

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390522 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.23(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.08.03

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА О-ГЛИКОПРОТЕИН-2-АЦЕТАМИДО-2-ДЕЗОКСИ-3-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИДАЗЫ

(31) 63/060,281

(32) 2020.08.03

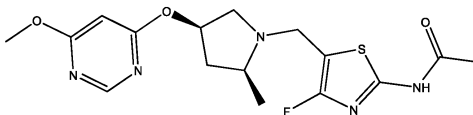
(33) US

(86) PCT/US2021/044341

(87) WO 2022/031701 2022.02.10

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Вельдеаб Асмером, Коррейя Тхэ Ким,
Дженкинс Эйреал Дайан, Лин Ицин,
Ли Чаомин (US)(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) В изобретении описаны твердые формы N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида, соединения (I)



и способ получения указанных твердых форм соединения (I). Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму А и форму В соединения (I), и к способам применения указанной формы и фармацевтической композиции для лечения и предупреждения болезни Альцгеймера и родственных неврологических расстройств.

A1

202390522

202390522

A1

**КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА О-ГЛИКОПРОТЕИН-2-
АЦЕТАМИДО-2-ДЕЗОКСИ-3-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИДАЗЫ**

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

- 5 [0001] В настоящей заявке испрашивается преимущество даты подачи в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки США № 63/060281, поданной 3 августа 2020 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

- 10 [0002] Настоящее изобретение в целом относится к твердым формам N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида. Настоящее изобретение дополнительно раскрывает способ получения указанных твердых форм, фармацевтических композиций, содержащих указанные твердые формы, и способы применения указанных твердых форм и их фармацевтических
15 композиций для лечения или профилактики болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний..

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 20 [0003] Болезнь Альцгеймера (AD) является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств во всем мире и наиболее распространенным изнурительным возрастным состоянием, вызывающим прогрессирующую амнезию, деменцию и, в конечном итоге, общую когнитивную недостаточность и смерть. В настоящее время единственным доступным средством фармакологической терапии являются симптоматические
25 лекарственные средства, такие как ингибиторы холинэстеразы или другие лекарственные средства, применяемые для контроля вторичных поведенческих симптомов AD. Исследовательские средства лечения, направленные на патогенный каскад AD, включают средства лечения, предназначенные для подавления развития нейрофибриллярных клубков (NFT).
- 30 [0004] Широкий спектр клеточных белков, как ядерных, так и цитоплазматических, посттрансляционно модифицируется посредством добавления моносахарида 2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (β-N-ацетилглюкозамина), который присоединен посредством O-гликозидной связи. Этот моносахарид обычно обозначают O-связанным N-ацетилглюкозамином или O-GlcNAc. Фермент, ответственный за посттрансляционное
35 связывание β-N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) со специфическими остатками серина и

треонина многочисленных ядерно-цитоплазматических белков, представляет собой O-GlcNAc-трансферазу (OGTase). Второй фермент, известный как O-гликопротеин-2-ацетамидо-

2-дезоксиглюкопиранозидаза или O-GlcNAcase или OGA, удаляет эту
5 посттрансляционную модификацию для высвобождения белков, превращая O-GlcNAc-модификацию в динамический цикл, происходящий несколько раз в течение жизненного цикла белка.

[0005] O-GlcNAc-модифицированные белки регулируют широкий спектр жизненно важных клеточных функций, включая, например, транскрипцию, протеасомное
10 расщепление и клеточную передачу сигналов. O-GlcNAc также обнаружен во многих структурных белках, включая белок цитоскелета «тау-белок», который отвечает за стабилизацию ключевой клеточной сети микротрубочек, которая необходима для распределения белков и питательных веществ в нейронах. Важно отметить, что тау-белок отчетливо участвует в этиологии нескольких заболеваний, включая таупатии, болезнь
15 Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию и рак.

[0006] Хорошо известно, что болезнь Альцгеймера и ряд родственных тауопатий, включая прогрессирующий надъядерный паралич (PSP) и боковой амиотрофический склероз (ALS), частично характеризуются развитием нейрофибриллярных клубков (NFT). Эти NFT представляют собой агрегаты парных спиральных филаментов (PHF) и состоят из
20 аномальной формы тау-белка. У пациентов с AD тау-белок гиперфосфорилируется, за счет чего нарушается его нормальная функция, образуются PHF и, в конечном итоге, происходит агрегация с образованием NFT.

[0007] Шесть изоформ тау-белка обнаружены в головном мозге человека. У пациентов с AD все шесть изоформ тау-белка обнаруживаются в NFT, и все они заметно
25 гиперфосфорилированы. Тау-белок в ткани здорового головного мозга несет только 2 или 3 фосфатные группы, тогда как тау-белок, обнаруживаемый в головном мозге пациентов с AD, несет в среднем 8 фосфатных групп.

[0008] Недавно было обнаружено, что повышение уровня фосфорилирования приводит к снижению уровня O-GlcNAc и, наоборот, повышение уровня O-GlcNAc коррелирует со
30 снижением уровней фосфорилирования. Было показано, что снижение доступности глюкозы в головном мозге приводит к гиперфосфорилированию тау-белка. Постепенное нарушение транспорта и метаболизма глюкозы приводит к снижению O-GlcNAc и гиперфосфорилированию тау-белка (и других белков). Соответственно, ингибирование O-GlcNAcase, которое предупреждает гиперфосфорилирование тау-белка посредством
35 предупреждения удаления O-GlcNAc из тау-белка, должно компенсировать возрастное

нарушение метаболизма глюкозы в головном мозге здоровых людей, а также пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера или сопутствующими нейродегенеративными заболеваниями.

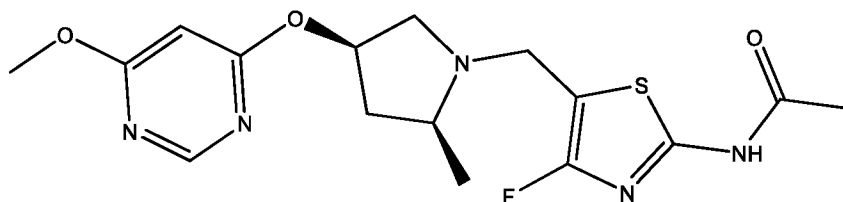
[0009] Однако основной проблемой при разработке ингибиторов для блокирования функции гликозидаз млекопитающих, включая O-GlcNAcase, является значительное количество функционально родственных ферментов, присутствующих в тканях высших эукариот. Соответственно, применение неселективных ингибиторов при изучении клеточной и организменной физиологической роли одного конкретного фермента затруднено, поскольку при одновременном ингибировании таких функционально родственных ферментов возникают сложные фенотипы. В случае β -N-ацетилглюкозаминидаз существующие соединения, блокирующие функцию O-GlcNAcase (OGA), неспецифичны и эффективно ингибируют лизосомальные β -гексозаминидазы.

[0010] Перорально активные ингибиторы OGA ранее были описаны в PCT/US2019/051661. Однако после того, как конкретное соединение идентифицировано как перспективный кандидат для применения в фармацевтической композиции, все еще необходимо точно скорректировать его свойства в отношении ряда критических параметров, таких как стабильность в твердом состоянии и/или жидких составах, гигроскопичность, кристалличность, токсикологические аспекты, температура плавления или растворимость в воде и водных средах.

[0011] Ввиду вышеизложенной технической проблемы и возможности регуляции O-GlcNAcase для лечения AD, таупатий и других неврологических заболеваний остается потребность в открытии сильнодействующих твердых форм ингибиторов O-GlcNAcase.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

[0012] В настоящем изобретении представлены различные формы соединения (I)



(I)

[0013] Варианты осуществления этих кристаллических форм включают охарактеризованные формы А и В. Названия, используемые в данном документе для характеристики конкретной формы, например, формы А и форму В, не следует считать ограничивающими в отношении любого другого вещества, обладающего сходными или идентичными физическими и химическими характеристиками, скорее следует понимать,

что эти обозначения являются простыми идентификаторами, которые следует интерпретировать в соответствии с информацией о характеристиках, также представленных в данном документе.

5 [0014] В другом аспекте в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А соединения (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0015] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А соединения (I) для применения в качестве лекарственного препарата.

10 [0016] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А соединения (I) для применения при лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственного неврологического заболевания.

[0017] В дополнительном аспекте в данном документе представлен способ производства кристаллической формы А соединения (I).

15 [0018] В другом аспекте в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму В соединения (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0019] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма В соединения (I) для применения в качестве лекарственного препарата.

20 [0020] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма В соединения (I) для применения при лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственного неврологического заболевания.

[0021] В дополнительном аспекте в данном документе представлен способ производства кристаллической формы А соединения (I).

[0022]

25 Краткое описание графических материалов

Краткое описание графических материалов

На фигуре 1 изображена порошковая рентгенограмма свободной формы типа А соединения (I).

На фигуре 1В изображены кривые TGA/DSC свободной формы типа А соединения (I).

30 На фигуре 2 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма свободной формы типа В соединения (I).

На фигуре 2В изображены кривые TGA/DSC соединения (I) свободной формы типа В.

На фигуре 3 изображена порошковая рентгенограмма аморфной свободной формы соединения (I).

35 На фигуре 4 изображена порошковая рентгенограмма формы А соли HCl соединения (I).

На фигуре 4В изображены кривые TGA/DSC формы А соли HCl соединения (I).

На фигуре 5 изображена порошковая рентгенограмма формы А фосфатной соли соединения (I).

На фигуре 5В изображены кривые TGA/DSC формы А фосфатной соли соединения (I).

5 На фигуре 6 изображена порошковая рентгенограмма формы В тартратной соли соединения (I).

На фигуре 6В изображены кривые TGA/DSC формы В тартратной соли соединения (I).

На фигуре 7 изображена порошковая рентгенограмма формы А тартратной соли соединения (I).

10 На фигуре 7В изображены кривые TGA/DSC формы А тартратной соли соединения (I).

На фигуре 8 изображена порошковая рентгенограмма формы С тартратной соли соединения (I).

На фигуре 8В изображены кривые TGA/DSC формы С тартратной соли соединения (I).

15 На фигуре 9 изображена порошковая рентгенограмма формы D тартратной соли соединения (I).

На фигуре 9В изображены кривые TGA/DSC формы D тартратной соли соединения (I).

На фигуре 10 изображена порошковая рентгенограмма соли HBr формы А соединения (I).

На фигуре 10В изображены кривые TGA/DSC формы А соли HBr соединения (I).

20 На фигуре 11 изображена порошковая рентгенограмма формы А фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 11В изображены кривые TGA/DSC формы А фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 12 изображена порошковая рентгенограмма формы В фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 12В изображены кривые TGA/DSC формы В фумаратной соли соединения (I).

25 На фигуре 13 изображена порошковая рентгенограмма формы С фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 13В изображены кривые TGA/DSC формы С фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 14 изображена порошковая рентгенограмма формы D фумаратной соли соединения (I).

30 На фигуре 14В изображены кривые TGA/DSC формы D фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 15 изображена порошковая рентгенограмма формы Е фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 15В изображены кривые TGA/DSC формы Е фумаратной соли соединения (I).

35 На фигуре 16 изображена порошковая рентгенограмма формы F фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 16В изображены кривые TGA/DSC формы F фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 17 изображена порошковая рентгенограмма формы G фумаратной соли соединения (I).

На фигуре 17В изображены кривые TGA/DSC формы G фумаратной соли соединения (I).

5 Подробное описание изобретения

[0023] В одном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А соединения (I).

[0024] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма В соединения (I).

10 [0025] Настоящее изобретение представляет полиморфную форму N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид, который представляет собой форму А. N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид, также обозначаемый «соединением формулы 1», или «соединением (I)», или «соединением

15 1», первоначально был описан в PCT/US2019/051661, примере 1-22. PCT/US2019/051661 включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, изобретение относится к синтезу из примера 1-22.

[0026] Как описано в данном документе, свободное основание соединения 1 может представлять собой кристаллическую форму, которая существует в виде одной или

20 нескольких полиморфных форм, включая безводные формы. Эти полиморфные формы (альтернативно известные в данной области техники как полиморфные формы или кристаллические формы) различаются в отношении их порошковых рентгеновских дифрактограмм, спектроскопических, физико-химических и фармакокинетических свойств, а также их термодинамической стабильности.

25 [0027] Желательно иметь доступ к различным полиморфным формам соединения 1 по нескольким причинам. Отдельные полиморфные формы могут проявлять различные физические свойства, такие как точка плавления, гигроскопичность, растворимость, текучесть или термодинамическая стабильность, и, следовательно, различные полиморфные формы позволяют выбрать наиболее подходящую форму для данного

30 применения или аспекта, например, при отдельном введении форм, таких как капсулы, или при производстве лекарственной формы, имеющей оптимальные фармакокинетические свойства.

[0028] Далее неожиданно было обнаружено, что при определенных условиях могут быть получены новые твердые формы N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-

35 ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида, которые описаны в

данном документе далее как форма А, форма В и аморфная форма и которые обладают предпочтительными видами применениями и свойствами. В частности, форма А соединения формулы 1 демонстрирует превосходные свойства стабильности при воздействии стрессовых условий. Конкретная полиморфная форма соединения 1, а именно форма А, является более стабильной, чем все другие твердые формы соединения 1, раскрытые в данном документе. Эта высокая степень стабильности формы А обеспечивает предпочтительные свойства и преимущества с точки зрения ее пригодности для применения в фармацевтической композиции, например, с точки зрения ее срока хранения и простоты производства.

10 [0029] Настоящее изобретение представляет кристаллическую форму А N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида (соединение 1) в свободной форме. Термин «свободная форма» относится к соединению *per se* без образования соли.

[0030] Также в данном документе раскрыты безводная свободная форма А, безводная форма В тартратной соли, безводная форма А соли HCl и безводная форма А фосфатной соли, безводная форма А соли HBr, безводная форма А, В, С, D, E, F, G фумаратной соли в свободной форме.

[0031] Также в данном документе раскрыта безводная форма В.

[0032] Также в данном документе раскрыта безводная форма А, С, D тартрата.

20 [0033] В одном варианте осуществления соединение формулы 1 представляет собой кристаллическую форму А. Кристаллическая форма А может быть определена по одному или нескольким характеристическим сигналам, полученным в результате аналитических измерений, включая без ограничения: порошковую рентгенограмму на фигуре 1, термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (TGA/DSC) на фигуре 1B.

25 Кристаллическая форма А (также обозначаемая в данном документе полиморфной формой А) также может быть определена по одному или нескольким из следующих характеристических сигналов:

[0034] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 4,3, 8,6 и 12,0° при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют плюс или минус 0,2° 2Θ .

[0035] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 10, 11 и 19,9° при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют плюс или минус 0,2° 2Θ .

[0036] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 13,5, 14,9, 21,1, 24,4 и 27,2° при измерении с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения, при этом указанные значения составляют плюс или
5 минус $0,2^\circ 2\Theta$.

[0037] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 4,3, 8,6, 10, 11, 12, 13,5, 14,9, 19,9, 21,1, 24,4° при измерении с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения, при этом
10 указанные значения составляют плюс или минус $0,2^\circ 2\Theta$.

[0038] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А соединения формулы 1 демонстрирует порошковую рентгенограмму, по сути такую же, как порошковая рентгенограмма, показанная на фигуре 1, при измерении с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[0039] В другом варианте осуществления кристаллическая форма А соединения формулы 1 демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такую же, как показано на фигуре 1В.

[0040] В другом варианте осуществления кристаллическая форма А соединения формулы 1 демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с началом температуры плавления при около 171°C.

[0041] В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлена кристаллическая форма А N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида в по сути чистой форме.

[0042] Используемый в данном документе термин «по сути чистый» при использовании
25 в отношении кристаллических форм и аморфной формы N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида означает чистоту более 90 мас.%, в том числе более 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99 мас.%, а также в том числе около 100 мас.% N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида в
30 пересчете на массу соединения.

[0043] В другом варианте осуществления соединение формулы 1 находится в свободной форме. Свободная форма может быть определена посредством ссылки на один или несколько характеристических сигналов, полученных в результате аналитических измерений, включая, помимо прочего: порошковую рентгеновскую дифрактограмму на
35 фигуре 1. Свободная форма также может быть определена на основе одного или нескольких

следующих характеристических сигналов: В одном варианте осуществления форма А имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 12, 19,9, 24,4° при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют

5 плюс или минус $0,2^\circ 2\Theta$.

[0044] В одном варианте осуществления свободная форма А имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 4,3, 8,6, 19,9, 21,1, 24,4° при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют плюс или

10 минус $0,2^\circ 2\Theta$.

[0045] В одном варианте осуществления свободная форма А имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 4,3, 8,6, 10, 11, 12, 13,5, 14,9, 19,9, 21,1, 24,4° при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом

15 указанные значения составляют плюс или минус $0,2^\circ 2\Theta$.

[0046] В одном варианте осуществления свободная форма А соединения формулы 1 демонстрирует порошковую рентгенограмму, по сути такую же, как порошковая рентгенограмма, показанная на фигуре 1, при измерении с использованием CuKa-излучения.

[0047] Термин «по сути такой же» применительно к положениям пиков рентгеновской дифракции означает, что учитываются типичное положение пиков и вариабельность интенсивности. Например, специалист в данной области техники поймет, что положения пиков (2Θ) будут демонстрировать некоторую межаппаратную вариабельность, обычно до $0,2^\circ$. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что относительные

20 интенсивности пиков будут демонстрировать межаппаратную вариабельность, а также вариабельность вследствие степени кристалличности, предпочтительной ориентации, подготовленной поверхности образца и других факторов, известных специалистам в данной области техники, и их следует принимать во внимание только в качестве качественных

25 показателей. Выражение, относящееся к кристаллической форме А, имеющей «рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по сути такую же, как порошковая рентгенограмма, показанная на фигуре 1», можно заменить выражением, относящимся к кристаллической форме А, имеющей «порошковую рентгенограмму, характеризующуюся

30 репрезентативной порошковой рентгенограммой, показанной на фигуре 1».

