифицируемыми специалистом настоящей области техники, такими как, например, рентгеновская порошковая дифрактометрия, раман-спектроскопия, ядерный магнитный резонанс твердого тела, дифференциальная сканирующая калориметрия и динамическая сорбция паров.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I соединения А характеризуется кристаллической формой с ортоприметрической кристаллической системой, пространственной группой $P2_12_12_1$ и следующими размерами элементарной ячейки: $a = 5,85088$ (9) Å, $b = 11,57133$ (12) Å и $c = 25,8340$ (3) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1749,02$ (4) Å³, $Z=4$.

Также представлен способ получения кристаллической формы I соединения А, предусматривающий растворение соединения А в первом растворителе (например, этилацетате) и нагревание раствора (например, до около 65-70°C); охлаждение раствора (например, до около 25°C); и добавление второго растворителя (например, диизопропилового эфира) к раствору. Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает фильтрацию и сушку собранного твердого вещества.

Также представлен способ получения кристаллической формы I соединения А, предусматривающий нагревание кристаллической формы II соединения А для дегидратации. Согласно некоторым вариантам осуществления нагревание проводили при около 80°C.

В. Кристаллическая форма II соединения А

В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма II соединения А.

Кристаллическая форма II соединения А представляется в безводной форме соединения А.

Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, содержит пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9 и 13,0, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, дополнительно содержит один или более пиков (2θ), выбранных из тех, которые обладают около следующими значениями: 13,7, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 21,3 и 23,3, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ).

Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0 и 13,7, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы II, как описано в настоящем

изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5 и 16,0, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5, 16,0, 20,0 и 20,4, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают примерно следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4 и 21,3, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, может содержать пики (2θ), выбранные из тех, которые обладают около следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 21,3 и 23,3, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ). Согласно некоторым вариантам осуществления XRPD кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, может содержать 3, 4 или 5 пиков (2θ), выбранных из тех, которые обладают около следующими значениями: 9,4, 10,8, 11,9, 13,0, 13,7, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 21,3 и 23,3, каждый из углов дифракции составляет $\pm 0,2^\circ$ (2θ).

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II, как описано в настоящем изобретении, может обладать XRPD, в основном подобной одной из двух XRPD, показанных на фиг. 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II соединения A может характеризоваться термогравиметрическим анализом (TGA). Например, в настоящем изобретении представлен вариант осуществления кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, обладающей TGA, что показывает дегидратацию кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, приблизительно при температуре выше 60°C , с потерей воды приблизительно 9,5% по массе. См., например, фиг. 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II соединения A может характеризоваться термограммой DSC. Кристаллическая форма II, как описано в настоящем изобретении, обладает термограммой DSC, показывающей дегидратацию формы II при около 82°C с последующим плавлением при около 159°C . Например, представлен вариант осуществления кристаллической формы II, как описано в настоящем изобретении, обладающей термограммой DSC, в основном подобной показанной на фиг. 5. После дегидратации, такая форма превращается в кристаллическую форму I, которая плавится при около 159°C , например, при около $159,56^\circ\text{C}$.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II соединения A может характеризоваться DVS (динамической сорбцией паров), которая показывает, что кристаллическая форма II теряет около 11% воды при 0% относительной влажности (RH) и не теряет воду при или выше 20% RH.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II может присутствовать в твердой композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления твердая композиция может быть почти полностью составлена из соединения A, хотя она может содержать некоторые дополнительные компоненты (например, твердая композиция, полученная в результате превращения композиции, содержащей кристаллическую форму I, в композицию, содержащую форму II, в которой начальная композиция, содержащая кристаллическую форму I, содержит некоторые примеси, такие как остаточный растворитель). В такой твердой композиции твердое соединение A может присутствовать почти полностью как кристаллическая форма II или оно может присутствовать как смесь кристаллической формы II с кристаллической формой I и/или аморфной твердой формой соединения A. Существование и присутствие кристаллической формы II в твердой композиции может быть установлено при помощи XRPD, показывая характеристические 2θ пики для кристаллической формы I, описанной в настоящем изобретении, а также других методик для характеристики, описанных в настоящем изобретении и/или идентифицируемых специалистом настоящей области техники после прочтения настоящего описания.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая композиция может содержать кристаллическую форму II и быть в основном свободной от кристаллической формы I и/или аморфной формы соединения A. Например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму II, может быть по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 80% по массе свободной от кристаллической формы I и/или аморфной формы соединения A. Кроме того, например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму II, может быть по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 60% по массе свободной от кристаллической формы I и/или аморфной формы соединения A. Еще дополнительно, например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму II, может быть по меньшей мере более, чем на 50% по массе свободной от кристаллической формы I и/или аморфной формы соединения A. Количество кристаллической формы II по отношению к кристаллической форме I и/или аморфной форме соединения A может быть установлено способами, идентифицируемыми специалистом настоящей области техники, такими как, например, рентгеновская порошковая дифрактометрия, раман-спектроскопия, ядерный магнитный резонанс твердого тела, дифференциальная сканирующая калориметрия и динамическая сорбция паров.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая композиция, содержащая кристаллическую

форму II, может быть в основном свободной от любых других твердых форм (кристаллических или аморфных) соединения A. Например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму II, может быть по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 80% по массе свободной от любых других твердых форм соединения A. Кроме того, например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму II, может быть по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 60% по массе свободной от любых других твердых форм соединения A. Еще дополнительно, например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму II, может быть по меньшей мере более, чем на 50% по массе свободной от любых других твердых форм соединения A. Количество кристаллической формы II по отношению к другим формам соединения A может быть установлено способами, идентифицируемыми специалистом настоящей области техники, такими как, например, рентгеновская порошковая дифрактометрия, раман-спектроскопия, ядерный магнитный резонанс твердого тела, дифференциальная сканирующая калориметрия и динамическая сорбция паров.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II соединения A характеризуется кристаллической формой с ортотриметрической кристаллической системой, пространственной группой $P2_12_12_1$ и следующими размерами элементарной ячейки: $a = 8,9035 (2) \text{ \AA}$, $b = 10,5404 (2) \text{ \AA}$ и $c = 21,3018 (5) \text{ \AA}$, $V = 1999,10 (8) \text{ \AA}^3$.

