

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392553 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.18

(22) Дата подачи заявки
2022.03.11

(51) Int. Cl. *C07D 213/89* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДИН N-ОКСИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110265997.3; 202210195905.3

(32) 2021.03.11; 2022.03.01

(33) CN

(86) PCT/CN2022/080430

(87) WO 2022/188872 2022.09.15

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ ДЖЕМИНКЕР
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД;
ЦЗЯНСИ ДЖЕМИНКЕР ГРУП КО.,
ЛТД (CN)

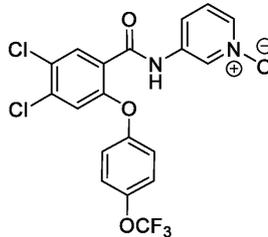
(72) Изобретатель:

Чжанг Йонг, Цао Ченг, Ван Чжингвей,
Ченг Хонгминг, Пэнг Цзяньбяо (CN)

(74) Представитель:

Абильманова К.С. (KZ)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам соединения пиридин N-оксида и их применению, в частности к кристаллическим формам соединения формулы (I)



фармацевтическим композициям на их основе и их применению.

A1

202392553

202392553

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДИН N-ОКСИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Настоящая заявка испрашивает установление приоритета на основании следующих заявок:

номер заявки: CN 202110265997.3, дата подачи: 11 марта 2021 года;

номер заявки: CN 202210195905.3, дата подачи: 1 марта 2022 года.

Область техники

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам соединения, представленного формулой (I), содержащей их фармацевтической композиции и их применению в качестве блокаторов потенциал-зависимого натриевого канала (NaV).

Уровень техники

Боль является одним из наиболее распространенных клинических симптомов и пятым жизненно важным показателем организма после дыхания, пульса, кровяного давления и температуры тела, который оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов.

Согласно статистике, мировой рынок анальгетиков составлял примерно 36 миллиардов долларов США в 2018 году, и ожидается, что к 2023 году достигнет 56 миллиардов долларов США. При этом в острых случаях от умеренной до тяжелой степени заболевания пациенты полагаются главным образом на опиоиды, которые составляют приблизительно две трети доли рынка анальгетиков, и их доля в будущем будет постоянно расти при ежегодном приросте, составляющем 2,5%. Количество пациентов с хронической болью, преимущественно с нейропатической болью и болью при артрите, возрастает с каждым годом, соответственно ожидается, что ежегодный прирост обезболивающих средств на рынке составит примерно 18%, и это станет главной движущей силой для непрерывного роста мирового рынка таких средств в следующем десятилетии.

Нейропатическая боль представляет собой хроническую боль, вызванную повреждением или заболеванием периферической соматосенсорной нервной системы, и ее симптомы включают спонтанную боль и повышенную чувствительность или возникновение беспричинных болевых ощущений (аллодинию) при воздействии раздражителей, которые, как правило, боль не вызывают. Общие причины и условия возникновения нейропатической боли включают: диабет, опоясывающий герпес, повреждение спинного мозга, апоплексию, рассеянный склероз, рак, ВИЧ-инфекцию,

поясничную или шейную радикулопатию, а также травму или повреждение нервов после оперативного вмешательства. Остеоартрит, также известный как дегенеративный артрит, представляет собой разрушение кости и суставного хряща, вызванное различными факторами, которые могут приводить к неровностям на поверхности кости, участвующей в образовании суставов, и к образованию остеофитов, основными клиническими проявлениями которых являются боль в суставах и их тугоподвижность. Длительная боль не только влияет на способность пациента к полноценному сну, работе и жизни, но также увеличивает частоту эмоциональных расстройств, таких как депрессия или тревожность, таким образом возлагая тяжелое социально-экономическое бремя на семьи пациентов и общество в целом.

Согласно данным, опубликованным Международным конгрессом по нейропатической боли (NeuPSIG), распространенность нейропатической боли составляет приблизительно 3,3-8,2%. В соответствии с этими сведениями только в Китае насчитывается, по меньшей мере, 50 миллионов пациентов. В 2017 году зарегистрировано 30,5 миллиона пациентов с нейропатической болью в США, Японии и пяти основных регионах Европы (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания), и их количество увеличивается с каждым годом. Нейропатическая боль является одним из наиболее сложных в лечении заболеваний, и большинство существующих вариаций лечения все еще не позволяют достичь удовлетворительных результатов. Сообщалось, что медикаментозное лечение позволяет своевременно облегчить или снять боль только у 14,9% амбулаторных пациентов, а это означает, что около 85% пациентов с болью не получают актуальное и эффективное медикаментозное лечение, и поэтому некоторые пациенты вынуждены прибегать к хирургическим вмешательствам. В настоящее время лекарственные средства первой линии, используемые клинически для лечения нейропатической боли, представляют собой преимущественно модуляторы кальциевых каналов (такие как прегабалин, габапентин), трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата 5-гидрокситриптамина и норадреналина (такие как дулоксетин, венлафаксин и другие противосудорожные средства, антидепрессанты). Эти лекарственные средства имеют ограниченную эффективность, а их прием вызывает различные неблагоприятные реакции организма. Дулоксетин является одним из лекарственных средств первой линии для лечения нейропатической боли, основные побочные эффекты которого включают в себя желудочно-кишечные реакции, тошноту, сонливость, сухость во рту, гипергидроз и головокружение, при этом скорость его выведения из организма составляет 15-20%.

Противоэпилептические лекарственные средства габапентин и прегабалин являются основными лекарственными средствами при лечении нейропатической боли, которые могут вызывать головокружение, сонливость, периферический отек, набор веса, слабость, головную боль и сухость во рту и многие другие неблагоприятные реакции. В последние годы также было обнаружено, что применение лекарственного средства прегабалин может вызывать, у очень небольшого числа пациентов, суицидальные мысли и поведение, приводящие к самоповреждению.

По оценкам специалистов количество пациентов с остеоартритом является очень большим и насчитывает более 400 миллионов пациентов с остеоартритом в мировом масштабе, причем количество пациентов в Китае превысило 100 миллионов. В настоящее время не существует эффективного лечения боли при остеоартрите. Лечение в клинических условиях предполагает физиотерапию, медикаментозное и хирургическое лечение. Физиотерапия предусматривает гипертермию, гидротерапию, ультразвук и массаж и т.п. при необходимости с использованием вспомогательных приспособлений, способных снижать давление в суставах и ослаблять боль, но все же эффект от физиотерапии весьма ограничен, и поэтому лечение наиболее сложных проявлений заболевания требует использования лекарственных средств. Все эти лекарственные средства обладают различными степенями побочных воздействий на организм пациентов.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства подходят только при боли от низкой до умеренной степени и вызывают побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистые и цереброваскулярные риски. Опиоидные анальгетики, как принято, используются при боли тяжелой степени, но при этом оказывают значимые побочные эффекты на организм, такие как тошнота и рвота, запор и лекарственная зависимость, и по этим причинам не подходят для длительного применения пациентами. Таким образом, разработка новых механизмов нацеливания лекарственных средств на новые мишени, а также безопасных и эффективных анальгетиков с целью восполнения неудовлетворенных потребностей в клиническом лечении имеет важное экономическое и социальное значение.

Последние результаты исследований позволили с течением времени установить, что натриевый канал подтипа 1.8 (NaV1.8) играет важную роль в возникновении и передаче боли/болевого ощущения.