[0048] Специалисту в данной области техники также понятно, что рентгенограмма

35 может быть получена с погрешностью измерения, которая зависит от применяемых условий

- измерения. В частности, общеизвестно, что интенсивности на порошковой рентгенограмме могут колебаться в зависимости от применяемых условий измерения. Далее следует понимать, что относительные интенсивности также могут изменяться в зависимости от условий эксперимента и, соответственно, не следует учитывать точный порядок
- 5 интенсивности. Кроме того, погрешность измерения угла дифракции для обычной рентгенограммы обычно составляет около 5% или меньше, и такую степень погрешности измерения следует учитывать в отношении вышеупомянутых углов дифракции. Следовательно, следует понимать, что форма кристалла по настоящему изобретению не ограничивается формой кристалла, которая обеспечивает рентгенограмму, полностью
- 10 идентичную рентгенограмме, изображенной на прилагаемой фигуре 1, раскрытой в данном документе. Любые кристаллические формы, которые обеспечивают рентгенограммы, по сути идентичные рентгенограммам, раскрытым на прилагаемой фигуре 1, входят в объем настоящего изобретения. Способность удостовериться в существенной идентичности рентгенограмм находится в пределах компетенции специалиста в данной области техники.
- 15 [0049] Кристаллическая форма В может быть определена по одному или нескольким характеристическим сигналам, полученным в результате аналитических измерений, включая без ограничения: порошковую рентгенограмму на фигуре 2, термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) на фигуре 2В. Кристаллическая форма В (также обозначаемая в данном документе полиморфной формой В) также может
- 20 быть определена по одному или нескольким из следующих характеристических сигналов: кристаллическая форма В имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из $8,6, 11,1, 15,0^\circ$ при измерении с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения, при этом указанные значения составляют плюс или минус $0,2^\circ 2\Theta$.
- 25 [0050] Кристаллическая форма В имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из $8,6, 11,1, 12,0, 13,7, 15,0^\circ$ при измерении с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения, при этом указанные значения составляют плюс или минус $0,2^\circ 2\Theta$.
- [0051] Кристаллическая форма В имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей
- 30 мере одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из $8,6, 9,5, 9,9, 11,1, 12,0, 13,7, 15,0, 21,5, 23,8^\circ$ при измерении с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения, при этом указанные значения составляют плюс или минус $0,2^\circ 2\Theta$.
- [0052] Кристаллическая форма В соединения формулы 1 демонстрирует порошковую
- 35 рентгенограмму, по сути такую же, как порошковая рентгенограмма, показанная на фигуре

2, при измерении с использованием CuKa-излучения.

[0053] Кристаллическая форма В соединения формулы 1 демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такую же, как показано на фигуре 2В.

5 [0054] Аморфная форма может быть определена с помощью аналитических измерений, включая без ограничения ссылку на XRPD, по сути аналогичную, изображенной на фигуре 3.

[0055] Затравочные кристаллы могут быть добавлены к любой кристаллизационной смеси для ускорения кристаллизации. Затравку можно использовать для регулирования
10 роста конкретного полиморфа или для регулирования распределения размера частиц кристаллического продукта. Соответственно, расчет необходимого количества затравки зависит от размера имеющейся затравки и требуемого размера средней частицы продукта, как описано, например, в "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J.W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377. Как правило, затравки небольшого
15 размера необходимы для эффективного контроля роста кристаллов в партии. Затравки небольшого размера могут быть получены посредством просеивания, измельчения или микронизации крупных кристаллов или посредством микрокристаллизации растворов. Следует следить за тем, чтобы измельчение или микронизация кристаллов не приводили к изменению кристалличности требуемой кристаллической формы (т.е. переходу в
20 аморфную форму или в другую полиморфную форму).

Способ лечения

[0056] Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения
25 заболеваний, состояний и/или нарушений, модулируемых ингибированием OGA, например, таких, как указано в данном документе, у субъекта, нуждающегося в таком лечении или предупреждении, при этом способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы соединения формулы 1.

[0057] В одном варианте осуществления способа ингибирование OGA представляет
30 собой ингибирование O-GlcNAcase.

[0058] В другом варианте осуществления способа заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера или родственное неврологическое расстройство.

[0059] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к
35 применению кристаллической формы А соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или

родственных нейродегенеративных заболеваний..

[0060] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

5 [0061] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

[0062] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы А HCl соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или
10 родственных нейродегенеративных заболеваний..

[0063] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А HCl соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

[0064] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А HCl соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении
15 болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

[0065] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы А фосфата соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или
родственных нейродегенеративных заболеваний..

20 [0066] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А фосфата соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

[0067] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А фосфата соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении
болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

25 [0068] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы В соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или
родственных нейродегенеративных заболеваний..

[0069] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма В
30 соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

[0070] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма В соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

35 [0071] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы В тартрата соединения формулы 1 для производства

лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний..

[0072] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма В тартрата соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

5 [0073] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма В тартрата соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

[0074] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы А тартрата соединения формулы 1 для производства
10 лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний..

[0075] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А тартрата соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

[0076] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая
15 форма А тартрата соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

[0077] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы С тартрата соединения формулы 1 для производства
20 лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний..

[0078] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма С тартрата соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

[0079] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая
25 форма С тартрата соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

[0080] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы D тартрата соединения формулы 1 для производства
лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или
родственных нейродегенеративных заболеваний..

30 [0081] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма D тартрата соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

[0082] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма D тартрата соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении
болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

35 [0083] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к

применению кристаллической формы А соли HBr соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний..

5 [0084] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А соли HBr соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

[0085] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А соли HBr соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

10 [0086] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы А фуимаратной соли соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний..

[0087] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А фуимаратной соли соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного
15 препарата.

[0088] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма А фуимаратной соли соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных
20 заболеваний.

[0089] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы В фуимаратной соли соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных
25 заболеваний..

[0090] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма В фуимаратной соли соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного
30 препарата.

[0091] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма В фуимаратной соли соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных
35 заболеваний.

[0092] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы С фуимаратной соли соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных
40 заболеваний..

[0093] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма С

фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

[0094] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма С фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в лечении или
5 предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

[0095] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы D фумаратной соли соединения формулы 1 для
10 производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний..

[0096] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма D фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного
препарата.

[0097] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая
15 форма D фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

[0098] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы E фумаратной соли соединения формулы 1 для
20 производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний..

[0099] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма E фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного
препарата.

[00100] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая
25 форма E фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

[00101] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к
30 применению кристаллической формы F фумаратной соли соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний..

[00102] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма F фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного
35 препарата.

[00103] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма F фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

5 [00104] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы G фумаратной соли соединения формулы 1 для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний.

[00105] В другом аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма G
10 фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

[00106] В дополнительном аспекте в данном документе представлена кристаллическая форма G фумаратной соли соединения формулы 1 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных
15 заболеваний.

[00107] Также представлен способ лечения субъекта с заболеванием или состоянием, выбранным из нейродегенеративного заболевания, таупатии, диабета, рака и стресса, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или эффективного
20 количества фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00108] Также представлен способ ингибирования O-GlcNAcase у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества
25 соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00109] Также представлен способ лечения заболевания или состояния, характеризующегося гиперфосфорилированием тау-белка в головном мозге, включающий
30 введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное
35 в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно

фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте осуществления заболевание или состояние, характеризующееся гиперфосфорилированием тау-белка в головном мозге, представляет собой болезнь Альцгеймера.

[00110] Один аспект настоящего изобретения включает способ лечения заболевания или

5 состояния, которое вызвано, опосредовано и/или распространяется посредством активности O-GlcNAcase у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно заболевание или состояние представляет собой неврологическое расстройство, диабет, рак или стресс. Более предпочтительно заболевание

10 или состояние представляет собой неврологическое расстройство. В одном варианте осуществления неврологическое расстройство представляет собой одну или несколько таупатий, выбранных из острого ишемического инсульта (AIS), болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (ALS), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями (ALSci), аргирофильной зернистой деменции,

15 болезни Блута, кортикобазальной дегенерации (CBP), кулачной деменции, диффузных нейрофибрилярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, эпилепсии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, сцепленным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, болезни Галлевордена-Шпатца

20 (нейродегенерации типа 1 с накоплением железа в головном мозге), ишемического инсульта, легкого когнитивного нарушения (MCI), мультисистемной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна-Пика (тип C), паллидо-пonto-нигральной дегенерации, комплекса Гуама паркинсонизм-деменция, болезни Пика (PiD), постэнцефалитического паркинсонизма (PEP), прионных болезней (включая болезнь

25 Крейтцфельдта-Якоба (GJD), варианта болезни Крейтцфельдта-Якоба (vCJD), фатальной семейной бессонницы, куру, прогрессирующего надкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), синдрома Стила-Ричардсона-Ольшевского, подострого склерозирующего панэнцефалита, слабоумия, связанного только с образованием клубков, болезнь Хантингтона и болезни Паркинсона. В другом варианте

30 осуществления неврологическое расстройство представляет собой одно или несколько из таупатий, выбранных из острого ишемического инсульта (AIS), , болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (ALS), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями (ALSci), аргирофильной зернистой деменции, эпилепсии, легкого когнитивного нарушения (MCI), болезни Хантингтона и болезни

35 Паркинсона. В еще одном варианте осуществления неврологическое расстройство

представляет собой болезнь Альцгеймера.

[00111] Используемые в данном документе термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и означают млекопитающих, нуждающихся в лечении, например, домашних животных (например, собак, кошек и т.п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и т.п.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и т.п.). Как правило, субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[00112] Используемый в данном документе термин «осуществление лечения» или «лечение» относится к получению требуемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, который включает достижение, частично или в значительной степени, одного или нескольких из следующих результатов: уменьшение степени заболевания, расстройства или синдрома; облегчение или улучшение состояния клинического симптома или показателя, ассоциированных с расстройством; и ингибирование или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, расстройства или синдрома.

[00113] Термин «эффективное количество» означает количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например, от 0,1 мг до 1000 мг/кг веса тела, при введении субъекту, которое приводит к полезным или требуемым результатам, включая клинические результаты, т.е. обращение, облегчение, ингибирование, снижение или замедление прогрессирования заболевания или состояния, поддающегося лечению соединением (I) или его фармацевтически приемлемой солью, снижение вероятности рецидива заболевания или состояния, поддающегося лечению соединением (I) или его фармацевтически приемлемой солью, или одного или нескольких его симптомов, например, определяемых по клиническим симптомам, по сравнению с контролем. Выражение «эффективное количество» также охватывает количества, которые являются эффективными для повышения нормальной физиологической функции, например, от 0,01 мг/кг в день до 500 мг/кг в день.

[00114] Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00115] Также включено применение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного препарата для лечения одного или нескольких заболеваний или состояний, описанных в данном документе. В данный документ также включены фармацевтические композиции, содержащие соединение (I) или

его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для производства лекарственного препарата для лечения одного или нескольких заболеваний или состояний, описанных в данном документе. Также включено соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения субъекта с одним или несколькими заболеваниями или состояниями, описанными в данном документе. Кроме того, включены фармацевтические композиции, содержащие соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для применения в лечении одного или нескольких заболеваний или состояний, описанных в данном документе.

10 [00116] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, разбавителю, адьюванту, наполнителю или вспомогательному веществу, который не оказывает неблагоприятного воздействия на фармакологическую активность соединения, с которым он составлен, и который также безопасен для применения человеком. Фармацевтически приемлемые носители, которые можно использовать в 15 композициях по настоящему изобретению, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, стеарат магния, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминсульфат, гидрофосфат 20 динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы (например, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, моногидрат лактозы, лаурилсульфат натрия и кроскармеллозу натрия), полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен- 25 полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

[00117] Также могут быть включены другие вспомогательные вещества, такие как ароматизаторы; подсластители; и консерванты, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилпарабены. Более полные перечни подходящих вспомогательных веществ можно найти в Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., a Pharmaceutical Press (2005)). 30 Специалист в данной области техники должен знать, как приготовить составы, подходящие для различных способов введения. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20th edition) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованной в 1999 г.

35 [00118] Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или композиции по

настоящему изобретению могут быть введены, например, перорально, парентерально, подъязычно, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально, трансдермально, посредством пластыря, помпы или имплантированного резервуара, и фармацевтические композиции должны быть составлены соответствующим образом. Парентеральное

5 введение включает внутривенный, внутривнутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный пути введения. Парентеральное введение может осуществляться с помощью непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

[00119] Другие формы введения, включенные в настоящее изобретение, описаны в WO

10 2013/075083, WO 2013/075084, WO 2013/078320, WO 2013/120104, WO 2014/124418, WO 2014/151142 и WO 2015/023915, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции

[00120] Соединение формулы 1, особенно полиморфная форма В тартратной соли, является подходящей в качестве активного средства в фармацевтических композициях, которые являются эффективными, в частности, для лечения или предупреждения заболеваний, состояний и/или нарушений, модулируемых ингибированием OGA,

20 например, болезни Альцгеймера или родственных нейродегенеративных заболеваний. Фармацевтическая композиция в различных вариантах осуществления содержит фармацевтически эффективное количество кристаллического соединения формулы 1, особенно полиморфной формы В тартратной соли, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

[00121] Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» включает форму В тартратной соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в твердой форме единичной дозы, подходящей для перорального введения (обычно в виде капсулы, более конкретно, в виде твердой желатиновой капсулы). Перечень фармацевтически приемлемых носителей можно найти в Remington's Pharmaceutical

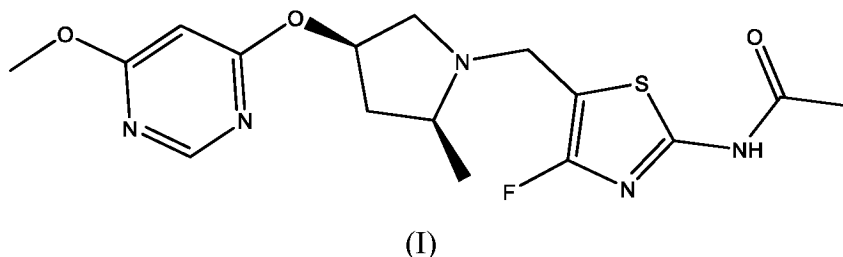
30 Sciences.

[00122] Таким образом, в одном аспекте в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая полиморфную форму В тартратной соли соединения формулы 1. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит полиморфную формы В тартратной соли соединения формулы 1 и по меньшей

35 мере один фармацевтический приемлемый носитель.

Определения

[00123] Используемые в данном документе термины «соединение 1», «соед. 1»,
5 «соединение формулы 1» относятся к N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамиду, имеющему следующую структурную формулу:



10

[00124] В примере 1, с использованием альтернативного формата химического названия, «соединение 1» также обозначается как N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид.

[00125] Используемые в данном документе термины «кристаллическая форма А»,
15 «полиморфная форма А» и «форма А» используются взаимозаменяемо и не имеют различий в значении.

[00126] Используемые в данном документе термины «кристаллическая форма В», «полиморфная форма В» и «форма В» используются взаимозаменяемо и не имеют различий в значении.

20 [00127] Используемый в данном документе термин «свободная форма» или «свободн. форма» относится к соединению *per se* без соли.

[00128] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например,
25 антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, средства, замедляющие всасывание, соли, консерванты, лекарственные средства, стабилизаторы лекарственных средств, связующие вещества, вспомогательные вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители и т.п., а также их комбинации, как должно быть известно специалистам в данной области техники
30 (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда какой-либо традиционный носитель несовместим с активным ингредиентом, предусмотрено его применение в терапевтических

или фармацевтических композициях.

[00129] Используемый в данном документе термин «болезнь Альцгеймера» или «AD» охватывает как доклиническую, так и клиническую болезнь Альцгеймера, если из контекста не ясно, что имеется в виду либо только доклиническая болезнь Альцгеймера, либо только

5 клиническая болезнь Альцгеймера.

[00130] Используемый в данном документе термин «лечение болезни Альцгеймера» относится к введению соединения формулы 1, особенно полиморфной формы А, пациенту для облегчения по меньшей мере одного из симптомов болезни Альцгеймера.

[00131] Используемый в данном документе термин «предупреждение болезни

10 Альцгеймера» относится к профилактическому лечению AD; или задержке начала или прогрессирования AD.

Перечень сокращений

ACN ацетонитрил

APP белок-предшественник амилоида

15 A β бета-амилоидный пептид

водн. водный

Boс₂O ди-*трет*-бутилдикарбонат

т.к. точка кипения

BuLi или nBuLi н-бутиллитий

20 С концентрация

CI доверительный интервал

CDCI₃ дейтерированный хлороформ

конц. концентрированный

CSF спинномозговая жидкость

25 Cu₂O оксид меди (I)

д день

δ химический сдвиг в ppm

DCM дихлорметан

DMF N,N-диметилформамид

30 DMSO диметилсульфоксид

DSC дифференциальная сканирующая калориметрия

EDC 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид

ESI ионизация электрораспылением

EtOAc этилацетат

35 г грамм

ч, час час(часы)

HCl хлористоводородная кислота

Hex гексан

HOAt 1-гидрокси-7-азабензотриазол

5 HPLC, LC высокоэффективная жидкостная хроматография, жидкостная хроматография

IPAc изопропилацетат

K₂CO₃ калия карбонат

кДж килоджоуль

кг килограмм

10 KOtBu калия трет-бутоксид

кВ киловольт

LC-MS/MS тандемная масс-спектрометрия

мА миллиампер

mDSC модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия

15 MeOH метанол

МГц мегагерц

мин минута

мл/мл миллилитр

мм миллиметр

20 мкл микролитр

мкм микрометр

мкМ микромолярный

мкмоль микромоль

мин минута(минуты)

25 ммоль миллимоли

MS масс-спектрометрия

NaHCO₃ натрия бикарбонат

Na₂SO₄ натрия сульфат

NEt₃ триэтиламин

30 нм нанометр

нМ наномолярный

NMR спектрометрия ядерного магнитного резонанса

PI фармацевтический промежуточный продукт

PK фармакокинетический

35 ppm частей на миллион

q.d. или QD один раз в день

Rf коэффициент удерживания

RH относительная влажность

rpm оборотов в минуту

5 Rt время удерживания (мин)

К.Т., к.т. комнатная температура

с секунда

SD однократная доза

Сокращение Описание

10 T время

TBME трет-бутилметиловый эфир

TFA трифторуксусная кислота

TGA термогравиметрический анализ

THF тетрагидрофуран

15 TLC тонкослойная хроматография

UPLC ультраэффективная жидкостная хроматография

об/об по объему

в/в по весу

WL длина волны излучения WL Ка меди ($h_{Cu} = 1,5406 \text{ \AA}$)

20 вес весовое соотношение в зависимости от количества исходного материала

XRPD порошковая рентгенограмма

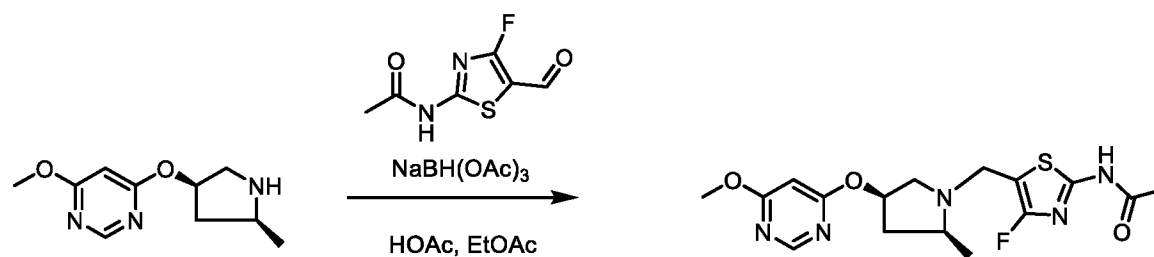
Примеры

[00132] Следующие примеры иллюстрируют различные аспекты настоящего изобретения. Примеры 1 и 2 показывают, как можно получить соединение 1 и как его можно

25 кристаллизовать для получения формы А. Пример 3 показывает, как можно получить соединение 1 и как его можно кристаллизовать для получения формы В. Пример 4 описывает анализ XRPD и DSC формы А HCl. Пример 5 описывает форму А фосфата и соответствующие данные XRPD. Пример 6 описывает форму В тартрата и соответствующие данные XRPD.