Также представлен способ получения кристаллической формы II соединения A, предусматривающий смешивание, такое как переводение во взвесь кристаллической формы I соединения A в воде в течение некоторого количества времени (например, около 4 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает фильтрацию и сушку твердого вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления количество переведенного во взвесь соединения A в воде варьирует от 0,1 до 1,0 г на миллилитр воды. Согласно другим вариантам осуществления количество переведенного во взвесь соединения A в воде варьирует от 0,1 до 5,0 г на миллилитр воды.

C. Аморфная форма соединения A

Также представлена аморфная форма соединения A и способы ее получения.

Согласно некоторым вариантам осуществления аморфная форма, как описано в настоящем изобретении, может обладать XRPD, в основном подобной той, что показана на фиг. 7.

Согласно некоторым вариантам осуществления аморфная форма соединения A может присутствовать в твердой композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления твердая композиция может быть почти полностью составлена из соединения A, хотя она может содержать некоторые дополнительные компоненты (например, твердая композиция, полученная в результате сушки распылением раствора соединения A в растворителе, который может содержать некоторый остаточный растворитель). В такой твердой композиции твердое соединение A может присутствовать почти полностью как аморфная форма соединения A или оно может присутствовать как смесь аморфной формы соединения A с кристаллической формой I и/или кристаллической формой II соединения A. Существование и присутствие аморфной формы соединения A в твердой композиции может быть установлено при помощи XRPD, что видно на фиг. 7 (т.е., где нет указания кристалличности), а также других методик для характеристики, описанных в настоящем изобретении и/или идентифицируемых специалистом настоящей области техники после прочтения настоящего описания.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая композиция может содержать аморфную форму соединения A и в основном не содержать кристаллическую форму I и/или кристаллическую форму II соединения A. Например, твердая композиция, содержащая аморфную форму соединения A, может быть по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 80% по массе свободной от кристаллической формы I и/или кристаллической формы II соединения A. Кроме того, например, твердая композиция, содержащая аморфную форму соединения A, может быть по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 60% по массе свободной от кристаллической формы I и/или кристаллической формы II соединения A. Еще дополнительно, например, твердая композиция, содержащая аморфную форму соединения A, может быть по меньшей мере более чем на 50% по массе свободной от кристаллической формы I и/или кристаллической формы II соединения A. Количество аморфной формы по отношению к кристаллической форме I и/или кристаллической форме II соединения A может быть установлено способами, идентифицируемыми специалистом настоящей области техники, такими как, например, рентгеновская порошковая дифрактометрия, раман-спектроскопия, ядерный магнитный резонанс твердого тела, дифференциальная сканирующая калориметрия и динамическая сорбция паров.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая композиция, содержащая кристаллическую форму I, может быть в основном свободной от любых других не аморфных твердых форм (например, кристаллических твердых форм) соединения A. Например, твердая композиция, содержащая кристаллическую форму I, может быть по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 80% по массе свободной от любых других не аморфных твердых форм соединения A. Кроме того, например, твердая композиция, содержащая аморфную форму соединения A, может быть по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 60% по массе свободной от любых других не аморфных твердых форм соединения A. Еще дополнительно, например, твердая композиция, содер-

жащая аморфную форму соединения А, может быть по меньшей мере более чем на 50% по массе свободной от любых других не аморфных твердых форм соединения А. Количество аморфной формы по отношению к другим формам соединения А может быть установлено способами, идентифицируемыми специалистом настоящей области техники, такими как, например, рентгеновская порошковая дифрактометрия, раман-спектроскопия, ядерный магнитный резонанс твердого тела, дифференциальная сканирующая калориметрия и динамическая сорбция паров.

Также представлен способ получения аморфной формы соединения А, предусматривающий сушку раствора соединения А в растворителе. Согласно некоторым вариантам осуществления растворителем является ацетон. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение соединения А к ацетону (г/мл) находится в пределах диапазона 0,05-0,2. Согласно некоторым вариантам осуществления сушку проводили в виде сушки распылением.

III. Фармацевтические композиции и их применения

Представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I соединения А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I соединения А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50% по массе общего количества соединения А в фармацевтической композиции.

Представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму II соединения А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II соединения А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50% по массе общего количества соединения А в фармацевтической композиции.

Представлена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно некоторым вариантам осуществления аморфная форма соединения А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50%, по массе общего количества соединения А в фармацевтической композиции.