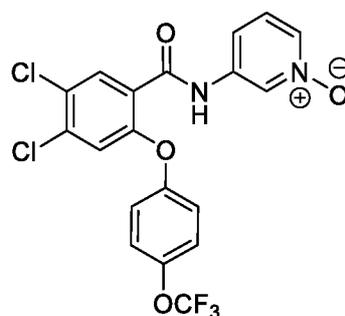
Подтип NaV1.8 представляет собой потенциал-зависимый натриевый канал, в основном экспрессируемый на афферентных нейронах, включая сенсорные нейроны, и

играет важную роль в поддержании возбудимости ноцицептивных сенсорных нейронов, возникновении и устойчивости потенциалов действия, и регулировании болевой или ноцицептивной чувствительности посредством контроля поступления в клетки и вывода из них ионов натрия. Пациенты с мутациями, активирующими канал NaV1.8, испытывают пароксизмальную боль, вызываемую нейропатией тонких волокон (повреждение волокон A δ и немиелинизированных C-волокон, которые в первую очередь отвечают за передачу боли). При заболеваниях, таких как хроническое воспаление и диабет, может повышаться экспрессия или могут изменяться свойства NaV1.8, что приводит к сенсibilизации ноцицептивных нейронов и вызывает различные типы боли. Однако мыши с нокаутом NaV1.8 нечувствительны к боли.

Поиск и исследование лекарственных средств, основанные на определении состояния NaV1.8 при хронической боли, также становятся все более популярными. В настоящее время в мире существует один низкомолекулярный блокатор, находящийся на II фазе клинических испытаний, и множество других низкомолекулярных блокаторов и антител, находящихся на фазе доклинических исследований, в то время как в Китае не ведутся поиск и разработка других новых лекарственных средств для этой мишени. На передовой линии исследований и разработок находится низкомолекулярный блокатор NaV1.8 VX-150 американской компании Vertex, который был протестирован в ходе II фазы клинических испытаний на пациентах с остеоартритом, острой болью и болью, вызванной нейропатией тонких волокон, причем на всех трех фазах клинических исследований были получены положительные результаты, указывающие на то, что ингибирование активности NaV1.8 может облегчить боль в широком диапазоне проявления, включая нейропатическую боль. В настоящее время VX-150 был одобрен FDA в США как «прорывное» средство терапии для лечения болевого синдрома различной степени тяжести, и это является еще одним подтверждением того, что NaV1.8 является потенциальной мишенью для обезболивания. Кроме того, механизм действия блокаторов NaV1.8 и клинические испытания II фазы показывают, что они имеют широкий диапазон применений, включая нейропатическую боль, боль при остеоартрите, острую боль при повреждении и другие типы боли. Вместе с тем, NaV1.8 имеет относительно высокую безопасность, не вызывает привыкания, не порождает побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем, свойственных нестероидным противовоспалительным препаратам; его также можно использовать в сочетании с другими анальгетиками для повышения эффективности лечения и снижения проявления побочных эффектов.

Исследования последних лет также демонстрируют, что подтип 1.8 натриевых каналов (NaV1.8) оказывает определенное регуляторное влияние на кашель, и блокаторы NaV1.8 могут быть использованы в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения кашля.

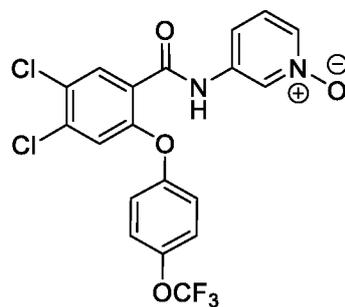
В заявке No PCT/CN2020/114700 (дата подачи 11 сентября 2020 года) раскрыт блокатор NaV1.8, структурная формула которого представлена следующим образом:



(I).

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения представлена кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (I)



(I)

(I),

порошковая рентгенограмма (рентгеновская порошковая дифрактограмма) которого включает характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $16,63 \pm 0,2^\circ$, $18,04 \pm 0,2^\circ$, $20,59 \pm 0,2^\circ$, $23,38 \pm 0,2^\circ$, $23,96 \pm 0,2^\circ$, $29,19 \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы А содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $12,46 \pm 0,2^\circ$, $13,11 \pm 0,2^\circ$, $16,63 \pm 0,2^\circ$, $18,04 \pm 0,2^\circ$, $20,59 \pm 0,2^\circ$, $23,38 \pm 0,2^\circ$, $23,96 \pm 0,2^\circ$, $27,66 \pm 0,2^\circ$, $29,19 \pm 0,2^\circ$ и $29,82 \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы А имеет спектр XRPD, по существу такой, как показано (аналогично показанному) на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналитические данные порошковой рентгенограммы кристаллической формы А приведены в таблице 1.

Таблица 1

2 θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2 θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
9,12	194,66	0,1023	9,69	7,34
10,45	62,68	0,0768	8,46	2,36
12,46	474,47	0,1279	7,10	17,89
13,11	484,66	0,0768	6,75	18,28
13,69	313,40	0,0768	6,47	11,82
14,08	307,40	0,1023	6,29	11,59
16,26	297,26	0,0768	5,45	11,21
16,63	1162,91	0,1023	5,33	43,85
18,04	2179,55	0,1023	4,92	82,19
18,27	999,88	0,0768	4,86	37,70
18,87	459,70	0,1023	4,70	17,33
20,09	530,66	0,1023	4,42	20,01
20,37	538,27	0,0768	4,36	20,30
20,59	1214,61	0,1023	4,31	45,80
21,55	480,61	0,1279	4,12	18,12
22,90	315,04	0,1023	3,88	11,88
23,38	1059,72	0,1279	3,81	39,96
23,96	2651,91	0,1535	3,71	100,00
24,80	255,01	0,0768	3,59	9,62

2 θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полу пика (2 θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
24,98	236,50	0,1023	3,56	8,92
25,81	373,11	0,1023	3,45	14,07
26,01	351,26	0,1535	3,43	13,25
26,35	323,75	0,1023	3,38	12,21
27,66	351,59	0,1279	3,22	13,26
28,01	659,34	0,1279	3,19	24,86
29,19	952,09	0,1560	3,06	35,90
29,29	790,62	0,0936	3,05	29,81
29,82	596,15	0,1560	2,99	22,48
30,37	119,63	0,1560	2,94	4,51
30,91	137,38	0,1560	2,89	5,18
31,64	253,56	0,1560	2,83	9,56
32,30	492,61	0,1248	2,77	18,58
32,49	440,62	0,1872	2,75	16,62
33,01	87,51	0,2496	2,71	3,30
33,68	59,86	0,1560	2,66	2,26
34,00	46,50	0,1248	2,63	1,75
35,68	39,26	0,3744	2,51	1,48
36,30	87,36	0,1872	2,47	3,29
36,74	112,34	0,1872	2,44	4,24
37,05	51,08	0,1872	2,42	1,93
38,22	143,30	0,0936	2,35	5,40

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, при подвергании кристаллической формы А термогравиметрическому анализу (TGA) с нагреванием до 150°C, кристаллическая форма А теряет 3,9% от массы, с учетом погрешности $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма А подвергается термогравиметрическому анализу, по существу, как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы А имеет эндотермический пик при $101,1^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма А имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую, как показано на фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическая форма А представляет собой гидрат, и содержание влаги в гидрате составляет от 2,0 мас.% до 6,0 мас.%, с погрешностью $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма А представляет собой гидрат, и содержание влаги в гидрате составляет от 3 мас.% до 5,0 мас.%, с погрешностью $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма А представляет собой гидрат, и содержание влаги в гидрате составляет 2,1 мас.%, 2,3 мас.%, 2,5 мас.%, 2,8 мас.%, 3,1 мас.%, 3,2 мас.%, 3,5 мас.%, 3,8 мас.%, 4,1 мас.%, 4,2 мас.%, 4,5 мас.%, 4,8 мас.%, 5,1 мас.%, 5,2 мас.%, 5,5 мас.%, 5,8 мас.% или 6,1 мас.%, где диапазон погрешности каждого значения содержания влаги составляет $\pm 0,2\%$.