30 [00133] Получение соединения (I) описано в PCT/US2019/051661. (Пример 1-22). Соединение (I) также можно получить, как описано ниже.

[00134] Пример 1



N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-

ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: К смеси неочищенного 4-метокси-6-[(3*R*,5*S*)-5-

метилпирролидин-3-ил]оксипиримидина трифторацетата (1,65 г, 2,81 ммоль и *N*-(4-фтор-5-

5 формил-тиазол-2-ил)ацетамида (429 мг, 2,28 ммоль, полученный в соответствии с

описанной в литературе процедурой, описанной в WO 2018/140299A1) в EtOAc (20 мл)

добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,19 мл, 6,84 ммоль). Смесь нагревали до 50 °C в

течение 5 минут и затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли натрия

триацетоксиборгидрид (1,45 г, 6,84 ммоль). Смесь нагревали до 50 °C в течение 1 ч, затем

10 охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO₃

(водн.) и EtOAc. Водный слой удаляли и повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные

органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и

концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали со смесью гептан/EtOAc, получая твердое

вещество розового цвета (329 мг). Маточный раствор концентрировали *in vacuo*, а остаток

15 очищали над SiO₂ (50% EtOAc/гептан) с получением твердого вещества желтого цвета (98

мг). Твердое вещество (427 мг) растворяли в MeOH (30 мл) и обрабатывали углем.

Суспензию фильтровали через целит и элюент концентрировали *in vacuo* с получением

титульного соединения (402 мг, выход 46%). LCMS (ESI): [M+H]⁺ 382. ¹H NMR (400 МГц,

МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 8,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,21-5,47 (m, 1H), 3,85-4,03 (m, 4H), 3,55 (d,

20 *J*=14,56 Гц, 1H), 3,13 (d, *J*=11,29 Гц, 1H), 2,47-2,73 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,52-1,72 (m, 1H),

1,23 (d, *J*=5,52 Гц, 3H).

ИЛИ

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-

ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Натрия триацетоксиборгидрид (100,3 г, 473,1 ммоль)

25 добавляли к смеси 4-метокси-6-[(3*R*,5*S*)-5-метилпирролидин-3-ил]оксипиримидина (33 г,

158 ммоль) и уксусной кислоты (18,9 г, 315 ммоль, 18,0 мл) в EtOAc (743 мл) при 40 °C.

Через 5 мин к смеси добавляли *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамид (30,7 г, 163

ммоль). Через 2 ч при 40 °C смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали

в течение ночи. К реакционной смеси медленно добавляли раствор 1 н. HCl (315 мл).

30 Водный слой отделяли, а органический слой экстрагировали дополнительным количеством

1 н. HCl (150 мл). Объединенные слои HCl обрабатывали 50% NaOH до конечного значения

pH ~11 при охлаждении на бане со льдом. Смесь экстрагировали DCM и органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с MeOH с получением твердого вещества розового цвета. Твердое вещество очищали двумя партиями над SiO₂ (220 г, 20% → 60% гептана/(3:1 EtOAc:EtOH 2% NH₄OH) с получением титупольного соединения (29 г, выход 48%). LCMS (ESI): [M+H] 382. ¹H NMR: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,16 (br s, 1 H), 8,36 - 8,41 (m, 1 H), 6,04 - 6,08 (m, 1 H), 5,28 - 5,39 (m, 1 H), 3,98 (d, J=14,6 Гц, 1 H), 3,89 - 3,94 (m, 3 H), 3,64 (d, J=14,6 Гц, 1 H), 3,16 (d, J=11,1 Гц, 1 H), 2,65 (dd, J=11,1, 6,1 Гц, 1 H), 2,48 - 2,57 (m, 2 H), 2,29 - 2,34 (m, 3 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,20 - 1,29 (m, 4 H). ¹⁹F NMR: (471 МГц, CDCl₃) δ -116 (s, 1F).

10

[00135] Пример 2: Свободная форма типа А

Свободная форма типа А представляет собой исходную форму, полученную при синтезе. Она также оставалась неизменной при воздействии различных условий, что указывает на то, что свободная форма типа А является стабильной формой.

15

[00136] Пример 3: Свободная форма типа В

Свободную форму типа В получали методом быстрого охлаждения в MeOH. XRPD представлена на фигуре 2. Кривые TGA/DSC, представленные на фигуре 2B, показали потерю массы на 2,9% до 150 °C и одну эндотерму при 162,1 °C (начало температуры плавления). На основании низкой потери массы в TGA и единственного эндотермического эффекта DSC было высказано предположение, что свободная форма типа В является безводной.

20

[00108] Пример 4: Форма типа А хлористоводородной кислоты

1. Отвешивали 700,1 мг в свободной форме во флаконе объемом 50 мл с последующим добавлением 25 мл ацетона для растворения свободной формы;
2. Медленно при перемешивании добавляли 154,0 мкл HCl (12 моль/л) в прозрачный раствор, при этом наблюдали осаждение;
3. Перемешивали смесь при 1000 об/мин при К.Т. в течение 1 дня, результат XRPD показывает, что получали соль HCl типа А;
4. Выделяли твердые частицы фильтрованием и высушивали образец в вакууме при К.Т. в течение 2 дней и при 50 °C в течение ночи; получали 650,6 мг твердого вещества.

30

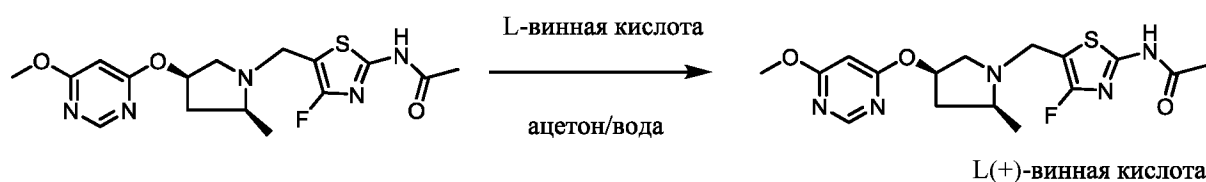
[00109] Пример 5: Форма фосфата типа А

35

1. Отвесьте 700,2 мг в свободной форме во флаконе объемом 50 мл с последующим добавлением 25 мл ацетона для растворения свободной формы;
 2. Медленно при перемешивании добавляли 132 мкл H_3PO_4 (15 моль/л) в прозрачный раствор, при этом наблюдали осаждение;
 3. Перемешивали смесь при 1000 об/мин при К.Т. в течение 1 дня, результат XRPD показывает, что получали фосфат типа А;
 4. Выделяли твердые частицы фильтрованием и высушивали образец в вакууме при К.Т. в течение 2 дней;
- получали 819,2 мг твердого вещества.

10

[00110] Пример 6: Форма тартрата типа В



1. Отвесьте 100,0 мг в свободной форме во флаконе объемом 20 мл с последующим добавлением 4 мл ацетона для растворения свободной формы;
2. Отвешивали 39,6 мг L-винной кислоты во флаконе объемом 3 мл с последующим добавлением 2 мл ацетона для растворения кислоты;
3. Добавляли раствор L-винной кислоты в раствор в свободной форме, и после перемешивания в течение ~1 часа наблюдали осаждение;
4. Смесь перемешивали при 1000 об/мин при К.Т. в течение 6 часов, результат XRPD показал, что получали тартрат типа В;
5. Выделяли твердые частицы центрифугированием (10000 rpm, 2 мин) и высушивали образец в вакууме при К.Т. в течение 2 дней;
6. получали 126,9 мг твердого вещества.

25

1.1 Приборы и методы

1.1.1 XRPD

Для анализа XRPD использовали порошковые рентгеновские дифрактометры PANalytical Empyrean/X' Pert3. Используемые параметры XRPD перечислены в таблице 1-1.

30

Таблица 1-1 Параметры для теста XRPD

Параметры	Эмпирические	X' Pert3
Длина волны рентгеновского излучения	Сu, К α ;	Сu, К α ;
	К α 1 (Å): 1,540598	К α 1 (Å): 1,540598
	К α 2 (Å): 1,544426	К α 2 (Å): 1,544426
	соотношение интенсивности К α 2/К α 1: 0,50	соотношение интенсивности К α 2/К α 1: 0,50
Настройка рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Автоматическая	1/8°
Режим сканирования	Непрерывный	Непрерывный
Диапазон сканирования (2 θ /°)	3°~40°	3°~40°
Размер шага (2 θ /°)	0,0167	0,0263
Время шага сканирования (с)	18	50
Время тестирования (с)	~5 мин 30 с	~5 мин

1.1.2 TGA/DSC

Данные TGA собирали с использованием TA Q500/Q5000 TGA от TA Instruments. DSC выполняли с использованием TA Q200/Q2000 DSC от TA Instruments. Подробные используемые параметры перечислены в таблице 1-2.

Таблица 1-2 Параметры для теста TGA и DSC

Параметры	TGA	DSC
Метод	Уклон	Уклон
Емкость для образцов	Алюминий, открытый	Алюминий, гофрированный
Температура	К.Т. – требуемая температура	25 °С – требуемая температура
Скорость нагревания	10 °С/мин	10 °С/мин
Продувочный газ	N ₂	N ₂

Всего проводили 108 экспериментов по скринингу полиморфов для соединения (I) в свободной форме. На основе сравнения порошковой рентгенограммы (XRPD) обнаруживали две кристаллические формы (свободная форма типа А и типа В), которые дополнительно характеризовали с помощью термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которые предполагают, что обе формы были безводными. Конкурентные эксперименты с суспензией показали, что тип А был термодинамически более стабильным, чем тип В, от К.Т. до 50 °С.

В соответствии с приблизительной растворимостью исходного материала в свободной форме и предсказанными значениями рКа скрининг солей проводили при 315 условиях с использованием 31 кислоты/основания (2 соотношения заряда для 4 кислот) в 9 системах растворителей. Исходный материал и соответствующий солеобразователь в молярном соотношении 1:1, 1:2 или 2:1 добавляли в стеклянный флакон для HPLC с последующим добавлением 0,5 или 1,0 мл растворителя. Затем смеси перемешивали при 1000 об/мин при К.Т. в течение ~70 часов и полученные суспензии центрифугировали (10000 об/мин, 2 минуты) для извлечения твердых веществ для вакуумной сушки при К.Т. Если получали прозрачные растворы, образцы переносили в суспензию при 5°С в течение ночи, а полученное твердое вещество выделяли и сушили в вакууме при К.Т. в течение ночи. Если все же получали прозрачные растворы, образцы переносили для выпаривания при К.Т. Затем все твердые вещества анализировали с помощью XRPD.

20 Повторное приготовление солей

На основании результатов характеристики (низкая потеря массы при TGA, резкая эндотерма DSC при высокой температуре) и класса безопасности солеобразователя для повторного приготовления выбирали соли HCl типа А, фосфаты типа А и тартраты типа В, которые успешно получали с помощью кристаллизации раствора в масштабе 50/100 мг и далее в масштабе 700 мг. Повторно приготовленные соли в масштабе 700 мг характеризовали с помощью XRPD, TGA, DSC и HPLC/IC, а результаты характеристики обобщали в таблицах 1-3 и 1-4.

Таблица 1-3 Характеристика повторно приготовленных солей в масштабе 700 мг

Пр.	Форма	Потеря веса (% , 150 °С)	Эндотерма (°С, начало)	Стехиометрическое соотношение (FF/кислота)	Остаточный растворитель (вес.%)
	соль типа А	HCl 0,4	198,5	1:1,0	1,8 (ацетон)
	Фосфат типа	0,8	181,5	1:1,1	0,2 (ацетон)

Пр.	Форма	Потеря веса (%, 150 °C)	Эндотерма (°C, начало)	Стехиометрическое соотношение (FF/кислота)	Остаточный растворитель ь (вес.%)
	А				
	Тартрат типа	0,8	186,8	1:1,1	0,8 (ацетон)
	В				

Таблица 1-4: Обобщение данных о стабильности твердого вещества для свободной формы типа А

Исходный материал	Условие	Временная точка	Изменени е формы	Чистота (площадь%)	Чистота/ис ходное (%)	
Свободная форма Тип А	н.д.	Исходная	н.д.	98,92	н.д.	
	25 °C/60%RH	2 недели	Нет	98,94	100,0	
		1 месяц	Нет	98,99	100,1	
	40 °C/75%RH	1 неделя	Нет	98,91	100,0	
		2 недели	Нет	98,99	100,1	
		1 месяц	Нет	98,98	100,0	
	Белый свет	Темный контроль	Нет	98,98	100,0	
			Белый свет* (ICH)	Нет	98,84	99,9
			УФ-свет	Темный контроль	Нет	99,01
	УФ-свет** (ICH)	Нет		98,85	99,9	

*: Белый свет: 1,2 миллиона люкс в час

5 **: УФ-излучение: 200 Вт·ч/м²

Исходный материал	Условие	Временная точка	Изменение формы	Чистот а (плещ адь%)	Чистота/ис ходное (%)
Соль HCl типа А	н.д.	Исходная	н.д.	99,07	н.д.
	25 °C/60%RH	1 месяц	Нет	99,02	99,9
	40 °C/75%RH	1 месяц	Нет	99,02	99,9

Исходный материал	Условие	Временная точка	Изменение формы	Чистота а (площадь%)	Чистота/исходное (%)
	Белый свет	Темный контроль	Нет	99,18	100,1
		Белый свет* (ICH)	Нет	99,13	100,1
	УФ-свет	Темный контроль	Нет	99,13	100,1
		УФ-свет** (ICH)	Нет	99,19	100,1

*: Белый свет: 1,2 миллиона люкс в час

** : УФ-свет: 200 Вт·ч/м²

Исходный материал	Условие	Временная точка	Изменение формы	Чистота а (площадь%)	Чистота/исходное (%)
	н.д.	Исходная	н.д.	99,12	н.д.
	25 °C/60%RH	1 месяц	Нет	99,28	100,2
	40 °C/75%RH	1 месяц	Нет	99,30	100,2
Фосфат типа А	Белый свет	Темный контроль	Нет	99,25	100,1
		Белый свет* (ICH)	Нет	99,22	100,1
	УФ-свет	Темный контроль	Нет	99,25	100,1
		УФ-свет** (ICH)	Нет	99,21	100,1

*: Белый свет: 1,2 миллиона люкс в час

5 **: УФ-свет: 200 Вт·ч/м²

Исходный материал	Условие	Временная точка	Изменение формы	Чистота (площадь%)	Чистота/исходное (%)
Тартрат типа В	н.д.	Исходная	н.д.	99,14	н.д.
	25 °C/60%RH	1 месяц	Нет	99,08	99,9
	40 °C/75%RH	1 месяц	Нет	99,18	100,0
	Белый свет	Темный контроль	Нет	99,23	100,1
		Белый свет (ICH)	Нет	99,22	100,1
	УФ-свет	Темный контроль	Нет	99,22	100,1
		УФ-свет* (ICH)	Нет	99,22	100,1

*: Белый свет: 1,2 миллиона люкс в час

** : УФ-свет: 200 Вт·ч/м²

5

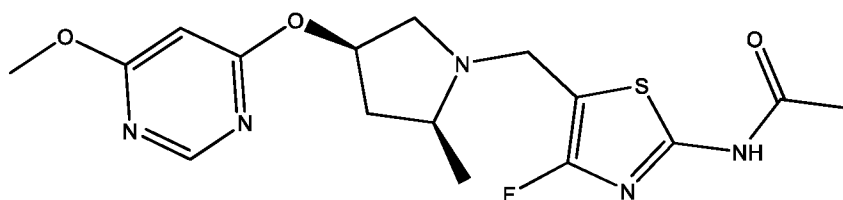
10

15

20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма формулы (I), где соединение представляет собой N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид



(I).

2. Кристаллическая форма по п. 1, содержащая форму А.
3. Кристаллическая форма по пп.1-2, состоящая в основном из формы А.
- 10 4. Кристаллическая форма по п. 3, где указанная форма А находится в по сути чистой форме.
5. Кристаллическая форма по п. 1, содержащая форму В.
6. Кристаллическая форма по п.1 или п. 5, состоящая в основном из формы В.
7. Кристаллическая форма по п. 6, где указанная форма В находится в по сути чистой форме.
8. Кристаллическая форма по пп. 1-4, где указанная форма А представляет собой безводную
- 15 свободную форму.
9. Кристаллическая форма по пп. 1-4, где указанная форма А представляет собой безводную форму хлористоводородной соли.
10. Кристаллическая форма по пп. 1-4, где указанная форма А представляет собой безводную форму фосфатной соли.
- 20 11. Кристаллическая форма по пп. 1, 5-7, где указанная форма В представляет собой безводную форму тартратной соли.
12. Кристаллическая форма по п. 2 или п. 8, характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей четыре или более значений 2θ , выбранных из группы,

состоящей из безводной свободной формы А соединения по п. 2 или п. 8, имеющей порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 4,3, 8,6 и 12,0° при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют
5 плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

13. Кристаллическая безводная свободная форма А соединения по п. 2 или п. 8, которая имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере четырьмя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 13,5, 14,9, 21,1, 24,4 и 27,2° при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют
10 плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

14. Кристаллическая свободная форма А соединения по п. 2 или п. 8, которая имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере пятью пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 4,3, 8,6, 10, 11, 12, 13,5, 14,9, 19,9, 21,1, 24,4° при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют
15 плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

15. Кристаллическая безводная свободная форма А соединения по п. 2 или п. 8, которая имеет спектр порошковой рентгенограммы, по сути такой же, как и спектр порошковой рентгенограммы, показанной на фигуре 1.