Иллюстративные вспомогательные вещества должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не быть вредными для здоровья пациента. Вспомогательное вещество может быть твердым или жидким, или тем, и другим, и может быть составлено с соединением А, таким как кристаллическая форма I, кристаллическая форма II и/или аморфная форма, описанные в настоящем изобретении, в виде разовой дозы, например, в виде таблетки или капсулы, что может быть получена из 0,05% - 95% по массе соединения А, как описано в настоящем изобретении. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены известными фармацевтическими способами, такими, которые включают в себя смешивание ингредиентов с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Согласно некоторым вариантам осуществления иллюстративные вспомогательные вещества будут включать в себя без ограничения: микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, цитрат натрия, карбонат кальция, дикальция фосфат, глицин, разрыхлители, такие как крахмал, сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, композит силикатов и полиэтиленгликоля с высокой молекулярной массой, грануляционные связующие (такие как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и аравийская камедь) и смазывающие вещества (такие как сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, глицерин и тальк).

Также предусмотрен способ лечения субъекта, который нуждается в одобренном лечении заболевания или расстройства, отвечающих на воздействие модуляции NMDA, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, при этом фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый наполнитель и твердую форму соединения А, выбранную из кристаллической формы I, кристаллической формы II и аморфной формы соединения А, как раскрыто в данном документе. Заболевание или расстройство может представлять собой психическое заболевание или расстройство, заболевание или расстройство нервной системы или нейродегенеративное заболевание или расстройство.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство выбрано из аутизма, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), шизофрении, психотического расстройства, психотического симптома, социальной изоляции, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), фобии, посттравматического стрессового синдрома, расстройства поведения, расстройства импульсивного контроля, расстройства, связанного со злоупотреблением психоактивными веществами (например, абстинентного синдрома, опиатной зависимости, никотиновой зависимости и алкогольной зависимости), расстройства сна, расстройства памяти (например, дефицита, потери или сниженной способности создавать новые воспоминания), расстройства обучения, недержания мочи, множественной системной атрофии, прогрессирующего надъ-

ядерного паралича, атаксии Фридриха, синдрома Дауна, синдрома ломкой X-хромосомы, туберозного склероза, оливопонтocerebellарной атрофии, детского церебрального паралича, медикаментозного неврита зрительного нерва, ишемической ретинопатии, диабетической ретинопатии, глаукомы, деменции, СПИД-деменции, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, спастичности, миоклонуса, мышечного спазма, синдрома Туретта, эпилепсии, ишемии головного мозга, инсульта, опухоли головного мозга, черепно-мозговой травмы, инфаркта миокарда, миелопатии, повреждения спинного мозга, периферической невропатии, острой невропатической боли и хронической невропатической боли.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство.

IV. Примеры

Следующие примеры являются иллюстративными по природе и никаким образом не предназначены для ограничения.

Если не отмечено иное, порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением Rigaku MiniFlex 600, оборудованного детектором D/tex, помещением образца на держатель образца с нулевым фоном, с излучением, образованным из Cu K α источника при 15 мА и 40 кВ, и прибор работал в 2 θ диапазоне 3–45° с шагом сканирования 0,02° и скоростью сканирования при 2°/мин.

DSC: термограммы DSC получали с применением TA приборов DSC

Q2000. Приблизительно 1-2 мг образца взвешивали в алюминиевом тигле Tzero и герметически закупоривали герметичной крышкой Tzero. Для образцов кристаллической формы II крышка была с проколотым отверстием.

DSC: образец сканировали от 20 до 180°C при 10°C/мин.

TGA: приблизительно 5-10 мг образца нагревали от комнатной температуры до 250°C при 10°C/мин.

DVS: следующий способ использовали для анализа десорбции водяного пара с применением DVS Advantage (системы измерения поверхности).

Температура: 25°C

RH программа: 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 35, 30, 20, 10, 0%.

Dm/dt (%/мин.): 0,0005

Минимальное время установления равновесия: 120 мин

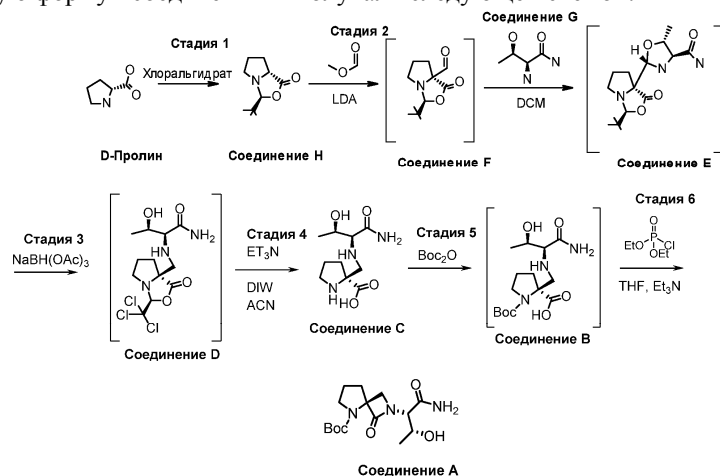
Максимальное время установления равновесия: 2000 мин

Монокристаллический анализ кристаллической формы I соединения A проводили на дифрактометре Rigaku SuperNova, один микрофокусный источник Cu K α ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$), с гибридным пиксельным матричным детектором Pilatus 200 K при 300 K. Уточнения проводили с применением ShelXL.

Монокристаллический анализ кристаллической формы II соединения A проводили на с применением Cu K α излучения ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) на дифрактометре Bruker AXS D8 Quest CMOS, оборудованном четырехкратным каппа-гонометром, рентгенооптической системой, состоящей из многослойной структуры с переменным по длине периодом с микроисточником I- μ -S, площадным детектором Photon2 CMOS и низкотемпературным устройством Oxford Cryosystems при 150 K.