В следующем аспекте настоящего изобретения представлена кристаллическая форма В соединения, представленного формулой (I), порошковая рентгенограмма которого содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $12,28 \pm 0,2^\circ$, $14,47 \pm 0,2^\circ$, $18,86 \pm 0,2^\circ$, $23,09 \pm 0,2^\circ$, $25,50 \pm 0,2^\circ$ и $27,58 \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы В содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $12,28 \pm 0,2^\circ$, $14,47 \pm 0,2^\circ$, $16,81 \pm 0,2^\circ$, $18,86 \pm 0,2^\circ$, $19,78 \pm 0,2^\circ$, $23,09 \pm 0,2^\circ$, $25,09 \pm 0,2^\circ$, $25,50 \pm 0,2^\circ$, $27,58 \pm 0,2^\circ$ и $28,19 \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы В имеет спектр XRPD, по существу такой, как показано на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналитические данные порошковой рентгенограммы кристаллической формы В приведены в таблице 2.

Таблица 2

2 θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полу пика (2 θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
12,28	472,40	0,1023	7,21	44,21
12,86	233,62	0,1023	6,88	21,86
12,98	243,81	0,0768	6,82	22,82
14,47	616,06	0,0768	6,12	57,65
15,26	130,53	0,1279	5,81	12,21
16,81	333,57	0,1279	5,27	31,22
17,68	178,98	0,1279	5,02	16,75
18,86	858,34	0,1023	4,70	80,33
19,62	491,77	0,0768	4,53	46,02
19,78	565,46	0,1279	4,49	52,92
20,08	287,82	0,1279	4,42	26,93
20,74	122,89	0,1023	4,28	11,50
21,75	144,28	0,1535	4,09	13,50
22,27	422,29	0,1535	3,99	39,52
22,94	460,81	0,0768	3,88	43,12
23,09	725,40	0,1535	3,85	67,88
23,37	317,93	0,1279	3,81	29,75
23,80	361,16	0,1279	3,74	33,80
24,70	219,92	0,0768	3,60	20,58

2θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2θ, градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
25,09	664,34	0,1535	3,55	62,17
25,50	689,54	0,1791	3,49	64,53
25,87	488,02	0,1279	3,44	45,67
26,68	147,73	0,1535	3,34	13,82
27,58	1068,58	0,1791	3,23	100,00
28,19	733,98	0,1791	3,17	68,69
28,89	349,01	0,1535	3,09	32,66
29,15	298,10	0,1791	3,06	27,90
29,64	67,14	0,1535	3,01	6,28
30,69	32,97	0,3070	2,91	3,09
31,34	133,89	0,2047	2,85	12,53
32,10	115,56	0,1023	2,79	10,81
32,80	90,71	0,1023	2,73	8,49
33,49	156,59	0,1791	2,68	14,65
34,96	149,08	0,2047	2,57	13,95
35,41	127,35	0,2558	2,54	11,92
36,72	69,79	0,1535	2,45	6,53
37,44	62,41	0,1535	2,40	5,84
37,85	81,06	0,2047	2,38	7,59
38,52	89,49	0,2047	2,34	8,37
39,01	78,00	0,2047	2,31	7,30

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, при подвержении кристаллической формы В термогравиметрическому анализу (TGA) с нагреванием до 150°C, кристаллическая форма В теряет 1,2% от массы, с учетом погрешности ±0,1%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма В подвергается термогравиметрическому анализу, по существу, как показано на фиг. 5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы В имеет эндотермический пик при $148,4^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма В имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую, как показано на фиг. 6.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическая форма В представляет собой безводную кристаллическую форму.

В еще одном аспекте настоящего изобретения представлена кристаллическая форма С соединения, представленного формулой (I), порошковая рентгенограмма которого содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $8,22\pm 0,2^{\circ}$, $17,33\pm 0,2^{\circ}$, $19,55\pm 0,2^{\circ}$, $20,27\pm 0,2^{\circ}$, $21,99\pm 0,2^{\circ}$ и $24,90\pm 0,2^{\circ}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы С содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $8,22\pm 0,2^{\circ}$, $13,80\pm 0,2^{\circ}$, $17,33\pm 0,2^{\circ}$, $19,55\pm 0,2^{\circ}$, $20,27\pm 0,2^{\circ}$, $21,99\pm 0,2^{\circ}$, $23,00\pm 0,2^{\circ}$, $23,95\pm 0,2^{\circ}$, $24,90\pm 0,2^{\circ}$ и $26,10\pm 0,2^{\circ}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы С имеет спектр XRPD, по существу такой, как показано на фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналитические данные порошковой рентгенограммы кристаллической формы С приведены в таблице 3.

Таблица 3

2θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
5,79	83,95	0,1535	15,26	3,81
6,91	96,81	0,2047	12,80	4,40
8,22	393,33	0,0768	10,75	17,87
9,15	66,45	0,3070	9,67	3,02

2θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2θ, градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
13,80	345,63	0,1023	6,42	15,71
14,40	124,15	0,1279	6,15	5,64
15,36	98,48	0,1535	5,77	4,47
16,66	163,54	0,1279	5,32	7,43
17,33	360,24	0,1279	5,12	16,37
18,30	236,07	0,1023	4,85	10,73
18,95	269,47	0,1279	4,68	12,25
19,55	463,42	0,1279	4,54	21,06
20,27	2200,59	0,1535	4,38	100,00
20,59	369,74	0,0768	4,31	16,80
21,48	509,04	0,1279	4,14	23,13
21,99	614,82	0,1279	4,04	27,94
22,46	118,99	0,2558	3,96	5,41
23,00	566,12	0,1279	3,87	25,73
23,95	625,19	0,2303	3,71	28,41
24,90	800,88	0,1535	3,58	36,39
25,49	180,75	0,1279	3,49	8,21
26,10	469,25	0,1791	3,41	21,32
26,70	231,05	0,1535	3,34	10,50
28,06	247,13	0,2047	3,18	11,23
28,44	251,73	0,1023	3,14	11,44
29,04	559,88	0,1535	3,08	25,44
30,02	78,93	0,5117	2,98	3,59
30,88	133,85	0,1535	2,90	6,08

2θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2θ, градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
32,85	182,12	0,1535	2,73	8,28