16. Кристаллическая форма по п. 2 или п. 9, характеризующаяся порошковой
20 рентгенограммой, включающей четыре или более значений 2θ , выбранных из группы, состоящей из безводной формы А хлористоводородной кислоты соединения по п. 2 или п. 9, имеющей порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 9,6, 15,6, 21,5, 23,6 при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения
25 составляют плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

17. Кристаллическая безводная форма А хлористоводородной кислоты соединения по п. 2 или п. 9, которая имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере четырьмя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 9,6, 15,6, 17,1, 20,4, 21,5, 23,6, 26,5 при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения
30 составляют плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

18. Кристаллическая безводная форма А хлористоводородной кислоты соединения по п. 2 или п. 9, которая имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере пятью пиками,

имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 9,6, 10,2, 12,2, 15,2, 15,6, 17,1, 20,4, 21,5, 23,6, 26,5 при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

19. Кристаллическая безводная форма А хлористоводородной кислоты соединения по п. 2 или п. 9, которая имеет спектр порошковой рентгенограммы, по сути такой же, как и спектр порошковой рентгенограммы, показанной на фигуре 4.

20. Кристаллическая форма по п. 2 или п. 10, характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей четыре или более значений 2Θ , выбранных из группы, состоящей из безводной формы А фосфата соединения по п. 2 или п. 10, имеющей порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 7,3, 14,8, 22,5, 24,1, 26,3 при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

21. Кристаллическая безводная форма А фосфата соединения по п. 2 или п. 10, которая имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере четырьмя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 7,3, 14,8, 17,1, 18,6, 22,5, 24,1, 26,3, 27,6 при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

22. Кристаллическая безводная форма А фосфата соединения по п. 2 или п. 10, которая имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере четырьмя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 7,3, 14,8, 17,1, 17,6, 18,6, 22,5, 24,1, 26,3, 27,6, 28,4 при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

23. Кристаллическая безводная форма А фосфата соединения по п. 2 или п. 10, которая имеет спектр порошковой рентгенограммы, по сути такой же, как и спектр порошковой рентгенограммы, показанной на фигуре 5.

24. Кристаллическая форма по п. 2 или п. 11, характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей четыре или более значений 2Θ , выбранных из группы, состоящей из безводной формы В тартрата соединения по п. 2 или п. 11, имеющей порошковую рентгенограмму с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, имеющими значения угла преломления 2θ (Θ), выбранные из 12,7, 13,2, 14,6, 17,3, 20,9 при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения

составляют плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

25. Кристаллическая безводная форма В тартрата соединения по п. 2 или п. 11, которая имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере четырьмя пиками, имеющими значения угла преломления 2-тета (Θ), выбранные из 12,7, 13,2, 14,6, 17,3, 20,9, 21,8, 24,4
5 при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

26. Кристаллическая безводная форма В тартрата соединения по п. 2 или п. 11, которая имеет порошковую рентгенограмму с по меньшей мере пятью пиками, имеющими значения угла преломления 2 тета (Θ), выбранные из 12,7, 13,2, 14,6, 16,5, 17,3, 20,9, 21,8, 24,4, 25,7,
10 26,9, 28,8 при измерении с использованием CuKa-излучения, при этом указанные значения составляют плюс минус $0,2^\circ 2\Theta$.

27. Кристаллическая безводная форма В тартрата соединения по п. 2 или п. 11, которая имеет спектр порошковой рентгенограммы, по сути такой же, как и спектр порошковой рентгенограммы, показанной на фигуре 6.

15 28. Кристаллическая безводная свободная форма А соединения по п. 1, п. 2 или п. 8, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такую же, как показано на фигуре 1В.

29. Кристаллическая безводная форма А хлористоводородной кислоты соединения по п. 1, п. 2 или п. 9, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии
20 (DSC), по сути такую же, как показано на фигуре 4В.

30. Кристаллическая безводная форма А фосфата соединения по п. 1, п. 2 или п. 10, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такую же, как показано на фигуре 5В.

31. Кристаллическая безводная форма В тартрата соединения по п. 1, п. 2 или п. 11,
25 имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такую же, как показано на фигуре 6В.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по п. 2 или пп. 8-11 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

33. Фармацевтическая композиция по п. 32, где кристаллическая форма представляет собой
30 безводную свободную форму А.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, где безводная свободная форма А находится в по сути чистой форме.
35. Фармацевтическая композиция по п. 32, где кристаллическая форма представляет собой безводную форму А хлористоводородной кислоты и находится в по сути чистой форме.
- 5 36. Фармацевтическая композиция по п. 32, где кристаллическая форма представляет собой безводную форму А фосфата и находится в по сути чистой форме.
37. Фармацевтическая композиция по п. 32, где кристаллическая форма представляет собой безводную форму В тартрата и находится в по сути чистой форме.
38. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, включающий введение пациенту,
10 нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества кристаллической формы N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида по п. 2.
39. Способ предупреждения прогрессирования легких когнитивных нарушений до болезни Альцгеймера у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком
15 лечении, эффективного количества кристаллической формы N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида по п. 2.
40. Способ лечения прогрессирующего надъядерного паралича у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества
20 кристаллической формы N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида по п. 2.
41. Способ по пп. 38-40, где указанная кристаллическая форма представляет собой безводную свободную форму А.
42. Способ по пп. 38-40, где указанная кристаллическая форма представляет собой
25 безводную форму А хлористоводородной кислоты.
43. Способ по пп. 38-40, где указанная кристаллическая форма представляет собой безводную форму А фосфата.
44. Способ по пп. 38-40, где указанная кристаллическая форма представляет собой безводную форму В тартрата.

45. Композиция, содержащая по меньшей мере 90 мас.% кристаллической формы по п. 2, в пересчете на массу композиции.

46. Композиция по п. 45, где кристаллическая форма представляет собой безводную свободную форму А.

5 47. Композиция по п. 45, где кристаллическая форма представляет собой безводную свободную форму В.

10

15

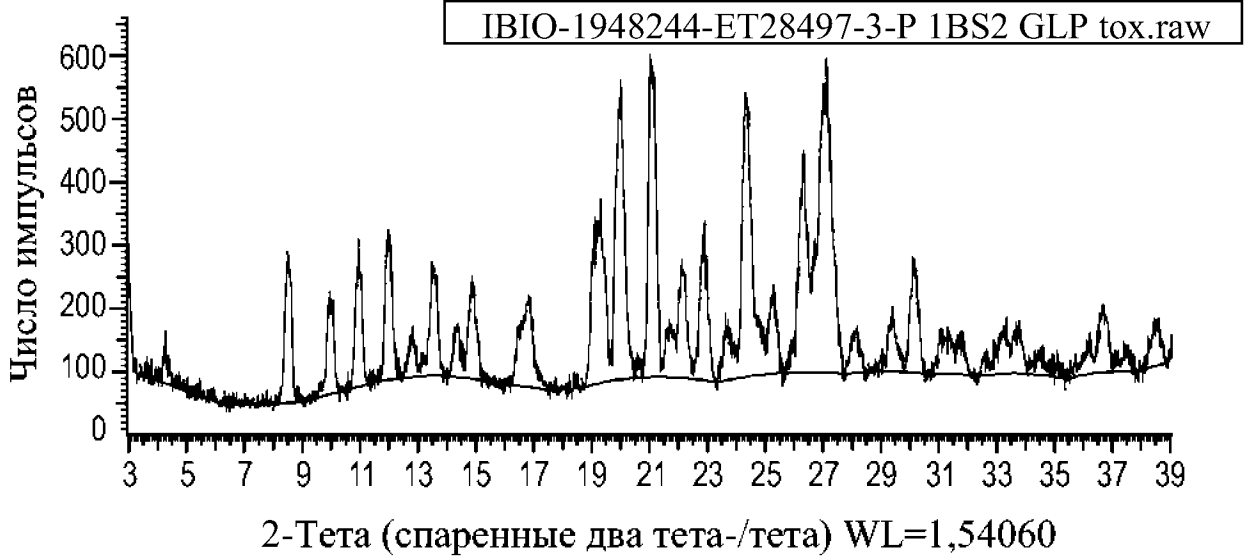
20

25

30

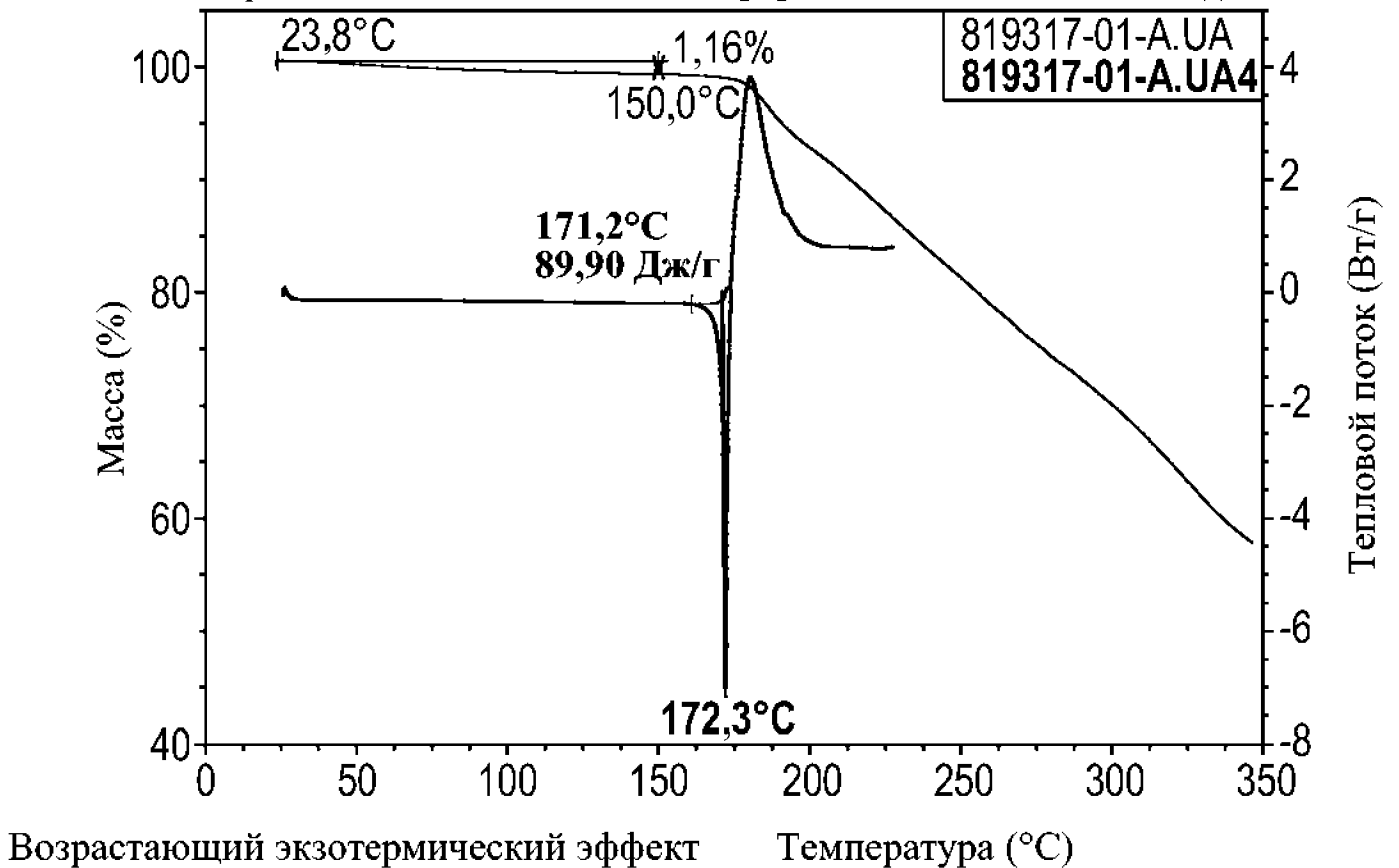
Фиг. 1

Порошковая рентгенограмма свободной формы типа А соединения (I).



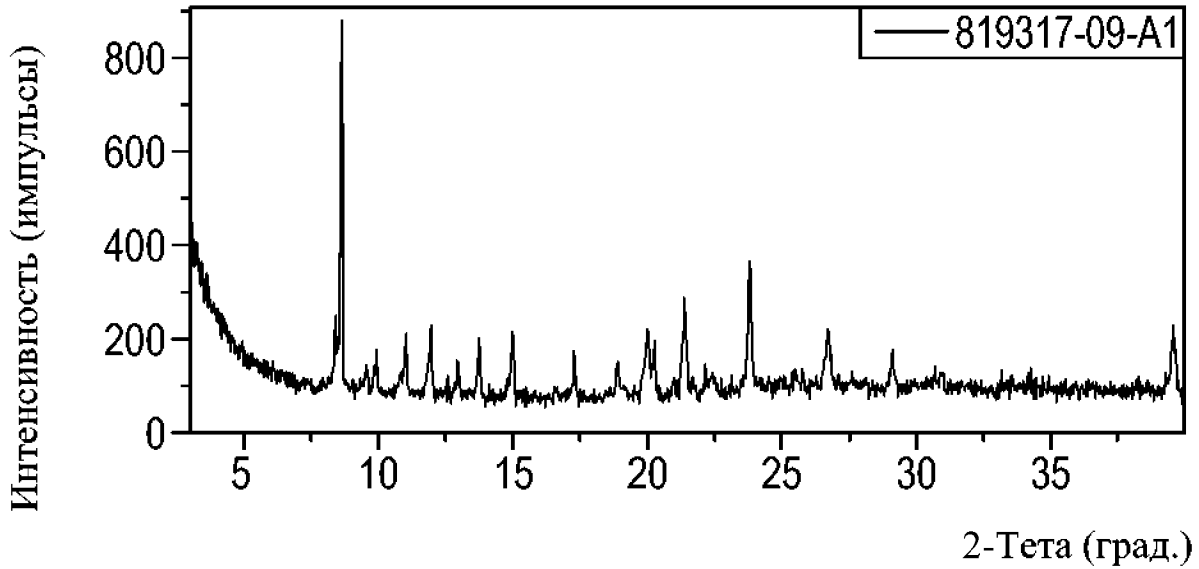
Фиг. 1В

Кривые TGA/DSC свободной формы типа А соединения (I).



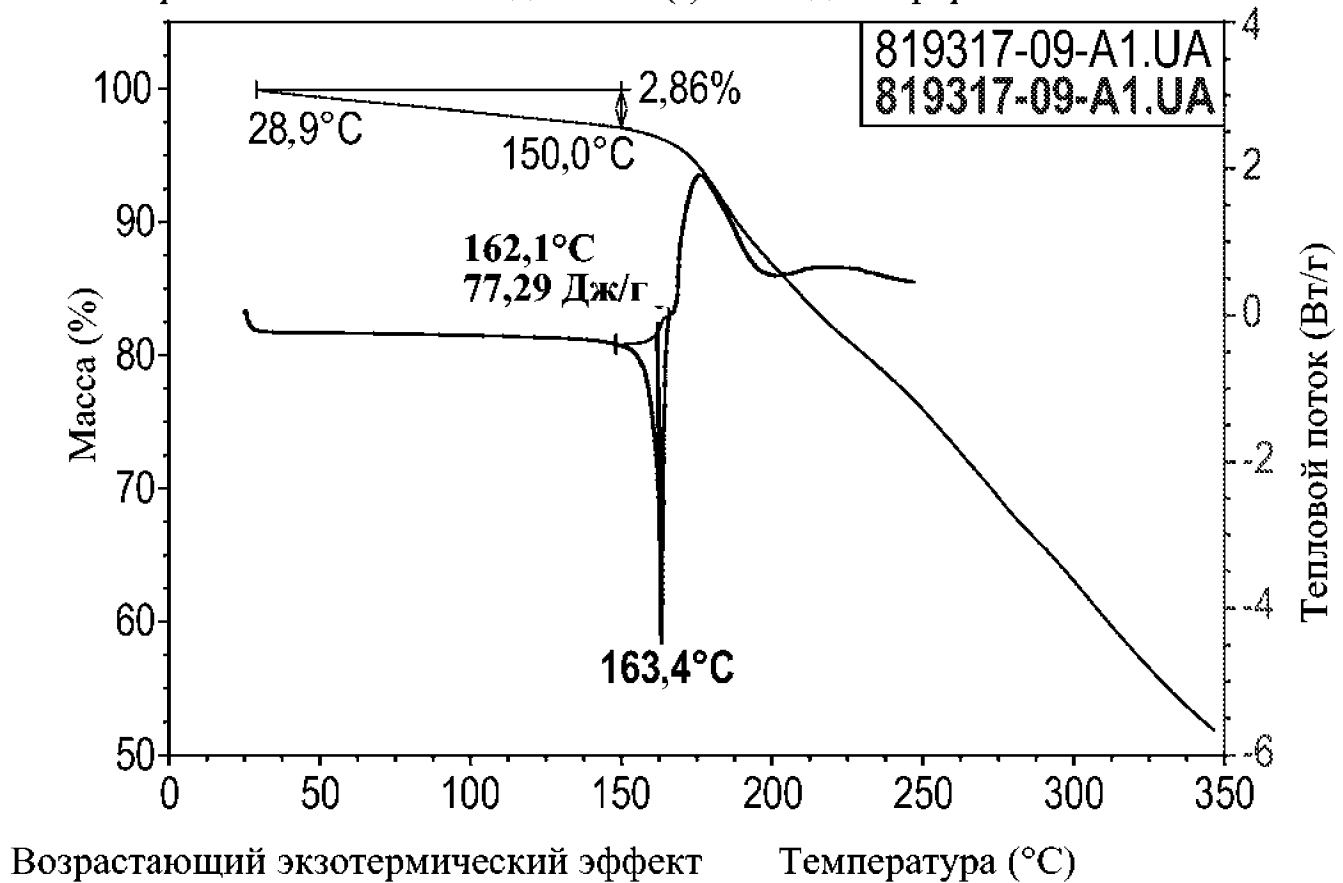
Фиг. 2

Порошковая рентгенограмма свободной формы типа В соединения (I).