Пример 1. Получение формы I соединения A

Кристаллическую форму I соединения A получали следующей схемой:



Стадия 1. Синтез соединения H

Продутый азотом реактор заполняли ацетонитрилом, D-пролином (69,0 мг), молекулярными ситами и хлоральгидратом (106 кг). Смесь нагревали при 50°C в течение 5,3 ч. Протонный ЯМР показывал полное превращение. Реакционную смесь фильтровали через влажный целитный слой с ацетонитрилом и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали до общего объема 100 л в вакууме при менее чем 45°C. Добавляли N-бутанол (140 л) и смесь концентрировали в вакууме при менее чем 45°C в течение 3,5

ч, до тех пор, пока не будет наблюдаться дальнейший дистиллят. Смесь поддерживали при 20°C всю ночь, затем охлаждали до 0-5°C и перемешивали. Осадок собирали фильтрацией под давлением, затем промывали н-бутанолом. Полученное твердое вещество сушили в вакууме при 45°C с получением соединения Н (108,7 кг, 74,2% выход).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,1-1,4 (m, 1H), 1,4-1,7 (m, 1H), 1,7-2,0 (m, 1H), 2,1-2,5 (m, 1H), 3,2-3,4 (m, 1H), 3,5-3,8 (m, 1H), 4,1-4,4 (m, 1H), 5,8 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M-H+2H₂O)⁻ 277,94.

Стадия 2. Синтез соединения F

Продуктый азотом реактор заполняли толуолом, МТБЕ и соединением Н (1 экв.). Полученный раствор охлаждали до от -55 до -45°C. Раствор диизопропиламида лития (LDA) в THF/н-гептане/этилбензоле (26,8%, 1,1 экв.) добавляли в течение 1,3 ч при от -50 до -44°C. Полученный раствор перемешивали при -45 ± 5°C в течение 37 мин, затем охлаждали от до -75 до -65°C. Раствор метилформиата (2 экв.) в МТБЕ добавляли в течение 45 мин при менее чем -60°C, затем промывали МТБЕ. Смесь перемешивали в течение 44 мин при от -70 до -60°C. Второй реактор промывали азотом и заполняли деионизированной водой и моногидратом лимонной кислоты. Полученный раствор охлаждали от до 0 до 5°C и содержимое первого реактора добавляли в течение 53 мин при менее чем 10°C и промывали МТБЕ. Смесь нагревали до 11°C и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали МТБЕ, затем отбрасывали. Основной органический слой, затем промывку МТБЕ промывали раствором хлорида натрия (57%) в воде (1,8 об.). Объединенные органические вещества концентрировали в вакууме при менее чем 50°C. Добавляли толуол (2×) и смесь концентрировали после каждого добавления, пока общий объем не стал 47 л. Смесь охлаждали до 35°C и разбавляли метиленхлоридом с получением соединения F в виде неочищенного раствора с выходом 65,1%. Кристаллизацией образца неочищенного соединения F из МТБЕ/гексанов получали аналитический образец: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,7-1,8 (m, 1H), 1,8-1,9 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 5,9 (s, 1H), 9,5 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 272,0.

Стадия 3. Синтез соединения D

Продуктый азотом реактор заполняли раствором неочищенного соединения F, метиленхлоридом и соединением G (1,2 экв.). Полученную суспензию нагревали до 30-35°C в течение 6 ч, затем перемешивали всю ночь при 20-25°C с соединением E. Аналитический образец соединения E выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент метиленхлорид/этилацетат) с последующей кристаллизацией из этилацетата/гексанов.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,2 (d, 3H, J=8 Гц), 1,8-1,9 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,7 (d, 2H, J=15 Гц), 5,5 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,5 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 372,0.

Смесь неочищенного соединения E охлаждали до 20°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,0 экв.) в течение 1,5 ч при 20-29°C, затем смесь перемешивали 5 ч при 30-35°C. Воду добавляли при 15-20°C в течение 49 мин с выделением газа. Среду перемешивали, затем фазы разделяли. Водный слой экстрагировали дважды метиленхлоридом (2×). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Экстракты метиленхлорида анализировали методом HPLC как содержащие чистое соединение D с выходом 78,9%. Аналитический образец соединения D кристаллизировали из толуола/гексана и воды.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,1 (d, 3H, J=8 Гц), 1,8-1,9 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 4,7 (d, 2H, J=6 Гц), 5,6 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 374,1.

Стадия 4. Синтез соединения C

Неочищенный раствор соединения D концентрировали в вакууме при менее чем 45°C до общего объема 110 л. Добавляли ацетонитрил и смесь концентрировали до общего объема 110 л. Добавляли ацетонитрил, воду и триэтиламин (6 экв.) и смесь нагревали до 45°C, затем перемешивали. Смесь концентрировали в вакууме при менее чем 50°C до общего объема менее чем 110 л. Добавляли ацетонитрил, затем изопропанол. Смесь охлаждали до 15-20°C, МТБЕ добавляли в течение 1 ч при 15-20°C и полученную взвесь перемешивали при 15-20°C, а продукт собирали фильтрацией. Неочищенные твердые вещества переводили во взвесь в метаноле и перемешивали при 60-65°C, затем суспензию медленно охлаждали до 20-25°C. Продукт собирали фильтрацией и промывали метанолом, а твердые вещества сушили в вакууме при 50°C с получением соединения C с выходом 72,4%.

¹H-ЯМР (MeOH-d₄) δ 1,23 (3H, d, J=6,4 Гц); 1,9-2,1 (m, 3H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,9 (d, 1H, J=13 Гц), 3,0 (d, 1H, J=6 Гц), 3,1 (d, 1H, J=13 Гц), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,8 (пентет, 1H, J=6 Гц). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 246,2.