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, при подвергании кристаллической формы С термогравиметрическому анализу (TGA) с нагреванием до 80°C, кристаллическая форма С теряет 1,2% от массы, и во время нагревания при температуре от 80 до 150°C кристаллическая форма С теряет 7,0% от массы, где диапазон погрешности каждого значения потери массы составляет $\pm 0,1\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма С подвергается термогравиметрическому анализу, по существу, как показано на фиг. 8.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы С имеет перекрывающийся эндотермический пик при $106,6 \pm 3^\circ\text{C}$ и $111,3 \pm 3^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическая форма С имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую, как показано на фиг. 9.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическая форма С представляет собой сольват с 1,4-диоксаном, и содержание 1,4-диоксана составляет от 3 мас.% до 17 мас.%, с погрешностью $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическая форма С представляет собой сольват с 1,4-диоксаном, и содержание 1,4-диоксана составляет от 6 мас.% до 16 мас.%, с погрешностью $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма С представляет собой сольват с 1,4-диоксаном, и содержание 1,4-диоксана составляет 3,1 мас.%, 3,3 мас.%, 3,5 мас.%, 3,8 мас.%, 4,1 мас.%, 4,3 мас.%, 4,5 мас.%, 4,8 мас.%, 5,1 мас.%, 5,3 мас.%, 5,5 мас.%, 5,8 мас.%, 6,1 мас.%, 6,3 мас.%, 6,5 мас.%, 6,8 мас.%, 7,1 мас.%, 7,3 мас.%, 7,5 мас.%, 7,8 мас.%, 8,1 мас.%, 8,3 мас.%, 8,5 мас.%, 8,8 мас.%, 9,1 мас.%, 9,3 мас.%, 9,5 мас.%, 9,7 мас.%, 10,1 мас.%, 10,3 мас.%, 10,5 мас.%, 10,8 мас.%, 11,1 мас.%, 11,3 мас.%, 11,5 мас.%, 11,8 мас.%, 12,1 мас.%, 12,3 мас.%, 12,5 мас.%, 12,8 мас.%, 13,1 мас.%, 13,3 мас.%, 13,5 мас.%, 13,8 мас.%, 14,1 мас.%, 14,3 мас.%, 14,5 мас.%, 14,8 мас.%, 15,1 мас.%, 15,3 мас.%, 15,5 мас.%, 15,8 мас.%, 16,1 мас.%, 16,3

мас.%, 16,5 мас.%, 16,8 мас.% или 17,1 мас.%, где диапазон погрешности каждого значения содержания влаги составляет $\pm 0,2\%$.

В другом аспекте настоящего изобретения представлена кристаллическая форма D соединения, представленного формулой (I), порошковая рентгенограмма которого содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,63\pm 0,2^\circ$, $16,81\pm 0,2^\circ$, $20,40\pm 0,2^\circ$, $21,50\pm 0,2^\circ$, $22,23\pm 0,2^\circ$ и $26,08\pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы D содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,63\pm 0,2^\circ$, $11,02\pm 0,2^\circ$, $16,81\pm 0,2^\circ$, $19,58\pm 0,2^\circ$, $20,40\pm 0,2^\circ$, $21,50\pm 0,2^\circ$, $22,23\pm 0,2^\circ$, $24,17\pm 0,2^\circ$, $26,08\pm 0,2^\circ$ и $28,44\pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы D имеет спектр XRPD, по существу такой, как показано на фиг. 10.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналитические данные порошковой рентгенограммы кристаллической формы D приведены в таблице 4.

Таблица 4

2θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
5,63	413,93	0,1535	15,71	71,28
7,55	124,98	0,2558	11,71	21,52
11,02	198,60	0,1279	8,03	34,20
11,78	72,39	0,1535	7,52	12,47
12,70	34,66	0,1535	6,97	5,97
13,90	99,56	0,2047	6,37	17,14
14,60	164,05	0,0768	6,07	28,25
15,94	82,72	0,1535	5,56	14,24
16,81	329,74	0,1535	5,27	56,78
17,57	113,52	0,1023	5,05	19,55
17,85	80,20	0,0768	4,97	13,81

2 θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полу пика (2 θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
18,91	141,15	0,0768	4,69	24,31
19,33	180,52	0,0768	4,59	31,08
19,58	191,08	0,1791	4,53	32,90
20,40	250,42	0,1279	4,35	43,12
21,00	220,24	0,1535	4,23	37,92
21,50	580,73	0,1535	4,13	100,00
22,23	349,48	0,1023	4,00	60,18
22,57	323,98	0,1279	3,94	55,79
24,17	227,60	0,1279	3,68	39,19
24,75	84,42	0,1535	3,60	14,54
25,62	215,20	0,1279	3,48	37,06
26,08	248,26	0,1023	3,42	42,75
26,77	88,81	0,1535	3,33	15,29
27,36	98,02	0,1535	3,26	16,88
28,44	216,72	0,1279	3,14	37,32
29,28	119,82	0,2047	3,05	20,63
29,86	138,38	0,1791	2,99	23,83
31,94	108,97	0,2047	2,80	18,76
32,43	71,24	0,1535	2,76	12,27

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, при подвергании кристаллической формы D термогравиметрическому анализу (TGA) с нагреванием до 80°C, кристаллическая форма D теряет 0,9% от массы, и во время нагревания при температуре от 80 до 150°C кристаллическая форма D теряет 7,0% от массы, где диапазон погрешности каждого значения потери массы составляет $\pm 0,1\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма D подвергается термогравиметрическому анализу, по существу, как показано на фиг. 11.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы D имеет два эндотермических пика при $97,8\pm 3^\circ\text{C}$ и $149,2\pm 3^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма D имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую, как показано на фиг. 12.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическая форма D представляет собой сольват с метилэтилкетонном, и содержание метилэтилкетона составляет от 4 мас.% до 14 мас.%, с погрешностью $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма D представляет собой сольват с метилэтилкетонном, и содержание метилэтилкетона составляет от 6 мас.% до 14 мас.%, с погрешностью $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма D представляет собой сольват с метилэтилкетонном, и содержание метилэтилкетона составляет 4,1 мас.%, 4,3 мас.%, 4,5 мас.%, 4,8 мас.%, 5,1 мас.%, 5,3 мас.%, 5,5 мас.%, 5,8 мас.%, 6,1 мас.%, 6,3 мас.%, 6,5 мас.%, 6,8 мас.%, 7,1 мас.%, 7,3 мас.%, 7,4 мас.%, 7,5 мас.%, 7,8 мас.%, 8,1 мас.%, 8,3 мас.%, 8,5 мас.%, 8,8 мас.%, 9,1 мас.%, 9,3 мас.%, 9,5 мас.%, 9,8 мас.%, 10,1 мас.%, 10,3 мас.%, 10,5 мас.%, 10,7 мас.%, 10,9 мас.%, 11,1 мас.%, 11,3 мас.%, 11,5 мас.%, 11,8 мас.%, 12,1 мас.%, 12,3 мас.%, 12,5 мас.%, 12,8 мас.%, 13,1 мас.%, 13,3 мас.%, 13,5 мас.%, 13,6 мас.%, 13,8 мас.% или 14,1 мас.%, где диапазон погрешности каждого значения содержания влаги составляет $\pm 0,2\%$.

В следующем аспекте настоящего изобретения представлена кристаллическая форма E соединения, представленного формулой (I), порошковая рентгенограмма которого содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,75\pm 0,2^\circ$, $13,71\pm 0,2^\circ$, $18,29\pm 0,2^\circ$, $20,18\pm 0,2^\circ$, $22,92\pm 0,2^\circ$ и $23,96\pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы E содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,75\pm 0,2^\circ$, $13,71\pm 0,2^\circ$, $16,65\pm 0,2^\circ$, $17,17\pm 0,2^\circ$, $18,29\pm 0,2^\circ$, $20,18\pm 0,2^\circ$, $22,92\pm 0,2^\circ$, $23,96\pm 0,2^\circ$, $24,76\pm 0,2^\circ$ и $29,18\pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы E имеет спектр XRPD, по существу такой, как показано на фиг. 13.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналитические данные порошковой рентгенограммы кристаллической формы E приведены в таблице 5.