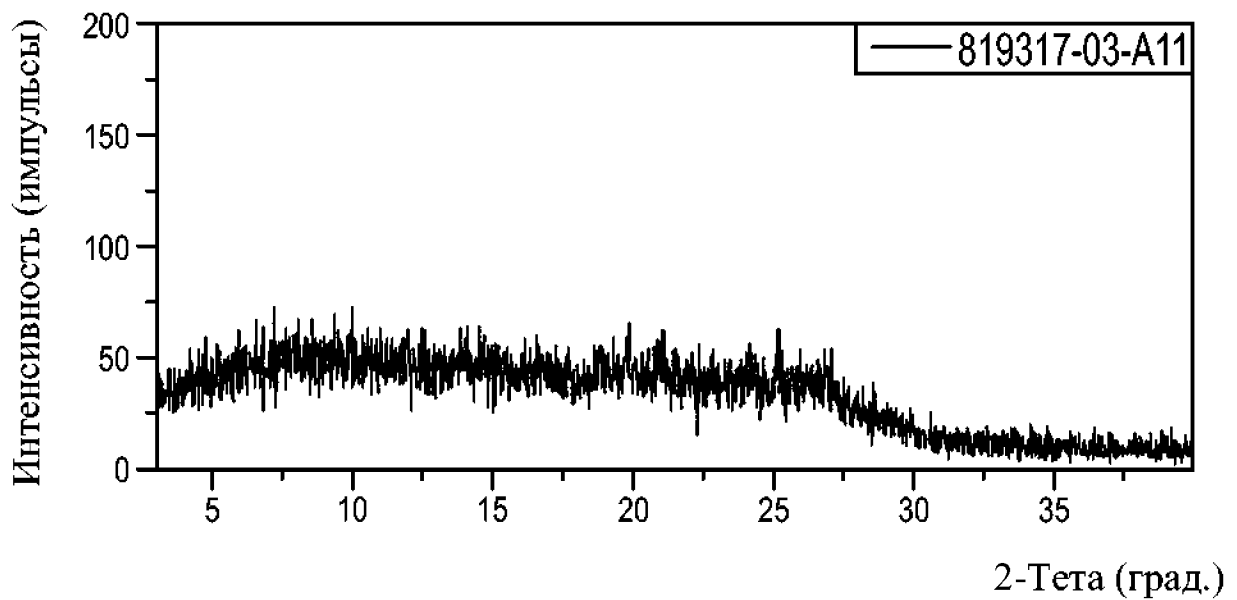
Фиг. 2В

Кривые TGA/DSC соединения (I) свободной формы типа В.



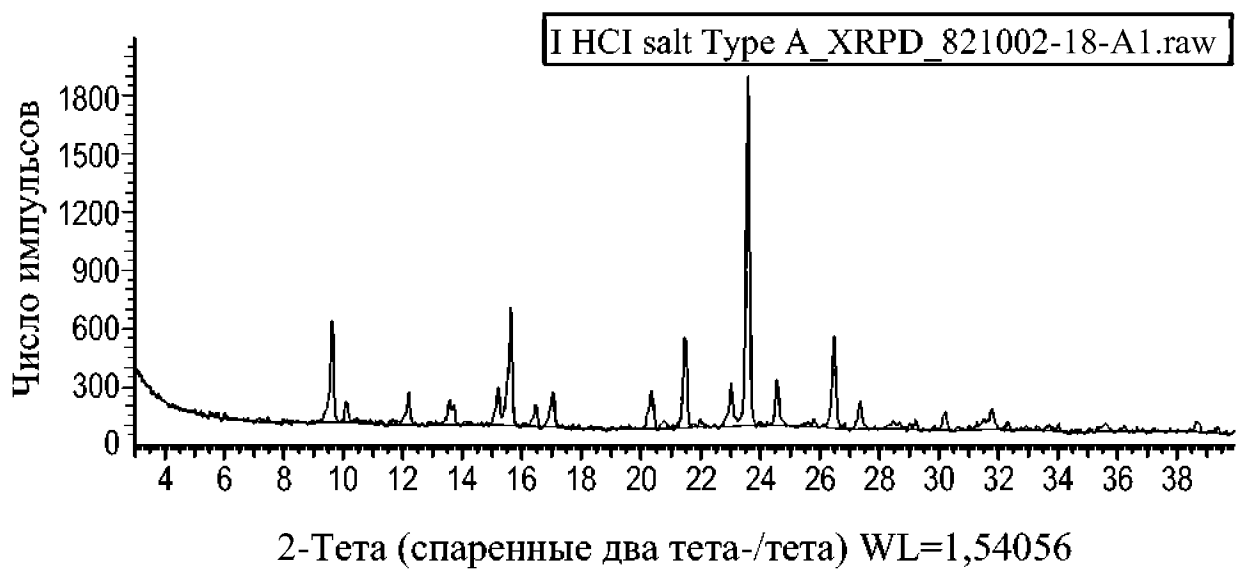
Фиг. 3

Порошковая рентгенограмма аморфной свободной формы соединения (I).



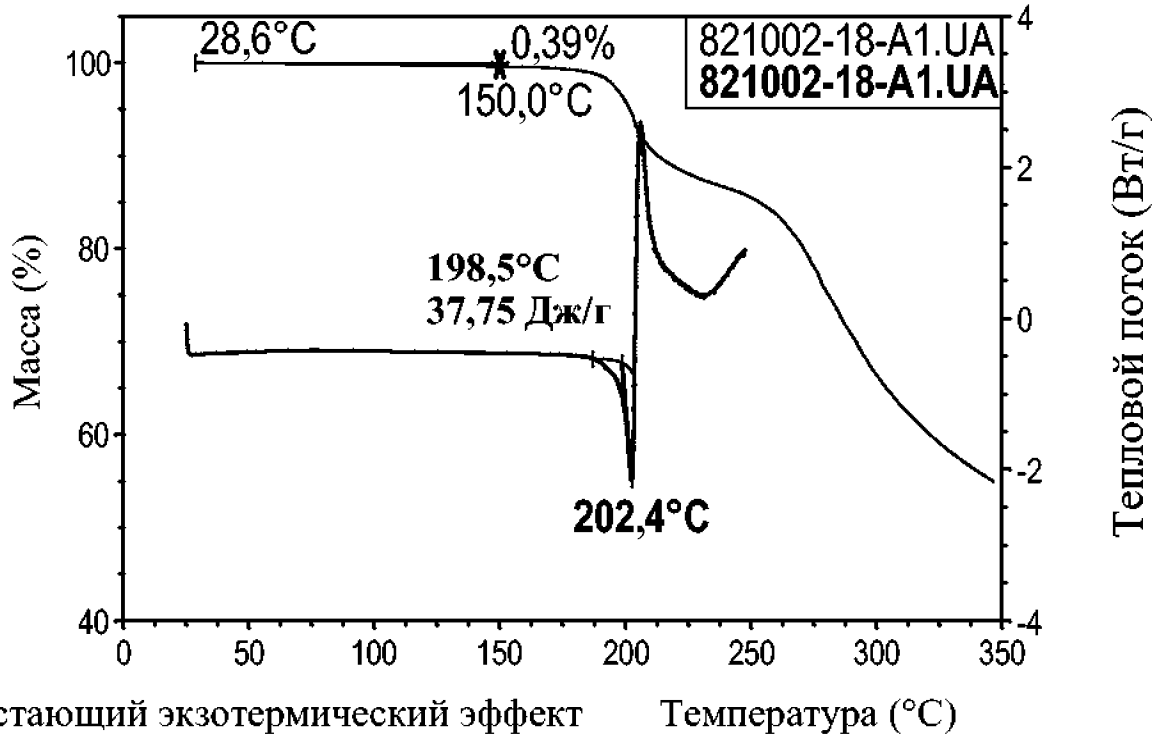
Фиг. 4

Порошковая рентгенограмма формы А соли HCl соединения (I).



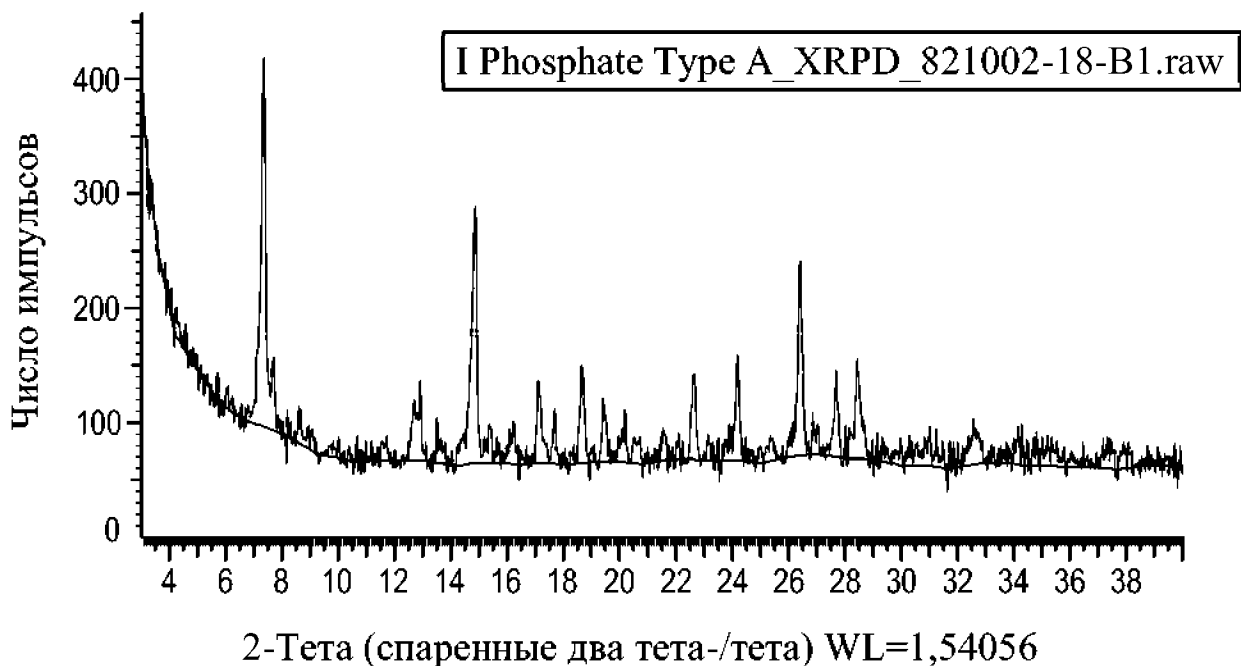
Фиг. 4В

Кривые TGA/DSC формы А соли HCl соединения (I).



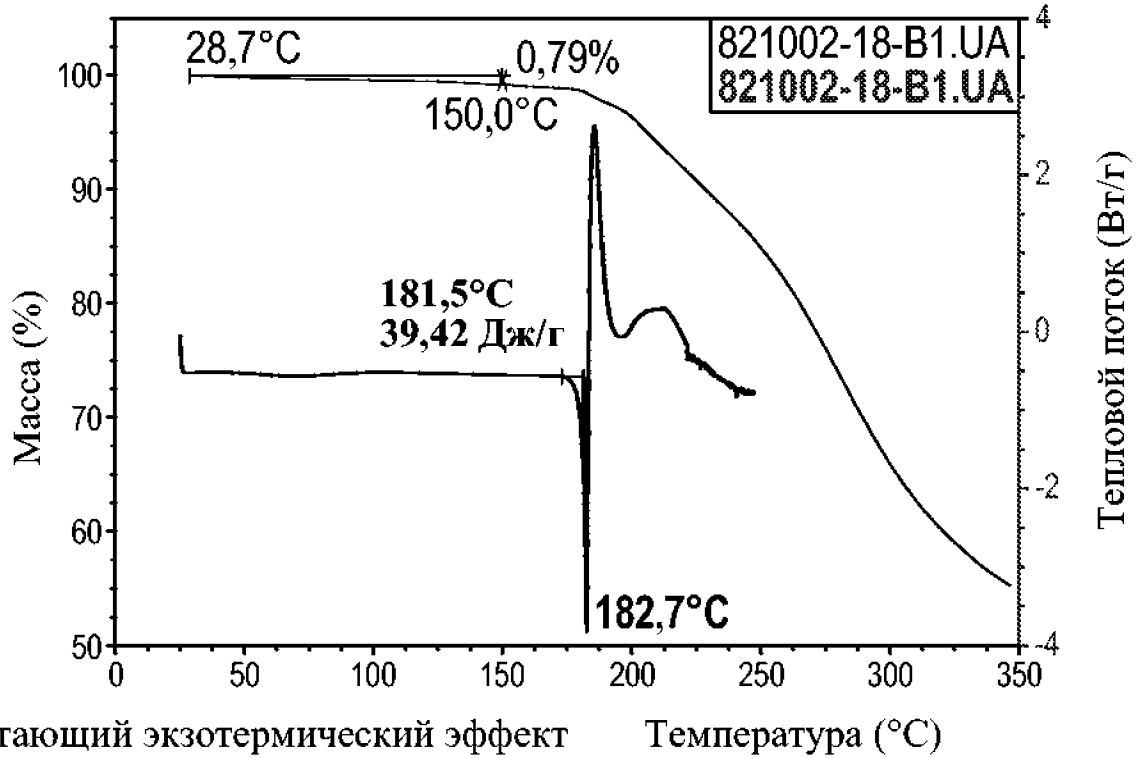
Фиг. 5

Порошковая рентгенограмма формы А фосфатной соли соединения (I).



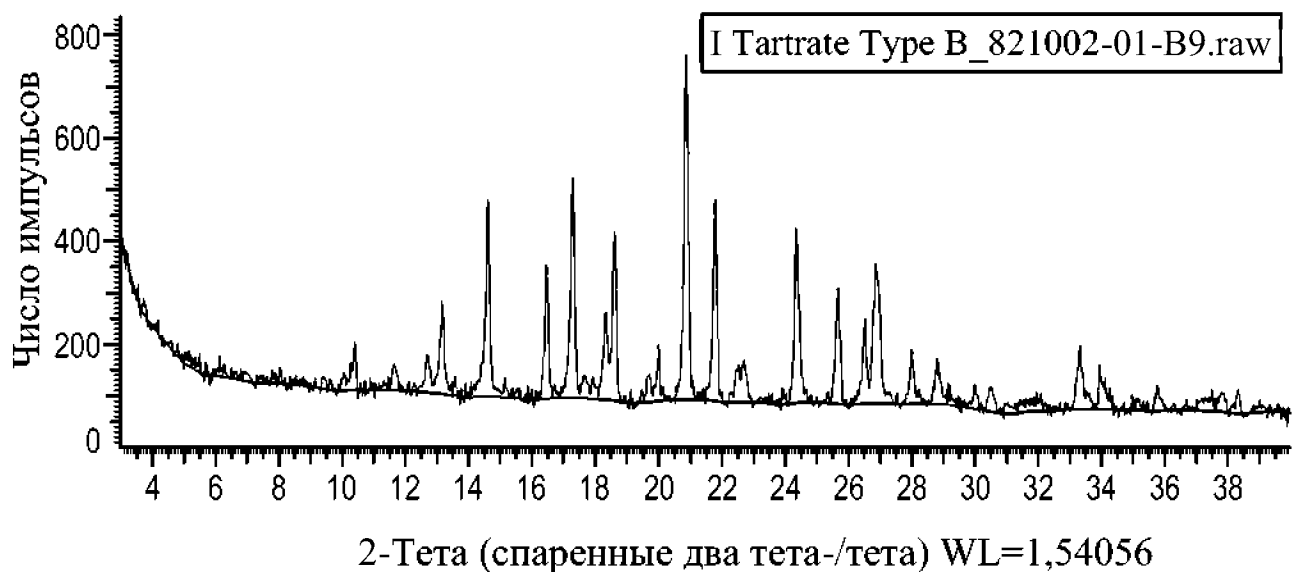
Фиг. 5В

Кривые TGA/DSC формы А фосфатной соли соединения (I).



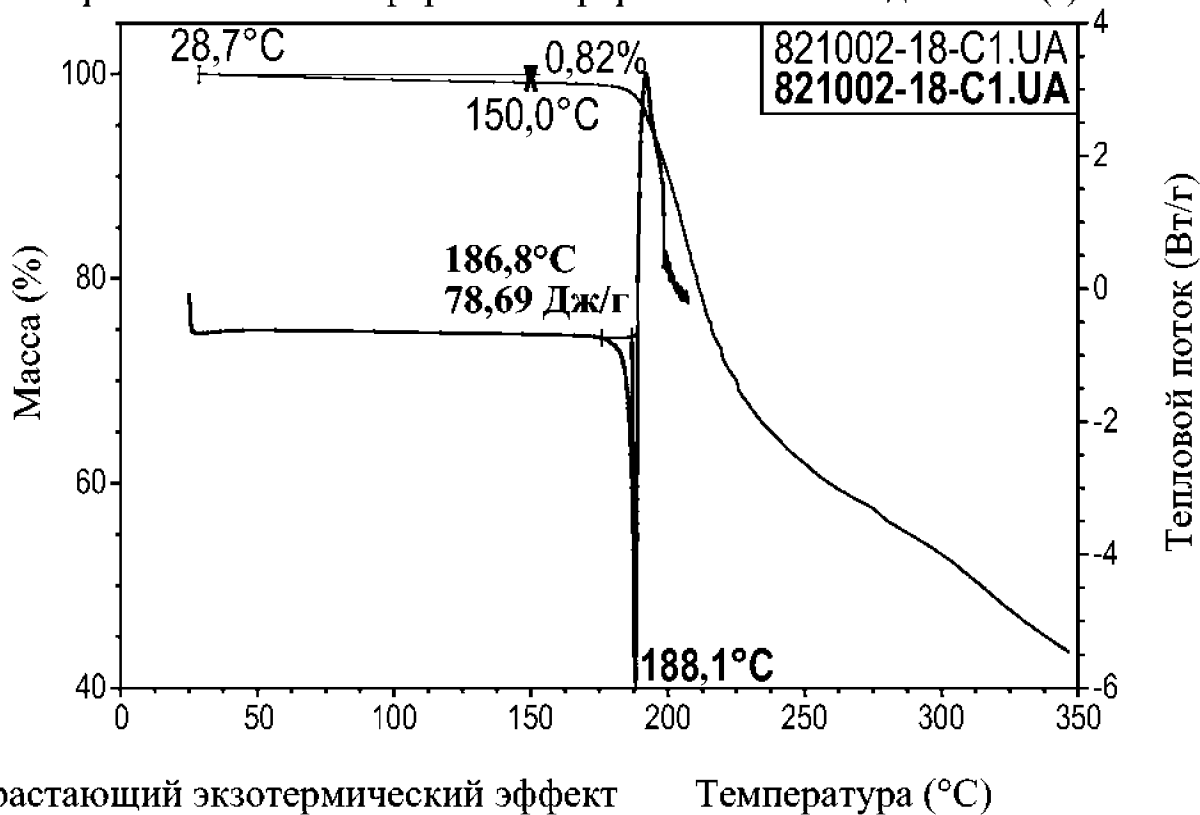
Фиг. 6

Порошковая рентгенограмма формы В тартратной соли соединения (I).