Стадия 5. Синтез соединения B

В продуктый азотом реактор загружали последовательно ацетон, воду и соединение C (1 экв.). Триэтиламин (6 экв.) добавляли к среде за 20 мин при менее чем около 30°C и промывали ацетоном. Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (1,3 экв.) добавляли к смеси при менее чем 30°C и промывали ацетоном (13 л). Смесь перемешивали при 20-30°C. К смеси добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (0,5 экв.) в аце-

тоне. Добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (0,5 экв.) в ацетоне. Смесь концентрировали при атмосферном давлении до общего объема 65 л. Ацетон, затем THF добавляли, и смесь концентрировали до общего объема 65 л. Полученную суспензию охлаждали до 0-5°C, затем осадок собирали фильтрацией и промывали THF и сушили в вакууме при 45°C с получением соединения В с выходом 90,5%. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,1 (d, 3H, J=6 Гц), 1,3 (s, 5H), 1,4 (s, 4H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 1H), 2,5-3,1 (m, 3H), 3,2-3,5 (m, 3H), 3,6-3,7 (m, 1H), 7,2 (d, 1H, J=16 Гц), 7,4, (d, 1H, J=16 Гц). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 346,3.

Стадия 6: Синтез соединения А

В продутый азотом реактор загружали THF и соединение В (1 экв.).

Добавляли триэтиламин (1,8 экв.) при 20-25°C и промывали THF. Раствор диэтилхлорфосфата (1,8 экв.) в THF добавляли при 20-33°C. После перемешивания при 25-33°C добавляли раствор хлорида натрия в воде при 25-30°C и фазы разделяли. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества концентрировали в вакууме при менее чем 60°C до общего объема 65-70 л. Этилацетат добавляли и смесь концентрировали до общего объема 65-70 л. Этилацетат, а затем раствор хлорида натрия в воде (60 л) добавляли к смеси. Затем добавляли фосфорную кислоту для регулирования значения рН до 2,0. Смесь перемешивали при 20-25°C, фазы разделяли и водную отбрасывали. Органический слой промывали смесью хлорида натрия и водным аммиаком, а промывку снова экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества смешивали с активированным углем и перемешивали всю ночь, затем фильтровали через влажный целитный слой с этилацетатом и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме при менее чем 60°C до общего объема 100 л. Добавляли этилацетат и смесь концентрировали до 100 л после каждого добавления. Добавляли этилацетат и смесь охлаждали до 20-25°C. Смесь нагревали до 45-55°C и остаточные твердые вещества удаляли фильтрацией, промывали этилацетатом и отбрасывали.

Стадия 7. Кристаллизация кристаллической формы I соединения А

Фильтрат концентрировали в вакууме при менее чем 60°C до общего объема 105 л. Смесь нагревали до 65-70°C, затем охлаждали до 25°C. Добавляли диизопропиловый эфир и смесь перемешивали при 20-25°C. Осадок собирали фильтрацией и промывали диизопропиловым эфиром, затем сушили при 50°C с получением соединения А в виде белого кристаллического порошка с выходом 67,2%.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,1 (m, 3H), 1,3 (s, 4H), 1,4 (s, 5H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,0-2,3 (m, 2H), 3,1-3,5 (m, 3H), 3,5-4,0 (m, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,1-7,6 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 350,2.

XRPD, взятая на образце соединения А, полученного выше, в основном была такой же, что и на фиг. 1 (верхняя часть), что означает кристаллическую форму I соединения А.

Порошковая дифракционная рентгенограмма, рассчитанная из монокристаллической структуры кристаллической формы I соединения А, показана на фиг. 1.

Эллипсоидное изображение атомного замещения и диаграмма укладки кристаллической формы I соединения А на основе монокристаллического рентгеноструктурного анализа показаны на фиг. 8-9. Кристаллическая форма I соединения А представляет собой ортотриметрическую кристаллическую систему, пространственную группу P2₁2₁2₁ и следующие размеры элементарной ячейки: a = 5,85088 (9) Å, b = 11,57133 (12) Å и c = 25,8340 (3) Å, α = β = γ = 90°, V = 1749,02 (4) Å³, Z=4. Для Z=4 и молекулярной массы по формуле 327,38 г/моль рассчитанная плотность составляет 1,243 г/см³.

Компьютерные программы, используемые для монокристаллического анализа и рассчитанных XRPD, включают в себя ShelXL, CrysAlisPro, Olex2, ShelXT и Mercury.

Пример 2. Получение формы II соединения А

В одном эксперименте около 200 мг кристаллической формы I соединения А из примера 1 взвешивали в сцинтилляционном сосуде объемом 4 мл, и в сосуд добавляли 1 мл воды Milli-Q. Сосуд вращали непрерывно при комнатной температуре в течение 12 суток. Остаточный продукт фильтровали в вакууме и сушили на воздухе при комнатной температуре в течение 2 суток (около 22°C и 60% RH). Высушенное твердое вещество измельчали ступкой и пестиком, а затем снимали XRPD, которая показана на фиг. 3, верхняя часть.

Твердое вещество также подвергали измерению DVS и наблюдали потерю около 11% воды при 0% RH. График DVS показан на фиг. 6, на котором показано, что кристаллическая форма II соединения А не теряет воду при или выше 20% RH.