Таблица 5

2 θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2 θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
5,75	423,32	0,0768	15,38	51,60
8,23	74,27	0,2047	10,75	9,05
9,14	278,10	0,1023	9,67	33,90
9,69	57,21	0,1535	9,13	6,97
13,71	434,75	0,0768	6,46	52,99
15,28	89,43	0,1023	5,80	10,90
16,27	90,44	0,0768	5,45	11,02
16,65	268,17	0,0768	5,33	32,69
17,17	371,35	0,1279	5,16	45,26
18,05	241,81	0,0768	4,91	29,47
18,29	820,39	0,1023	4,85	100,00
19,46	95,74	0,1535	4,56	11,67
20,18	428,58	0,1535	4,40	52,24
20,60	212,87	0,1023	4,31	25,95
21,79	148,23	0,1023	4,08	18,07
22,92	634,67	0,1279	3,88	77,36
23,36	99,40	0,1535	3,81	12,12
23,96	561,62	0,1279	3,71	68,46
24,76	284,98	0,1535	3,60	34,74

2 θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полу пика (2 θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
25,49	72,78	0,1535	3,49	8,87
26,07	126,02	0,1535	3,42	15,36
26,63	91,36	0,1535	3,35	11,14
27,64	83,91	0,1535	3,23	10,23
28,04	253,71	0,1279	3,18	30,93
29,18	477,61	0,1023	3,06	58,22
29,82	87,63	0,1535	3,00	10,68
30,92	65,42	0,2047	2,89	7,97
31,67	52,63	0,1535	2,83	6,42
32,32	138,25	0,1023	2,77	16,85
32,49	196,14	0,0768	2,76	23,91

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, при подвергании кристаллической формы Е термогравиметрическому анализу (TGA) с нагреванием до 80°C, кристаллическая форма Е теряет 1,9% от массы, и во время нагревания при температуре от 80 до 150°C кристаллическая форма Е теряет 4,9% от массы, где диапазон погрешности каждого значения потери массы составляет $\pm 0,1\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма Е подвергается термогравиметрическому анализу, по существу, как показано на фиг. 14.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы Е имеет широкий эндотермический пик при $94,1 \pm 3^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма Е имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую, как показано на фиг. 15.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическая форма Е представляет собой сольват с тетрагидрофураном, и содержание тетрагидрофурана составляет от 2 мас.% до 14 мас.%, с погрешностью $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма Е представляет собой сольват с тетрагидрофураном, и содержание тетрагидрофурана составляет 2,1 мас.%, 2,3 мас.%, 2,5 мас.%, 2,8 мас.%, 3,1 мас.%, 3,3 мас.%, 3,5 мас.%, 3,8 мас.%, 4,1 мас.%, 4,3 мас.%, 4,5 мас.%, 4,8 мас.%, 5,1 мас.%, 5,3 мас.%, 5,5 мас.%, 5,8 мас.%, 6,1 мас.%, 6,3 мас.%, 6,5 мас.%, 6,8 мас.%, 7,1 мас.%, 7,3 мас.%, 7,4 мас.%, 7,5 мас.%, 7,8 мас.%, 8,1 мас.%, 8,3 мас.%, 8,5 мас.%, 8,8 мас.%, 9,1 мас.%, 9,3 мас.%, 9,5 мас.%, 9,8 мас.%, 10,1 мас.%, 10,3 мас.%, 10,5 мас.%, 10,7 мас.%, 10,9 мас.%, 11,1 мас.%, 11,3 мас.%, 11,5 мас.%, 11,8 мас.%, 12,1 мас.%, 12,3 мас.%, 12,5 мас.%, 12,8 мас.%, 13,1 мас.%, 13,3 мас.%, 13,5 мас.%, 13,6 мас.%, 13,8 мас.% или 14,1 мас.%, где диапазон погрешности каждого значения содержания влаги составляет $\pm 0,2\%$.

В очередном аспекте настоящего изобретения представлена кристаллическая форма F соединения, представленного формулой (I), порошковая рентгенограмма которого содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $17,24 \pm 0,2^\circ$, $20,28 \pm 0,2^\circ$, $23,03 \pm 0,2^\circ$, $23,96 \pm 0,2^\circ$, $24,89 \pm 0,2^\circ$ и $28,96 \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы F содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,78 \pm 0,2^\circ$, $14,31 \pm 0,2^\circ$, $17,24 \pm 0,2^\circ$, $20,28 \pm 0,2^\circ$, $22,06 \pm 0,2^\circ$, $23,03 \pm 0,2^\circ$, $23,96 \pm 0,2^\circ$, $24,89 \pm 0,2^\circ$, $26,27 \pm 0,2^\circ$ и $28,96 \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы F имеет спектр XRPD, по существу такой, как показано на фиг. 16.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналитические данные порошковой рентгенограммы кристаллической формы F приведены в таблице 6.

Таблица 6

2θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (\AA)	Относительная интенсивность (%)
5,78	239,22	0,1023	15,30	24,50
9,72	155,38	0,1023	9,10	15,91
13,86	142,42	0,0768	6,39	14,59
14,31	153,72	0,1023	6,19	15,74
15,12	151,09	0,1279	5,86	15,47

2 θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2 θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
16,21	49,24	0,1535	5,47	5,04
17,24	805,54	0,1279	5,14	82,50
17,48	231,23	0,1023	5,07	23,68
18,47	24,44	0,1535	4,80	2,50
19,47	167,16	0,0768	4,56	17,12
19,71	177,73	0,0768	4,50	18,20
20,28	976,41	0,1023	4,38	100,00
21,28	159,45	0,1535	4,18	16,33
21,73	196,57	0,0768	4,09	20,13
22,06	222,84	0,1791	4,03	22,82
22,49	83,39	0,1535	3,95	8,54
23,03	461,85	0,1023	3,86	47,30
23,96	419,97	0,2047	3,71	43,01
24,89	565,92	0,1535	3,58	57,96
25,48	196,78	0,1535	3,50	20,15
26,27	230,50	0,1023	3,39	23,61
26,62	205,17	0,1023	3,35	21,01
28,39	253,15	0,1535	3,14	25,93
28,96	534,42	0,1023	3,08	54,73
30,35	43,92	0,2047	2,94	4,50
30,90	130,26	0,1791	2,89	13,34
32,80	86,80	0,2047	2,73	8,89
34,32	46,84	0,4093	2,61	4,80
35,45	39,99	0,2047	2,53	4,10