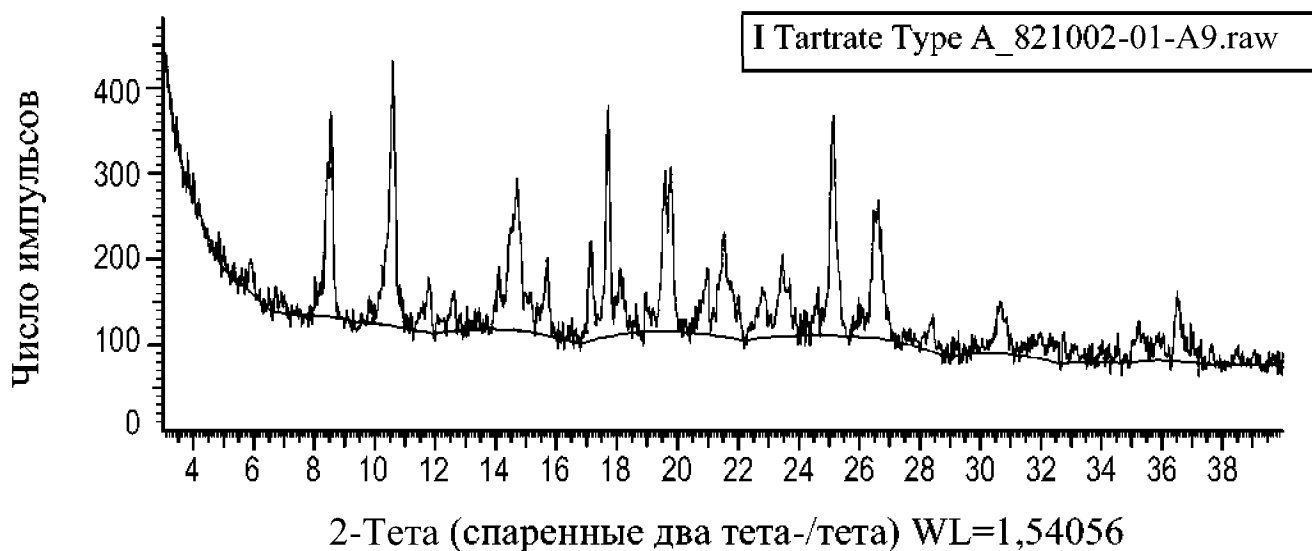
Фиг. 6В

Кривые TGA/DSC формы В тартратной соли соединения (I).



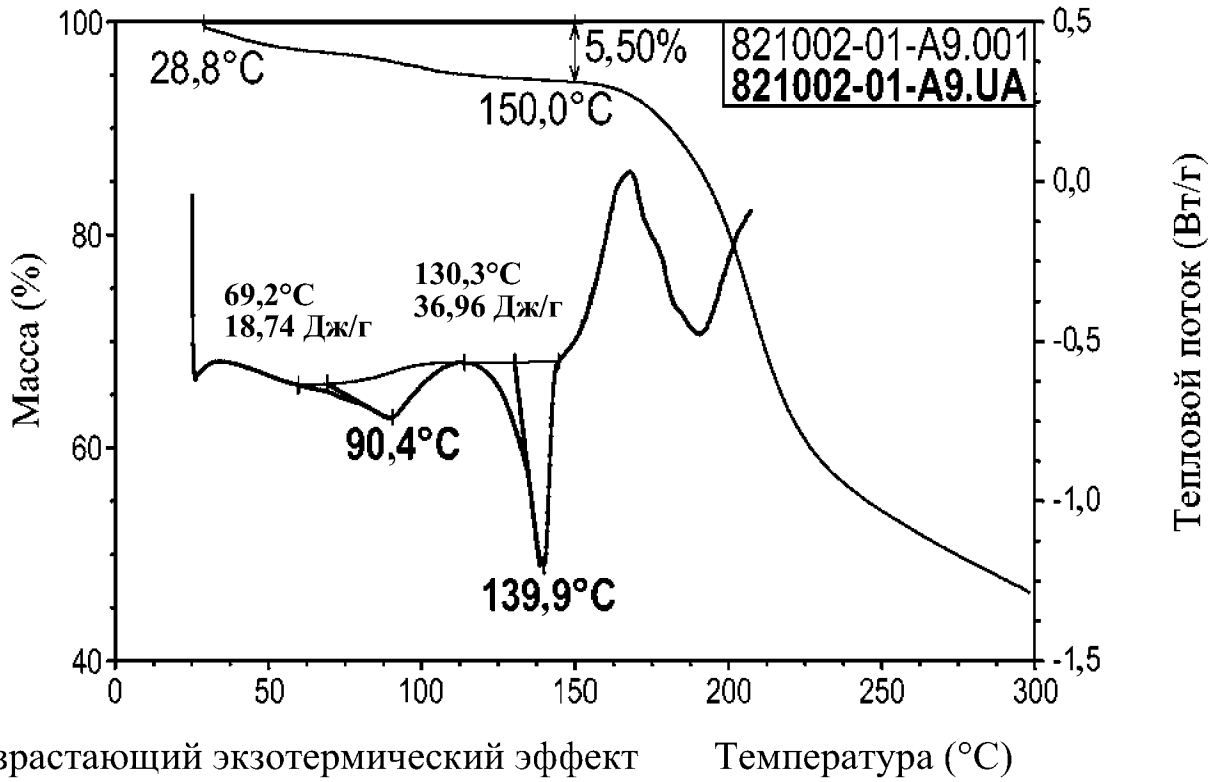
Фиг. 7

Порошковая рентгенограмма формы А тартратной соли соединения (I).



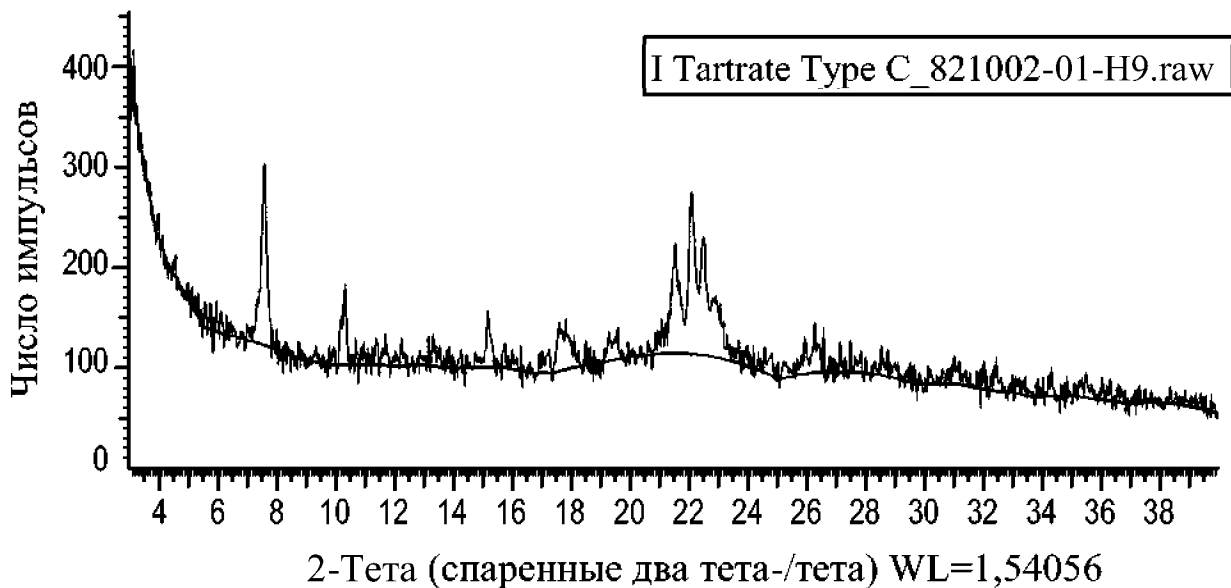
Фиг. 7В

Кривые TGA/DSC формы А тартратной соли соединения (I).



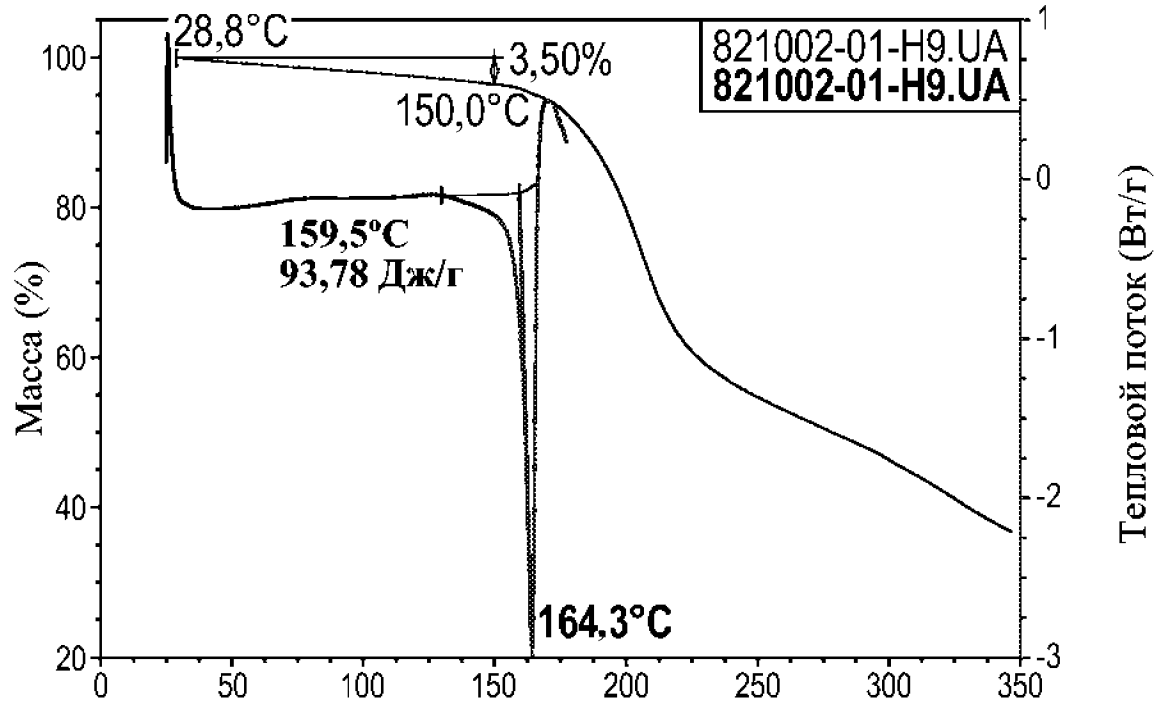
Фиг. 8

Порошковая рентгенограмма формы С тартратной соли соединения (I).



Фиг. 8В

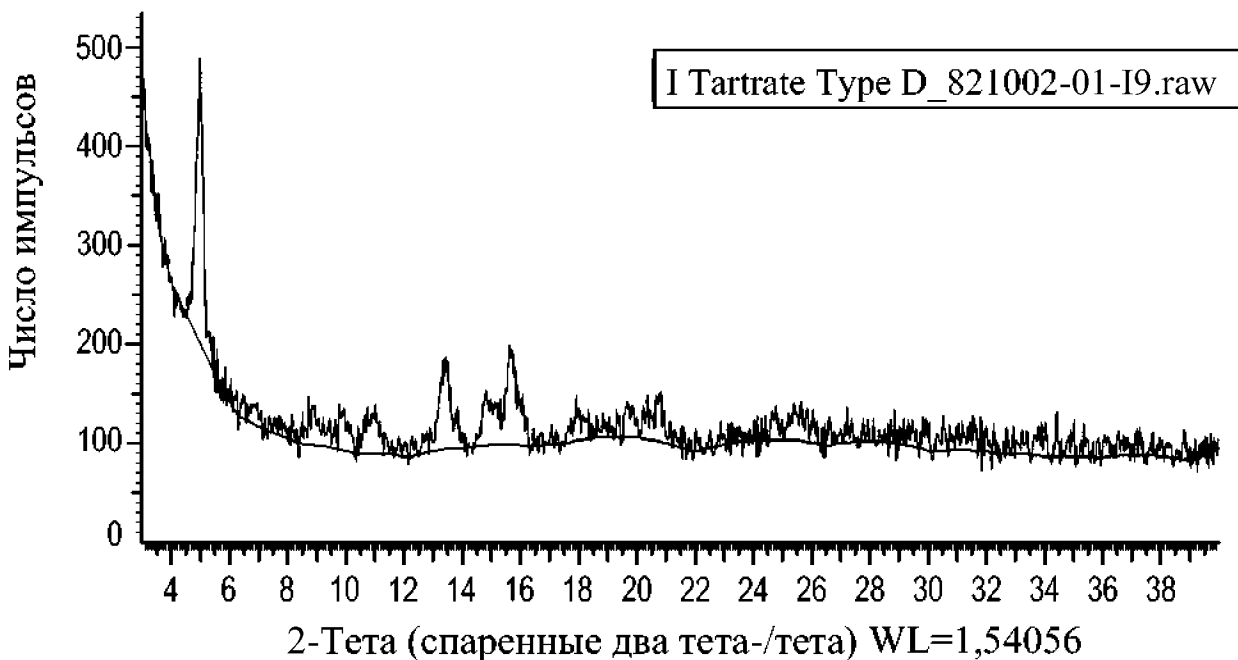
Кривые TGA/DSC формы С тартратной соли соединения (I).



Возрастающий экзотермический эффект Температура (°C)

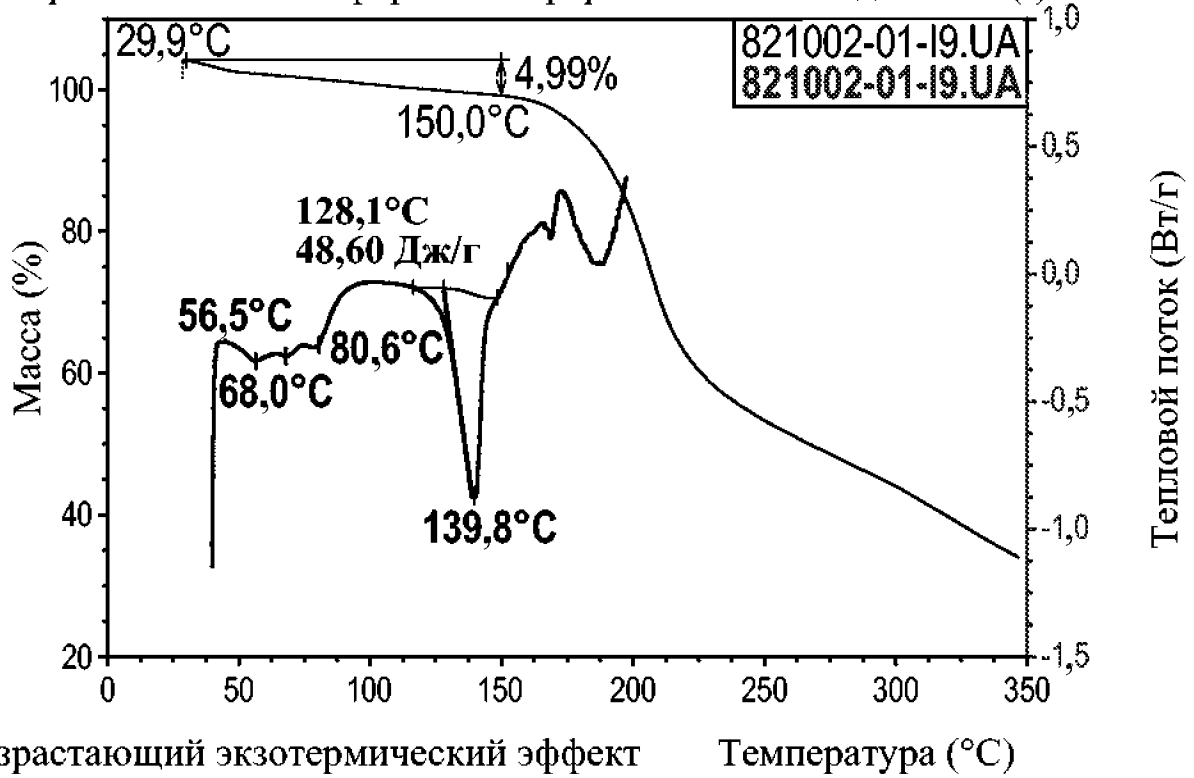
Фиг. 9

Порошковая рентгенограмма формы D тартратной соли соединения (I).



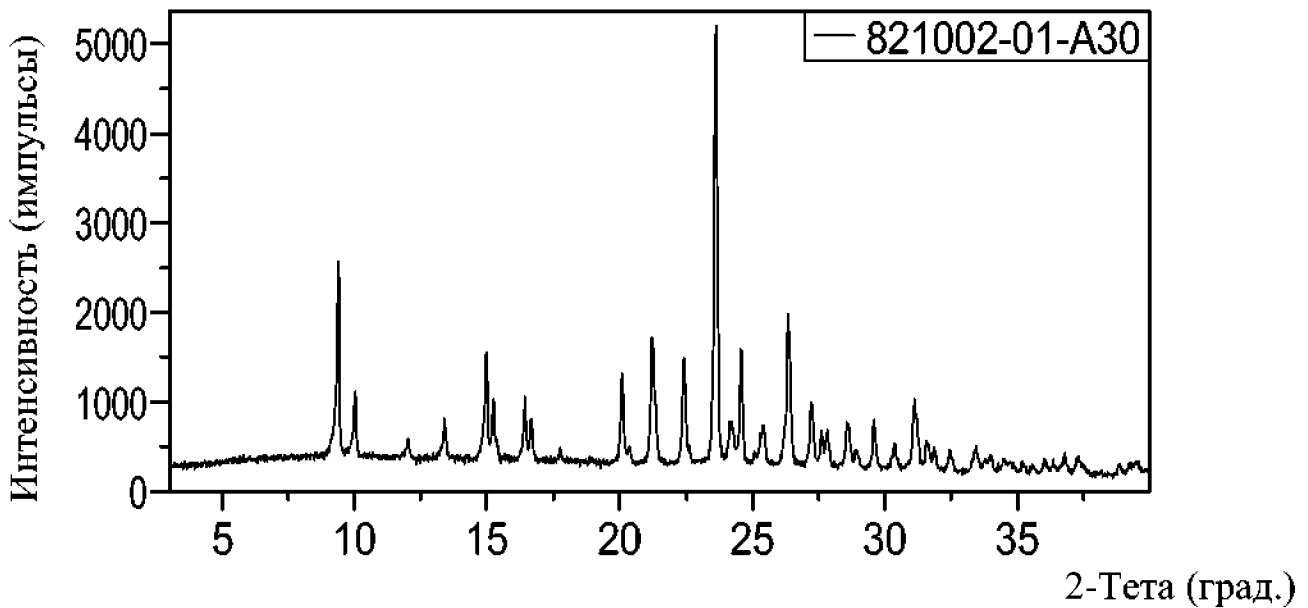
Фиг. 9В

Кривые TGA/DSC формы D тартратной соли соединения (I).