В другом эксперименте около 2 г кристаллической формы I соединения А из примера 1 взвешивали в сцинтилляционном сосуде объемом 20 мл и в сосуд добавляли 4 мл воды Milli-Q. Полученную суспензию перемешивали шпателем и оставляли при комнатной температуре в течение одних суток. Затем остаточный продукт фильтровали в вакууме и сушили в вакуумной печи при комнатной температуре в течение около 20 ч. XRPD снимали после сушки, и форма II была подтверждена, поскольку она была в основном такой же, как и на фиг. 3, верхняя часть. DSC снимали после сушки, что показано на фиг. 5, и была показана возможная дегидратация при около 82°C с последующим плавлением при около 159°C. TGA, что снимали после сушки, как показано на фиг. 4, показывала 9,6% потери массы, что соответствует дигидрату. Высушенный образец затем обезвоживали в тигле TGA при 80°C (диапазон от комнатной

температуры до 80°C при 10°C/мин, а затем с одинаковой температурой в течение 2 мин). XRPD и DSC проводили на обезвоженном образце, при помощи которых подтверждали, что образец главным образом являлся кристаллической формой I с остаточным аморфным содержимым и с очень небольшим количеством кристаллической формы II.

Дифракционная рентгенограмма, рассчитанная из монокристаллической структуры кристаллической формы II соединения А, показана на фиг. 3, нижняя часть.

Изображение молекулярной конформации и диаграмма укладки кристаллической формы II соединения А на основе монокристаллического рентгеноструктурного анализа показаны на фиг. 10-11. Кристаллическая форма II соединения А представляет собой ортопримитивную кристаллическую систему, пространственную группу $P2_12_12_1$ и следующие параметры элементарной ячейки: $a = 8,9035 (2) \text{ \AA}$, $b = 10,5404 (2) \text{ \AA}$, $c = 21,3018 (5) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1999,10 (8) \text{ \AA}^3$, $Z=4$. Для $Z=4$ и молекулярной массы по формуле 363,41 рассчитанная плотность составляет $1,207 \text{ г/см}^3$.

Компьютерные программы, используемые для монокристаллического анализа и рассчитанных XRPD, включают в себя Apex3 v2017,3-0 (Bruker, 2017), SAINTV8.38A (Bruker, 2016), SHELXS97 (Sheldrick, 2008), SHELXL2018/3 (Sheldrick, 2015, 2018), SHELXL Rev937 (Hübschle et al., 2011).

Пример 3. Получение аморфной формы соединения А

Один грамм кристаллической формы I соединения А растворяли в 10 мл ацетона. Распылительную сушилку Büchi mini spray dryer B-290 использовали для сухого распыления веществ. Температура на входе составляла 65°C, а температура на выходе составляла 44°C. Высушенные распылением вещества взвешивали как 0,44 г (44% выход) и анализировали с применением XRPD. XRPD показана на фиг. 7.

Пример 4. Превращение между кристаллической формой I и кристаллической формой II

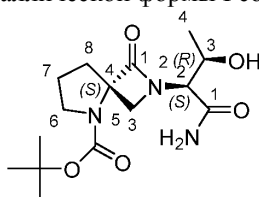
Конкурентная суспензия в смесях воды и изопропанола означает, что граница раздела фаз между кристаллической формой I и кристаллической формой II находится между водной активностью 0,66-0,78 при 25°C. При водной активности выше 0,78, кристаллическая форма II является устойчивой формой, тогда как при водной активности ниже 0,66 кристаллическая форма I является устойчивой формой.

По всему настоящему описанию ссылки делали на такие публикации, как заявки на патент США и иностранные заявки на патент, статьи из журналов, главы книги и другое. Все такие публикации прямо включены при помощи ссылки во всей своей полноте, включая дополнительные/вспомогательные разделы информации, опубликованные с соответствующими ссылками для всех целей, если не отмечено иное.

Тогда как множество иллюстративных аспектов и вариантов осуществления обсуждалось выше, специалистам настоящей области техники будут понятны их определенные модификации, преобразования, добавки и подкомбинации. Таким образом, предполагается, что следующая прилагаемая формула изобретения и введенная далее формула изобретения интерпретируются как включающие в себя все такие модификации, преобразования, добавки и подкомбинации, которые находятся в пределах их истинной сущности и объема.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения твердой кристаллической формы I соединения А



при этом способ предусматривает
растворение соединения А в этилацетате и нагревание раствора;
охлаждение раствора и
добавление к раствору диизопропилового эфира.

2. Способ по п.1, при котором раствор нагревают от около 65 до около 70°C.

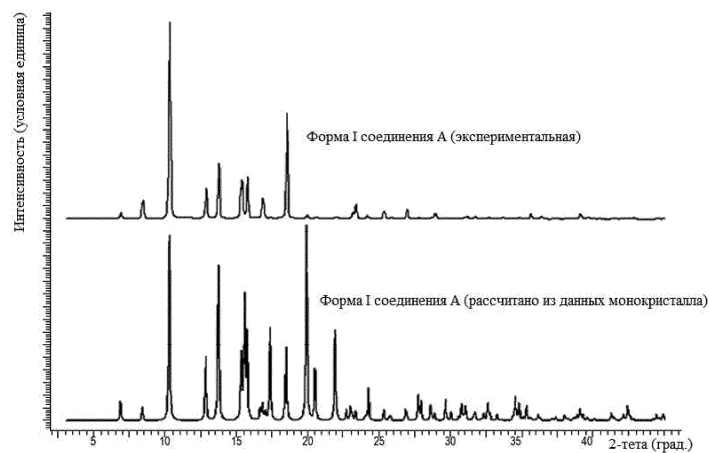
3. Способ по п.1, при котором раствор охлаждают до около 25°C.