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, при подвергании кристаллической формы F термогравиметрическому анализу (TGA) с нагреванием до 150°C, кристаллическая форма F теряет 11,5% от массы, с учетом погрешности $\pm 0,1\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма F подвергается термогравиметрическому анализу, по существу, как показано на фиг. 17.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы F имеет эндотермический пик при $105,2^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма F имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую, как показано на фиг. 18.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическая форма F представляет собой сольват с хлороформом, и содержание хлороформа составляет от 5 мас.% до 21 мас.%, с погрешностью $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма F представляет собой сольват с хлороформом, и содержание хлороформа составляет от 11 мас.% до 21 мас.%, с погрешностью $\pm 0,2\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма F представляет собой сольват с хлороформом, и содержание хлороформа составляет от 5,1 мас.%, 5,3 мас.%, 5,5 мас.%, 5,8 мас.%, 6,1 мас.%, 6,3 мас.%, 6,5 мас.%, 6,8 мас.%, 7,1 мас.%, 7,3 мас.%, 7,4 мас.%, 7,5 мас.%, 7,8 мас.%, 8,1 мас.%, 8,3 мас.%, 8,5 мас.%, 8,8 мас.%, 9,1 мас.%, 9,3 мас.%, 9,5 мас.%, 9,8 мас.%, 10,1 мас.%, 10,3 мас.%, 10,5 мас.%, 10,7 мас.%, 10,9 мас.%, 11,1 мас.%, 11,3 мас.%, 11,5 мас.%, 11,8 мас.%, 12,1 мас.%, 12,3 мас.%, 12,5 мас.%, 12,8 мас.%, 13,1 мас.%, 13,3 мас.%, 13,5 мас.%, 13,6 мас.%, 13,8 мас.%, 14,1 мас.%, 14,3 мас.%, 14,5 мас.%, 14,8 мас.%, 15,1 мас.%, 15,3 мас.%, 15,5 мас.%, 15,8 мас.%, 16,1 мас.%, 16,3 мас.%, 16,5 мас.%, 16,8 мас.%, 17,1 мас.%, 17,3 мас.%, 17,5 мас.%, 17,8 мас.%, 18,1 мас.%, 18,3 мас.%, 18,5 мас.%, 18,8 мас.%, 19,1 мас.%, 19,3 мас.%, 19,5 мас.%, 19,8 мас.%, 20,1 мас.%, 20,3 мас.%, 20,5 мас.%, 20,6 мас.%, 20,7 мас.%, 20,8 мас.% или 21,1 мас. %, где диапазон погрешности каждого значения содержания влаги составляет $\pm 0,2\%$.

В еще одном следующем аспекте настоящего изобретения представлена кристаллическая форма G соединения, представленного формулой (I), порошковая рентгенограмма которого содержит характеристические дифракционные пики при

следующих значениях угла 2θ : $15,53\pm 0,2^\circ$, $17,08\pm 0,2^\circ$, $21,41\pm 0,2^\circ$, $23,23\pm 0,2^\circ$, $26,00\pm 0,2^\circ$ и $28,49\pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы G содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $10,54\pm 0,2^\circ$, $13,02\pm 0,2^\circ$, $15,53\pm 0,2^\circ$, $17,08\pm 0,2^\circ$, $21,41\pm 0,2^\circ$, $23,23\pm 0,2^\circ$, $25,10\pm 0,2^\circ$, $26,00\pm 0,2^\circ$, $27,17\pm 0,2^\circ$ и $28,49\pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения порошковая рентгенограмма кристаллической формы G имеет спектр XRPD, по существу такой, как показано на фиг. 19.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналитические данные порошковой рентгенограммы кристаллической формы G приведены в таблице 7.

Таблица 7

2 θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2 θ , градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
5,26	166,80	0,1535	16,79	7,21
10,54	521,78	0,1023	8,39	22,56
12,28	149,34	0,1535	7,21	6,46
13,02	404,54	0,1023	6,80	17,49
14,42	160,92	0,1535	6,14	6,96
15,53	625,10	0,1023	5,71	27,02
17,08	661,47	0,1279	5,19	28,60
17,68	132,53	0,2047	5,02	5,73
18,89	303,22	0,1023	4,70	13,11
19,77	156,95	0,3070	4,49	6,78
21,13	585,57	0,0768	4,20	25,31
21,41	1033,95	0,1279	4,15	44,70
22,24	130,35	0,1535	4,00	5,64
22,85	311,38	0,1023	3,89	13,46

2θ (градусы)	Высота пика (значение)	Ширина левого полупика (2θ, градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
23,23	1481,52	0,1535	3,83	64,05
23,57	613,05	0,1023	3,78	26,50
25,10	518,34	0,1023	3,55	22,41
25,47	235,60	0,1023	3,50	10,18
26,00	2313,18	0,1023	3,43	100,00
27,17	515,97	0,1023	3,28	22,31
28,49	904,11	0,1279	3,13	39,09
28,89	163,06	0,1535	3,09	7,05
29,32	495,64	0,1023	3,05	21,43
29,75	139,77	0,1535	3,00	6,04
31,02	245,24	0,1279	2,88	10,60
31,79	132,59	0,1535	2,82	5,73
33,05	97,60	0,1535	2,71	4,22
33,88	113,47	0,1535	2,65	4,91

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, при подвержении кристаллической формы G термогравиметрическому анализу (TGA) с нагреванием до 160°C, кристаллическая форма G теряет 2,3% от массы, с учетом погрешности $\pm 0,1\%$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма G подвергается термогравиметрическому анализу, по существу, как показано на фиг. 20.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы G имеет эндотермический пик при 149,0°C \pm 3°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма G имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую, как показано на фиг. 21.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическая форма G представляет собой безводную кристаллическую форму.

В следующем аспекте настоящего изобретения также представлена фармацевтическая композиция. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму, представленную от А до G.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель, разбавитель, адъювант, связующее или их комбинацию.

В еще одном аспекте настоящего изобретения представлено применение кристаллических форм от А до G или фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для ингибирования/блокирования действия потенциал-зависимого натриевого канала субъекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения потенциал-зависимый натриевый канал представляет собой NaV1.8.

В дополнение к предшествовавшему аспекту настоящего изобретения представлено применение кристаллических форм от А до G или фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для лечения и/или профилактики боли, кашля или облегчения их тяжести у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения боль выбрана из хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, первичной боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, боли при рассеянном склерозе, боли при синдроме Шарко-Мари-Тута, боли при недержании мочи и боли при аритмии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения боль в кишечнике выбирают из боли при воспалительном заболевании кишечника, боли при болезни Крона и боли при интерстициальном цистите.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нейропатическую боль выбирают из постгерпетической невралгии, диабетической невралгии, связанной с ВИЧ заболеванием сенсорной нейропатии, невралгии тройничного нерва, синдрома ожога полости рта, послеоперационной боли после ампутации, фантомной боли, болезненной невромы, травматической невромы, невромы Морто, повреждения нерва, стеноза позвоночного столба, синдрома запястного канала, радикулалгии, ишиас, разрыв нерва, разрыв плечевого сплетения, комплексного

регионарного болевого синдрома, невралгии, вызванной лекарственной терапией, невралгии, вызванной химиотерапией рака, невралгии, вызванной антиретровирусной терапией, боли после травмы спинного мозга, первичной нейропатии тонких волокон, первичной сенсорной нейропатии, вегетативной головной боли с вовлечением тройничного нерва.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения скелетно-мышечную боль выбирают из боли при остеоартрите, боли в спине, боли от холода, боли от ожога и зубной боли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения воспалительная боль выбрана из боли при ревматоидном артрите и вульводинии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первичная боль выбрана из фибромиалгии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способу лечения или облегчения боли у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтически эффективного количества кристаллических форм от А до G или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения боль у субъекта является такой, как определено в настоящем описании.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способу ингибирования действия потенциал-зависимого натриевого канала у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтически эффективного количества кристаллических форм от А до G или фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения потенциал-зависимый натриевый канал представляет собой NaV1.8.