Фиг. 10

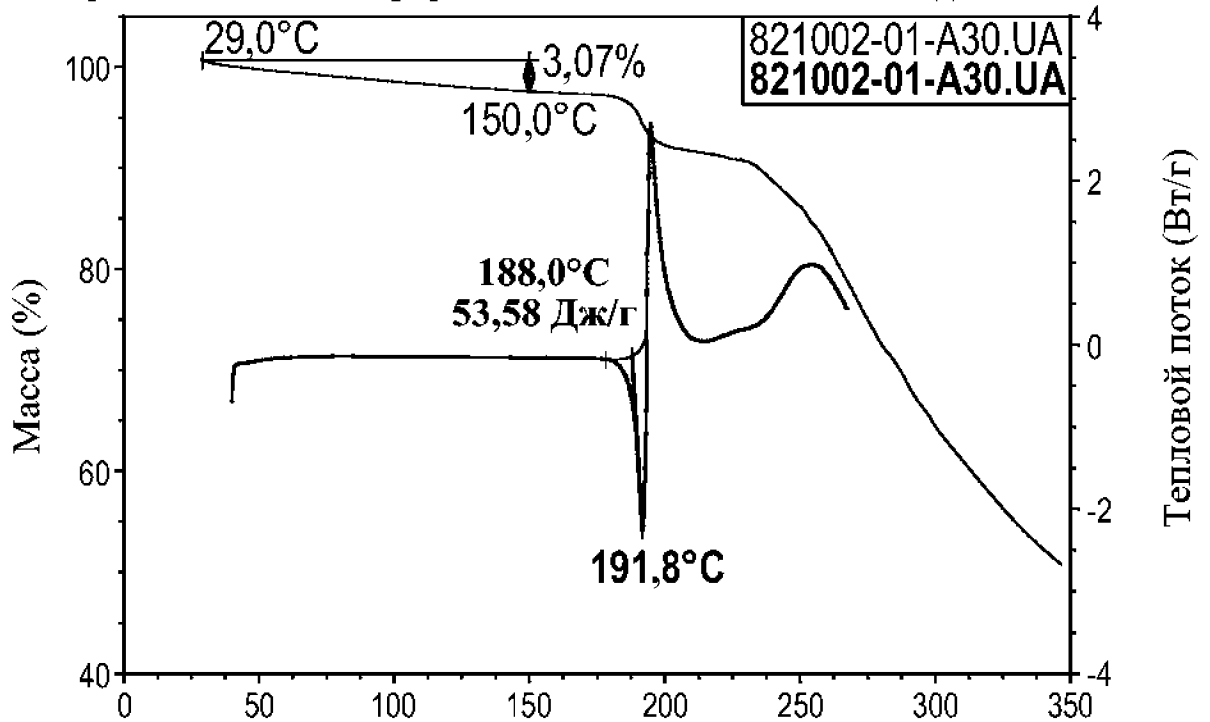
Порошковая рентгенограмма формы А соли HBr соединения (I).



10/17

Фиг. 10В

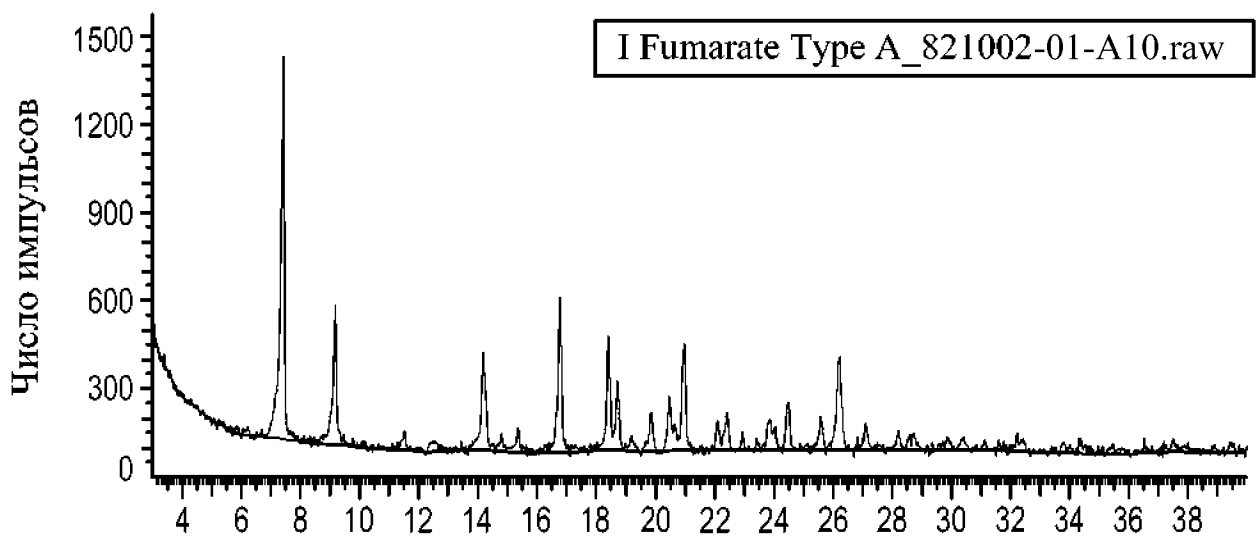
Кривые TGA/DSC формы А соли HBr соединения (I).



Возрастающий экзотермический эффект Температура (°C)

Фиг. 11

Порошковая рентгенограмма формы А fumarатной соли соединения (I)

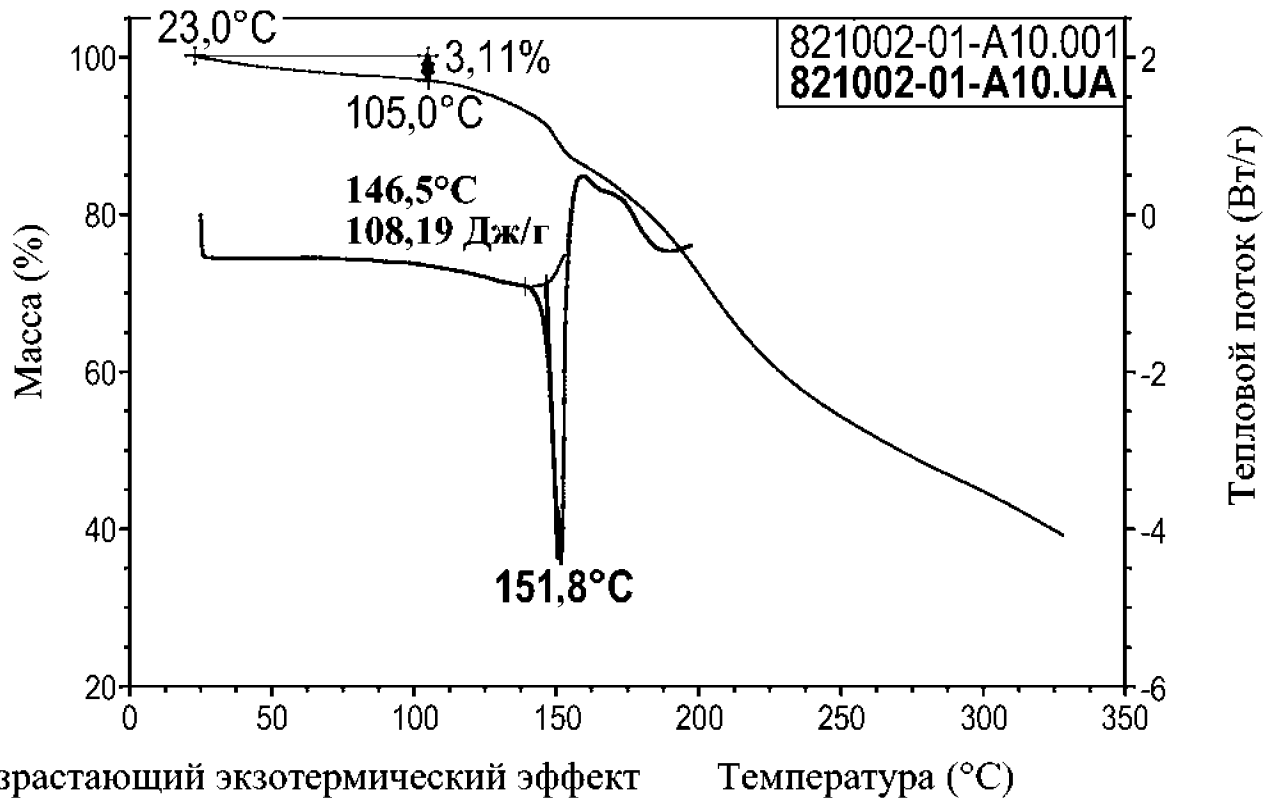


2-Тета (спаренные два тета-/тета) WL=1,54056

11/17

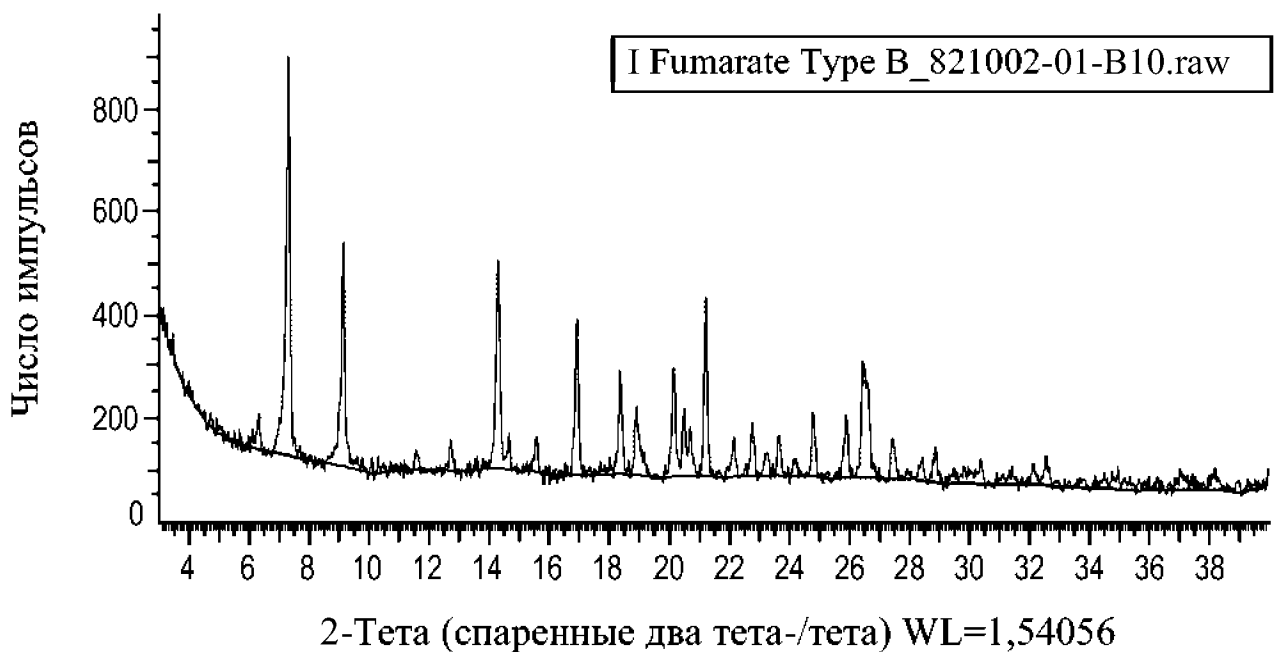
Фиг. 11В

Кривые TGA/DSC формы А fumarатной соли соединения (I).



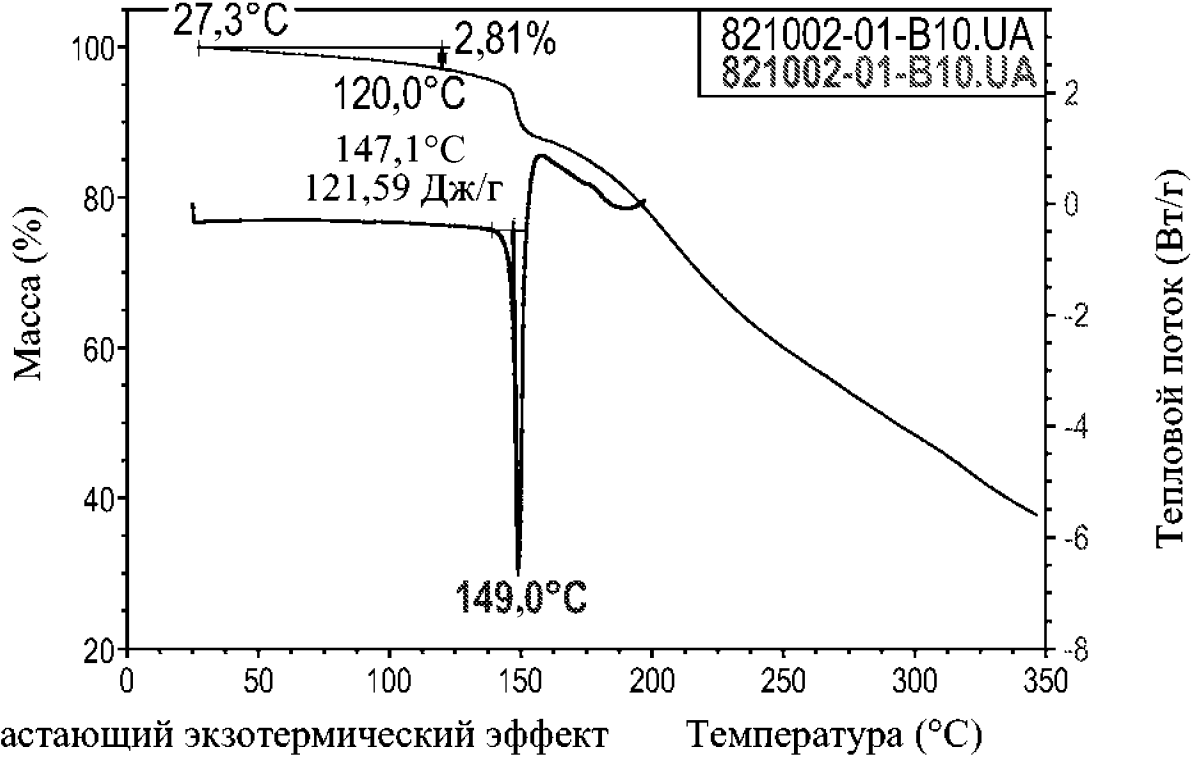
Фиг. 12

Порошковая рентгенограмма формы В fumarатной соли соединения (I)



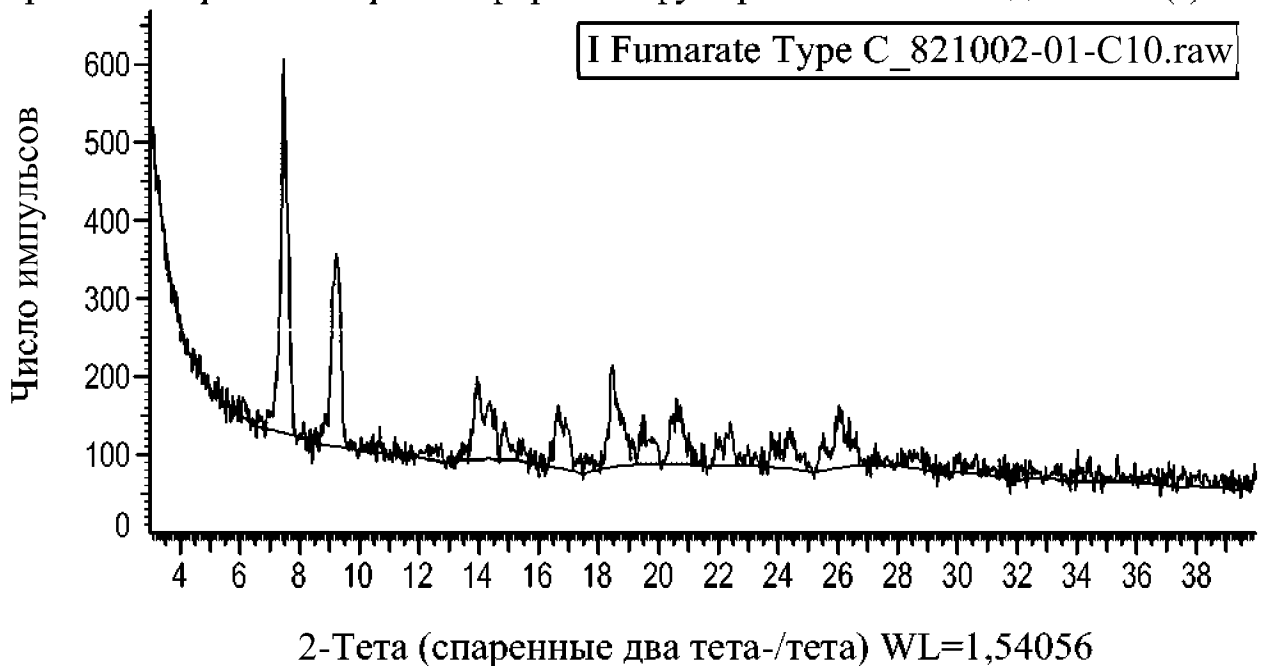
Фиг. 12В

Кривые TGA/DSC формы В fumarатной соли соединения (I).



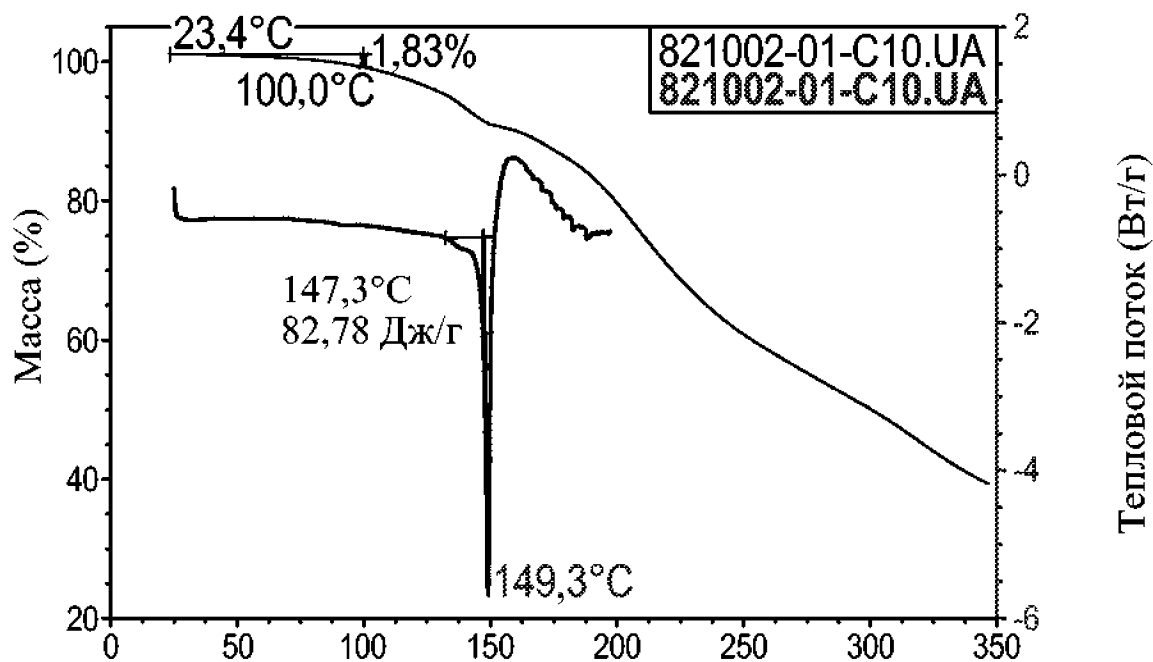
Фиг. 13

Порошковая рентгенограмма формы С fumarатной соли соединения (I).