4. Способ по любому из пп.1-3, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А содержит один или более пиков (2θ), выбранных из следующих значений: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3, 18,5 и 19,9, причем каждый из дифракционных значений составляет $\pm 0,2^\circ (2\theta)$.

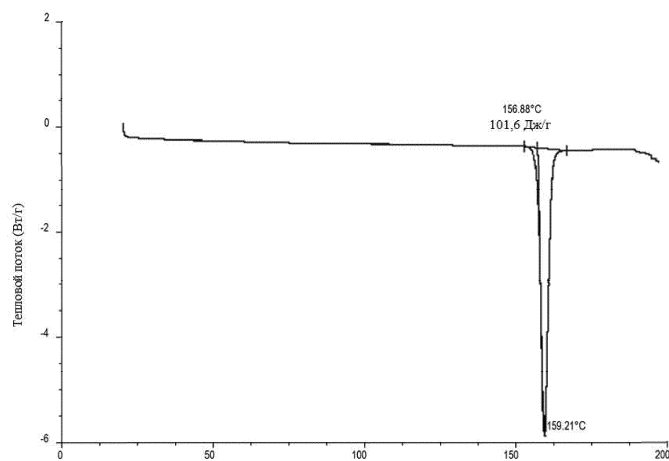
5. Способ по любому из пп.1-3, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А содержит 3, 4 или 5 пиков (2θ), выбранных из следующих значений: 6,9, 8,4, 10,3, 12,8, 13,7, 15,3, 15,7, 16,8, 17,3, 18,5 и 19,9, причем каждый из дифракционных значений составляет $\pm 0,2^\circ (2\theta)$.

6. Способ по любому из пп.1-5, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А обладает DSC с эндотермическими пиками при около 159°C.

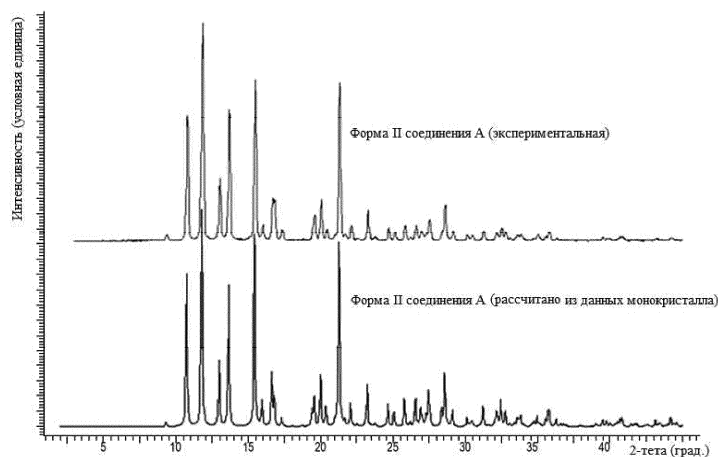
7. Способ по любому из пп.1-6, при котором твердая кристаллическая форма I соединения А характеризуется кристаллической формой с ортотриметрической кристаллической системой, пространственной группой $P2_12_12_1$ и следующими размерами элементарной ячейки: $a = 5,85088 (9) \text{ \AA}$, $b = 11,57133 (12) \text{ \AA}$ и $c = 25,8340 (3) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1749.02 (4) \text{ \AA}^3$, $Z=4$.