Определение и описание

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем раскрытии, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все упомянутые патенты и публикации включены в настоящее раскрытие во всей своей полноте посредством ссылки. Несмотря на то, что на практике или при тестировании настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или идентичные описанным в настоящем документе, в описании раскрываются

предпочтительные способы, устройства и материалы для осуществления настоящего изобретения.

Термин «кристалл» или «кристаллическая форма» относится к твердому веществу с высокорегулярной химической структурой, включая, но не ограничиваясь этим, однокомпонентный или многокомпонентный кристалл, полиморф, сольват, гидрат, клатрат, сокристаллы, соль, сольват соли, гидрат соли соединения, отдельно или в любой их комбинации. Кристаллическая форма вещества может быть получена различными способами, известными в данной области техники. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, кристаллизацию из расплава, охлаждение расплава, кристаллизацию в растворителе, кристаллизацию в замкнутом пространстве, например, в нанопорах или капиллярах, кристаллизацию на поверхности или матрице, например, на полимерах, кристаллизацию в присутствии добавок, таких как совместно кристаллизуемая антимолекула, десольватацию, дегидратацию, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузию пара, сублимацию, реакционную кристаллизацию, добавление антирастворителя, распыление, разбрызгивание и подачу по каплям растворителя.

Термин «аморфизм» или «аморфная форма» относится к веществу, образуемому при расположении частиц (молекулы, атомы, ионы) вещества в трехмерном пространстве без какой-либо периодичности, которое характеризуется диффузной порошковой рентгенограммой без острых пиков. Аморфность — это особая физическая форма твердого вещества, и особенности ее локальной упорядоченной структуры позволяют предположить, что она неразрывно связана с кристаллическими веществами. Аморфная форма вещества может быть получена различными способами, известными в данной области. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, метод шокового охлаждения, метод флокуляции с использованием антирастворителя, метод шарового измельчения, метод распылительной сушки, метод сублимационной сушки, метод влажного гранулирования и технологию диспергирования твердых тел и т.п.

Термин «растворитель» относится к веществу (обычно жидкости), которое может полностью или частично растворять другое вещество (как правило, твердое вещество). Растворители, пригодные для использования в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, воду, уксусную кислоту, ацетон, ацетонитрил, бензол, хлороформ, тетрахлорметан, дихлорметан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, этанол, этилацетат, бутанол, *трет*-бутанол, *N,N*-диметилацетамид, *N,N*-диметилформаид, формаид, муравьиную кислоту, гептан, гексан, изопропанол, метанол, метилэтилкетон, 1-метил-2-

пирролидон, мезитилен, нитрометан, полиэтиленгликоль, пропанол, 2-пропанон, пиридин, тетрагидрофуран, толуол, ксилол, их смеси и т.п.

Термин «антирастворитель» относится к жидкости, которая облегчает осаждение продукта (или предшественника продукта) из растворителя. Антирастворитель может представлять собой холодный газ или жидкость, которая способствует осаждению при химическом взаимодействии, или жидкость, которая снижает растворимость продукта в растворителе; он может быть той же самой жидкостью, что и растворитель, но находящейся при другой температуре, или он может быть отличной от растворителя жидкостью.

Термин «сольват» означает, что на поверхности или в кристаллической решетке кристалла содержится растворитель, который может представлять собой воду, уксусную кислоту, ацетон, ацетонитрил, бензол, хлороформ, тетрахлорметан, дихлорметан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, этанол, этилацетат, бутанол, *трет*-бутанол, *N,N*-диметилацетамид, *N,N*-диметилформамид, формамид, муравьиную кислоту, гептан, гексан, изопропанол, метанол, метилэтилкетон, метилпирролидон, мезитилен, нитрометан, полиэтиленгликоль, пропанол, 2-пропанон, пиридин, тетрагидрофуран, толуол, ксилол и их смеси, и т.п. Конкретный пример сольвата представляет собой гидрат, в котором растворитель, находящийся на поверхности вещества или в его кристаллической решетке, или на поверхности вещества и в его кристаллической решетке, представляет собой воду. На поверхности вещества или в его кристаллической решетке, или на поверхности вещества и в его кристаллической решетке, гидрат может содержать или может не содержать растворитель, отличный от воды.

Кристаллическая форма или аморфная форма вещества может быть идентифицирована различными способами, такими как порошковая рентгеновская дифракция (XRPD), инфракрасная абсорбционная спектроскопия (IR), метод определения температуры плавления, дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), ядерный магнитный резонанс, рамановская спектроскопия, рентгеновская дифракция монокристаллов, калориметрия растворения, сканирующая электронная микроскопия (SEM), количественный анализ, растворимость и скорость растворения и т.д.

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) позволяет обнаружить изменение кристаллической формы, кристалличности, кристаллической структуры и другой информации и является распространенным методом идентификации формы кристалла. Расположение пиков на рентгенограммах зависит в первую очередь от структуры

кристаллической формы и относительно нечувствительно к деталям эксперимента, в то время как высота пиков зависит от многих факторов, связанных с подготовкой образца и геометрией прибора. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма по настоящему изобретению характеризуется спектром XRPD с определенными положениями пиков, который, по существу, соответствует спектру XRPD, представленному на чертежах по настоящему изобретению. В то же время измерение значений угла 2θ на спектрах XRPD может иметь экспериментальные погрешности, и значения угла 2θ спектра XRPD могут незначительно отличаться между разными приборами и разными образцами, поэтому значение угла 2θ не может рассматриваться как абсолютное. В зависимости от состояния прибора, используемого в эксперименте по настоящему изобретению, дифракционный пик имеет погрешность в пределах $\pm 0.2^\circ$.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) представляет собой метод с программным управлением, который измеряет разницу энергий между образцом и инертным эталоном (обычно $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) в зависимости от температуры путем непрерывного нагревания или охлаждения. Высота пика плавления на кривой DSC зависит от многих факторов, связанных с подготовкой образца и геометрией прибора, тогда как положение пика относительно нечувствительно к деталям эксперимента. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма по настоящему изобретению характеризуется термограммой DSC с характерными положениями пиков, которая, по существу, аналогична термограмме DSC, представленной на чертежах по настоящему изобретению. В то же время термограмма DSC может иметь экспериментальные ошибки, и положение и значение пиков термограммы DSC могут немного отличаться между разными приборами и разными образцами, поэтому положение и значение эндотермического пика на термограмме DSC не могут рассматриваться как абсолютные. В зависимости от состояния прибора, используемого в эксперименте по настоящему изобретению, пик плавления имеет погрешность в пределах $\pm 3^\circ\text{C}$.

Стеклование относится к переходу аморфного вещества из высокоэластичного состояния в стеклообразное состояние, что является неотъемлемым свойством вещества; и соответствующая такому переходу температура называется температурой стеклования (T_g), которая является важным физическим свойством аморфных веществ. Стеклование представляет собой явление, связанное с движением молекул, и, по этой причине, температура стеклования (T_g) зависит в основном от структуры вещества и относительно

нечувствительна к деталям эксперимента и т.д. В некоторых вариантах осуществления температуру аморфного стеклования (T_g) по настоящему описанию определяют методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), и при этом температура аморфного стеклования составляет $107,44^\circ\text{C}$. В зависимости от состояния прибора, используемого в эксперименте по настоящему изобретению, температура стеклования имеет погрешность в пределах $\pm 3^\circ\text{C}$.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) также можно использовать для обнаружения и анализа того, имеет ли кристаллическая форма явление кристаллического превращения или смешанного кристалла.