Фиг. 13В

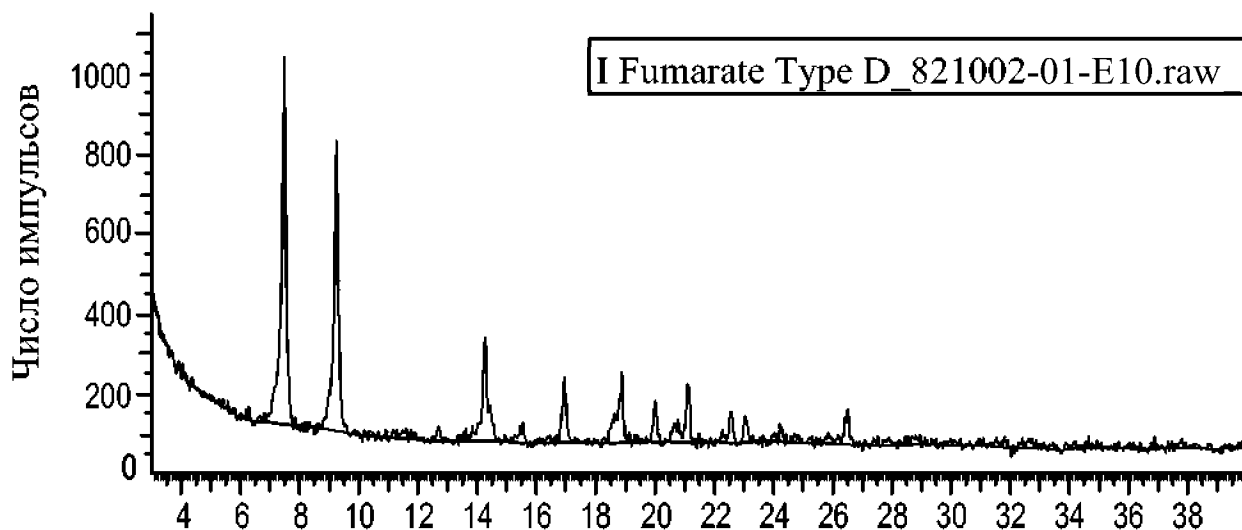
Кривые TGA/DSC формы С fumarатной соли соединения (I).



Возрастающий экзотермический эффект Температура (°C)

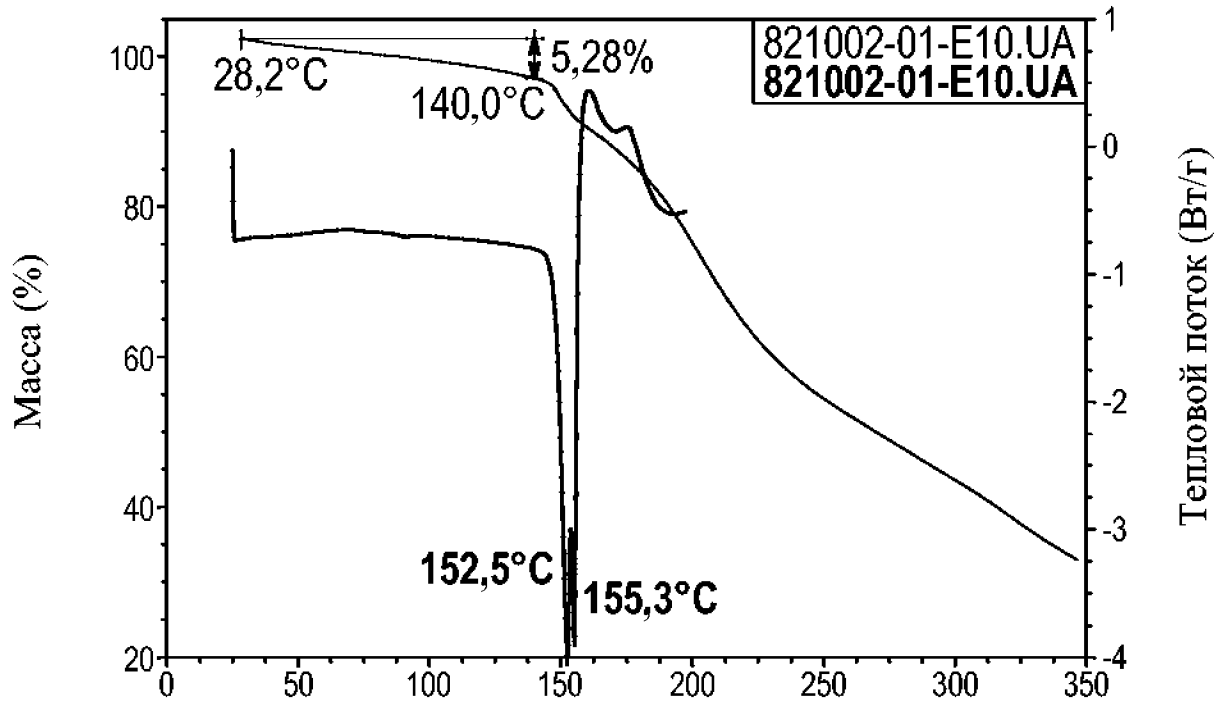
Фиг. 14

Порошковая рентгенограмма формы D fumarатной соли соединения (I).



Фиг. 14В

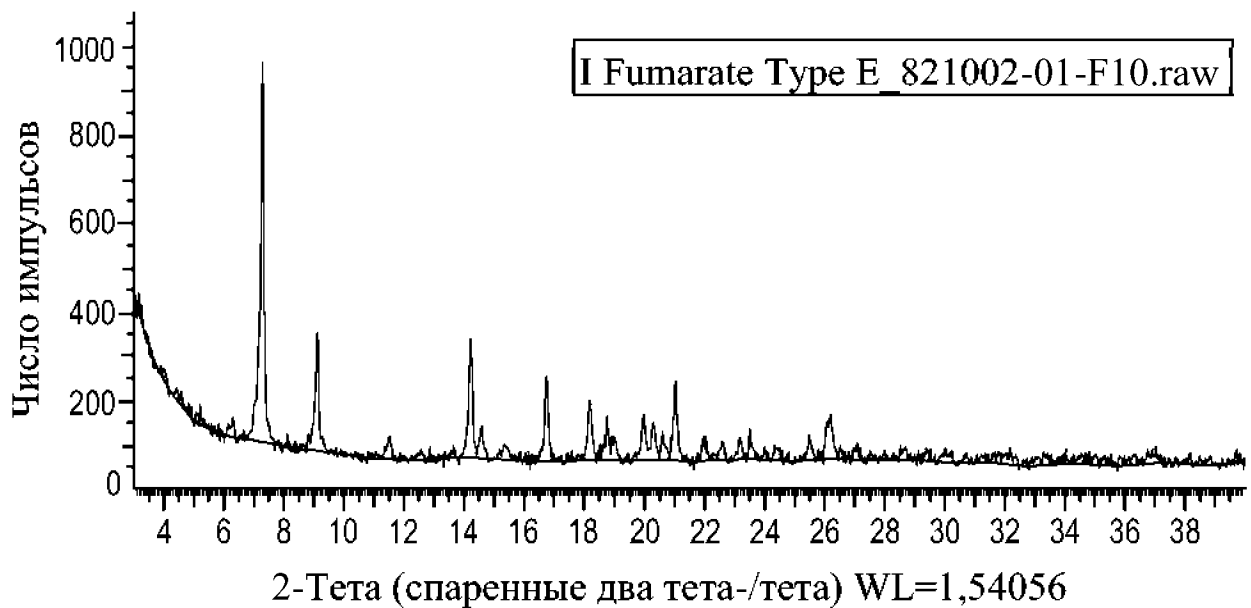
Кривые TGA/DSC формы D fumarатной соли соединения (I).



Возрастающий экзотермический эффект Температура (°C)

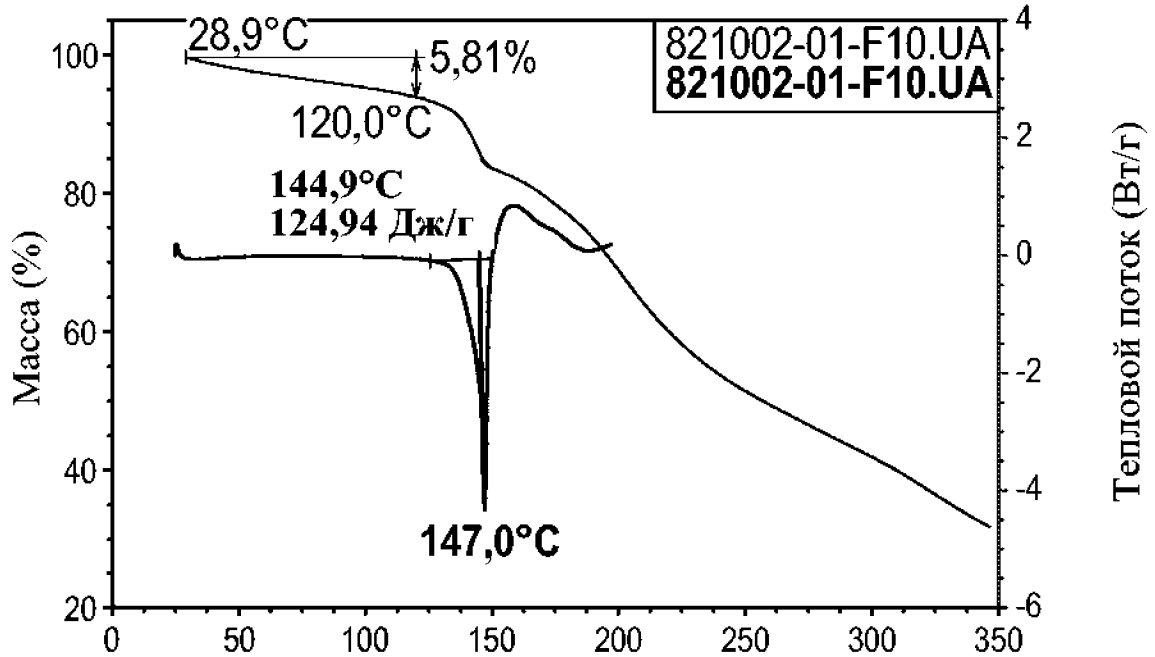
Фиг. 15

Порошковая рентгенограмма формы E fumarатной соли соединения (I).



Фиг. 15В

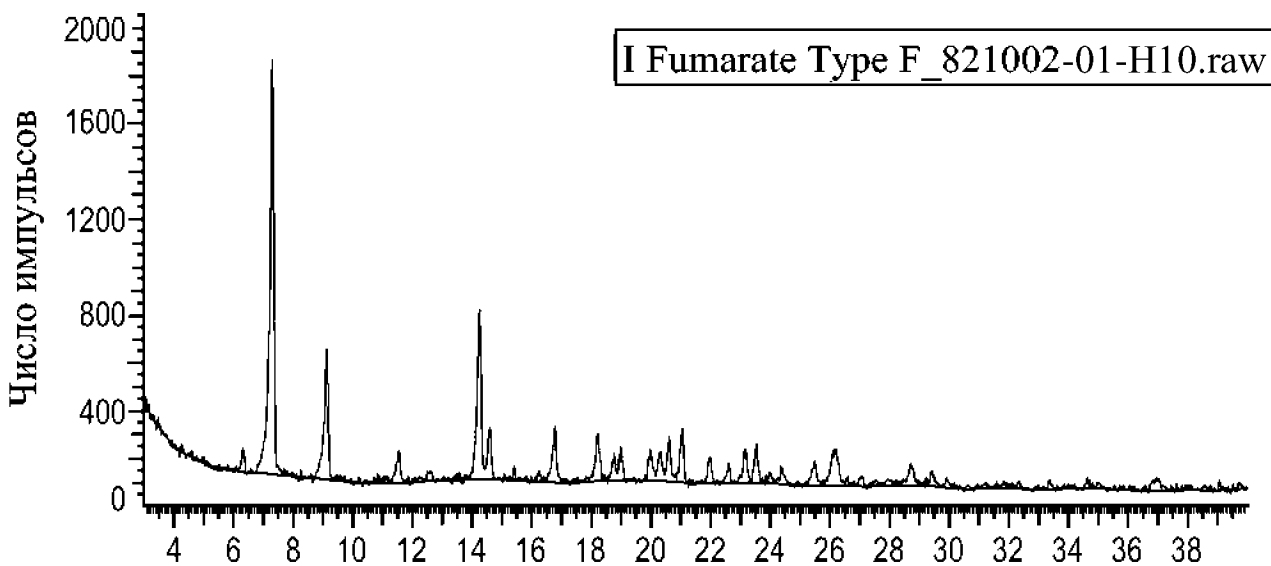
Кривые TGA/DSC фумаратной соли формы E соединения (I)



Возрастающий экзотермический эффект Температура (°C)

Фиг. 16

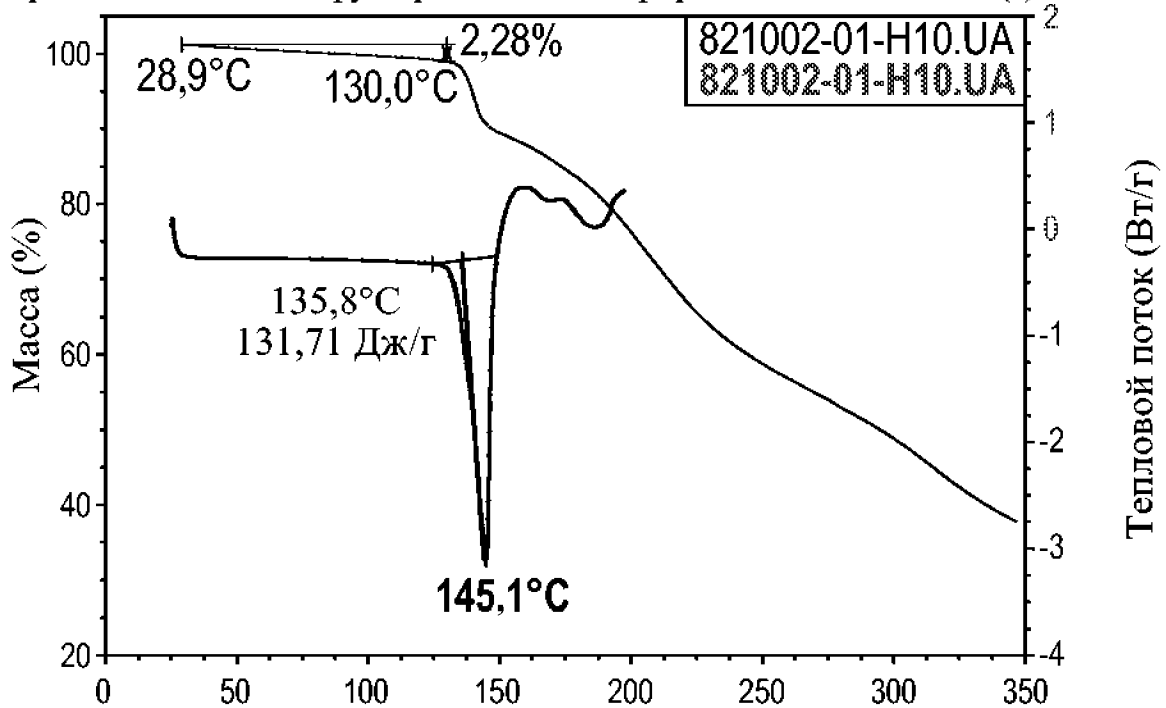
Порошковая рентгенограмма формы F фумаратной соли соединения (I).



2-Тета (спаренные два тета-/тета) WL=1,54056

Фиг. 16В

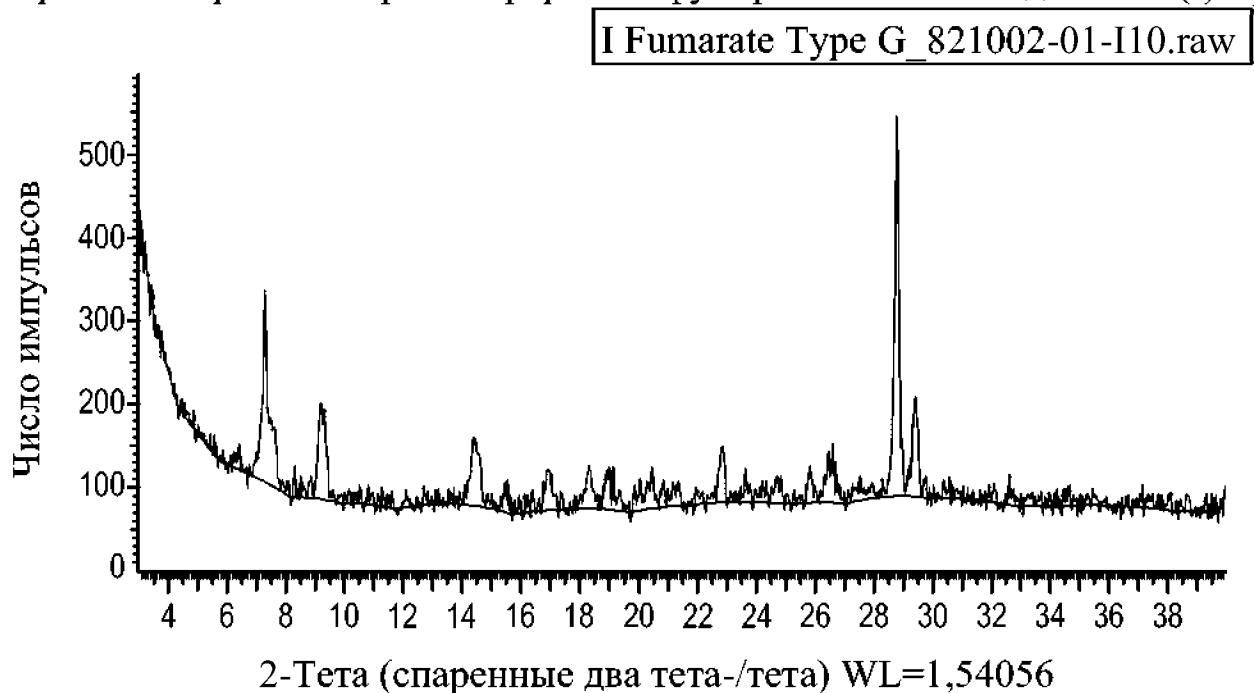
Кривые TGA/DSC фумаратной соли формы F соединения (I).



Возрастающий экзотермический эффект Температура (°C)

Фиг. 17

Порошковая рентгенограмма формы G фумаратной соли соединения (I).



Фиг. 17В

Кривые TGA/DSC фумаратной соли формы G соединения (I).