Фиг. 1

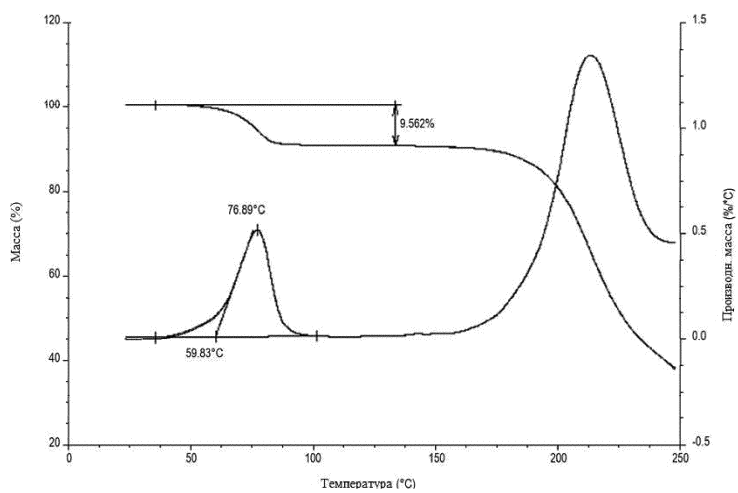


Фиг. 2

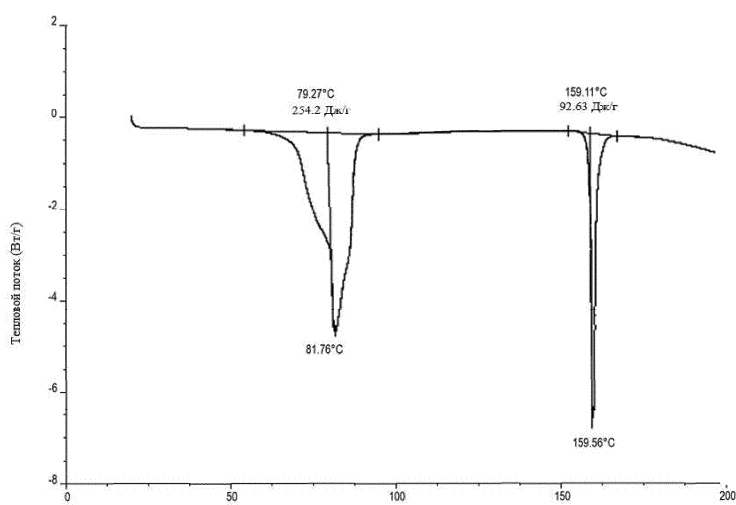


Фиг. 3

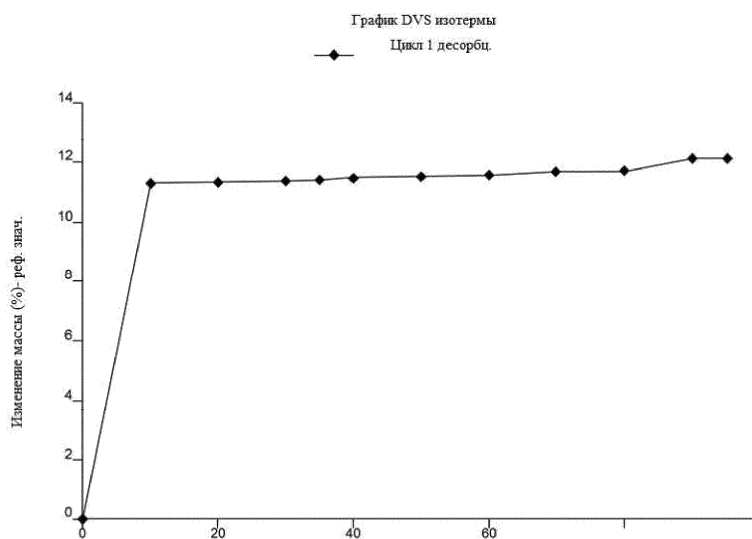
044016



Фиг. 4

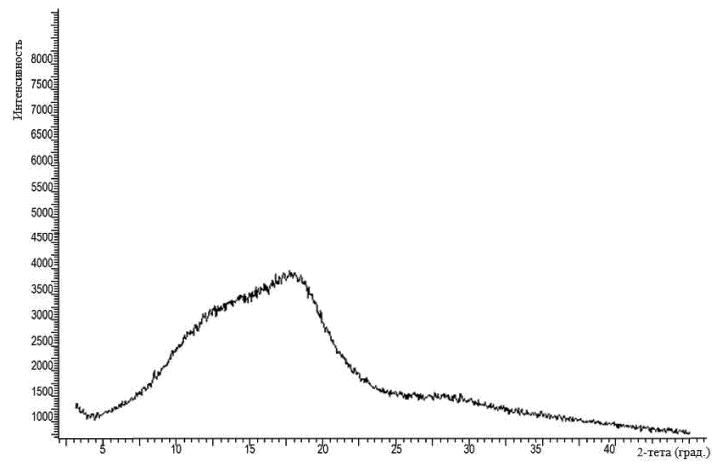


Фиг. 5

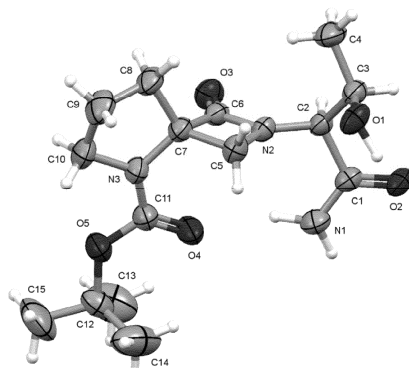


Фиг. 6

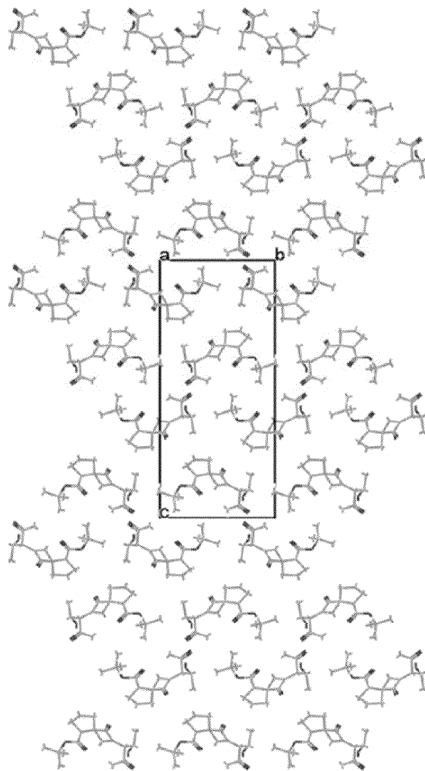
044016



Фиг. 7

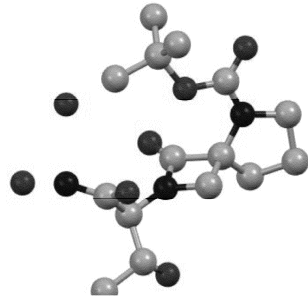


Фиг. 8

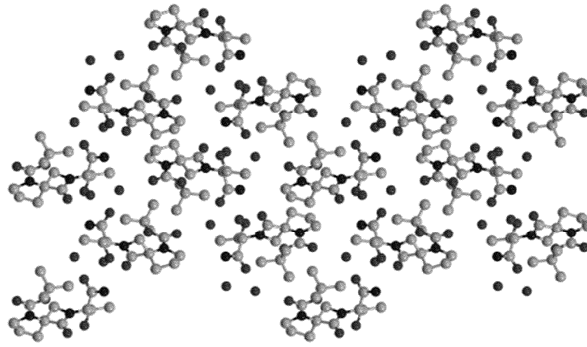


Фиг. 9

044016



Фиг. 10



Фиг. 11