Твердые вещества одного и того же химического состава при различных термодинамических условиях часто образуют гомомеры с разной кристаллической структурой, или варианты, это явление называют полиморфизмом или гомогенной многофазностью. При изменении температуры и давления, варианты будут превращаться друг в друга, что называется трансформацией кристаллической структуры/решетки. Вследствие кристаллической трансформации механические, электрические и магнитные свойства кристалла изменяются в значительной степени. Когда температура превращения кристалла находится в измеримом диапазоне, процесс трансформации можно наблюдать на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), причем DSC-термограмма имеет экзотермический пик, отражающий этот процесс трансформации, и одновременно присутствуют два или более эндотермических пика, которые являются характеристическими эндотермическими пиками разных кристаллических форм до и после преобразования. Кристаллическая форма или аморфная форма соединения по настоящему изобретению может подвергаться трансформации кристаллической формы при соответствующих условиях.

Термогравиметрический анализ (TGA) представляет собой методику определения массы вещества при программном регулировании температуры, который подходит для проверки потери растворителя в кристалле или процесса сублимации и разложения образцов, и позволяет сделать вывод о наличии кристаллической воды или кристаллических растворителей в кристаллах. Изменение массы, показанное кривой TGA, зависит от многих факторов, таких как подготовка образца и используемые приборы; изменение массы, обнаруживаемое с помощью TGA, незначительно варьируется между разными приборами и разными образцами. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соли кальция согласно настоящему изобретению теряет примерно 5,1 мас.% при температуре около 150°C . В зависимости от

состояния прибора, используемого в эксперименте по настоящему изобретению, изменение массы имеет погрешность в пределах $\pm 0,3\%$.

В контексте настоящего изобретения все значения угла 2θ на спектрах порошковой рентгенограммы выражены в градусах ($^\circ$).

Следует отметить, что термин «мас. %» относится к массовому соотношению (г/г), например, если указано, что в гидрате содержание влаги в кристаллической форме А составляет 3,0 мас. %, то это означает, что отношение массы воды в кристаллической форме А к массе кристаллической формы А (г/г) равно 3,0; например, если указано, что в сольватах содержание 1,4-диоксана в кристаллической форме С составляет 3,1 мас. %, то это означает, что соотношение массы 1,4-диоксана в кристаллической форме С и массы кристаллической формы С (г/г) равно 3,1.

Термин «по существу такой, как показано» означает по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% пиков на спектрах порошковой рентгенограммы или DSC-термограмме, или TGA-диаграмме показаны на соответствующей фигуре.

При ссылке на схему, кривую и/или данные, показанные на фигурах, термин «пик» относится к признаку, который может быть соответственно распознан специалистами в данной области техники, и не приписывается к фоновому шуму.

Термин «по существу чистый» означает, что кристаллическая форма по существу не содержит одну или несколько других кристаллических форм, например, чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 99,5%, или по меньшей мере 99,6%, или по меньшей мере 99,7%, или по меньшей мере 99,8%, или по меньшей мере 99,9%, или кристаллическая форма содержит другие кристаллические формы, процентное содержание которых в общем объеме или общая масса кристаллических форм которых составляет менее 20%, или менее 10%, или менее 5%, или менее 3%, или менее 1%, или менее 0,5%, или менее 0,1%, или менее 0,01%.

Термин «по существу не содержит» означает, что процентное содержание одной или нескольких других кристаллических форм в общем объеме или общей массе кристаллической формы составляет менее 20%, или менее 10%, или менее 5%, или менее 4%, или менее 3%, или менее 2%, или менее 1%, или менее 0,5%, или менее 0,1%, или менее 0,01%.

Термин «относительная интенсивность» относится к отношению интенсивности других пиков к интенсивности первого сильного пика, когда интенсивность первого сильного пика среди всех дифракционных пиков на спектре порошковой рентгенограммы (XRPD) составляет 100%.

В контексте настоящего изобретения, когда используется или не используется термин «приблизительно» или «примерно» или «около», он означает разброс в пределах 10% от заданного значения или диапазона, соответственно, в пределах 5%, особенно в пределах 1%. Или, для специалистов в данной области техники, термин «приблизительно» или «примерно» или «около» означает, что он находится в пределах допустимой стандартной погрешности среднего значения. Всякий раз, когда раскрывается число со значением N, любое число с $N\pm 1\%$, $N\pm 2\%$, $N\pm 3\%$, $N\pm 5\%$, $N\pm 7\%$, $N\pm 8\%$ или $N\pm$ -числа означает конкретное число с учетом 10% предела отклонения от указанного значения, где «+/-» означает плюс или минус.

Термин «включает» или «содержит» представляет собой открытое определение, то есть он включает в себя содержимое, указанное в настоящем раскрытии, но не исключает другие аспекты.

Краткое описание фигур чертежей

Фиг. 1 представляет собой порошковую рентгенограмму (XRPD) кристаллической формы А;

Фиг. 2 представляет собой диаграмму термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы А;

Фиг. 3 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы А;

Фиг. 4 представляет собой порошковую рентгенограмму (XRPD) кристаллической формы В;

Фиг. 5 представляет собой диаграмму термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы В;

Фиг. 6 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы В;

Фиг. 7 представляет собой порошковую рентгенограмму (XRPD) кристаллической формы С;

Фиг. 8 представляет собой диаграмму термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы С;

Фиг. 9 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы С;

Фиг. 10 представляет собой порошковую рентгенограмму (XRPD) кристаллической формы D;

Фиг. 11 представляет собой диаграмму термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы D;

Фиг. 12 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы D;

Фиг. 13 представляет собой порошковую рентгенограмму (XRPD) кристаллической формы E;

Фиг. 14 представляет собой диаграмму термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы E;

Фиг. 15 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы E;

Фиг. 16 представляет собой порошковую рентгенограмму (XRPD) кристаллической формы F;

Фиг. 17 представляет собой диаграмму термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы F;

Фиг. 18 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы F;

Фиг. 19 представляет собой порошковую рентгенограмму (XRPD) кристаллической формы G;

Фиг. 20 представляет собой диаграмму термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы G;

Фиг. 21 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы G;

Фиг. 22 представляет собой ^1H ЯМР-спектр кристаллической формы B;

Фиг. 23 представляет собой ^1H ЯМР- спектр кристаллической формы C;

Фиг. 24 представляет собой ^1H ЯМР- спектр кристаллической формы E;

Фиг. 25 представляет собой ^1H ЯМР- спектр кристаллической формы F;

Фиг. 26 представляет собой ^1H ЯМР- спектр кристаллической формы G;

Фиг. 27 представляет собой картину (I/III) спектра XRPD твердых веществ после конкурентного теста;

Фиг. 28 представляет собой картину (II/III) спектра XRPD твердых веществ после конкурентного теста;

Фиг. 29 представляет собой картину (III/III) спектра XRPD твердых веществ после конкурентного теста.

Подробное описание предпочтительного варианта осуществления

Настоящее изобретение подробно описано в приведенных ниже вариантах осуществления, но это не означает, что объем настоящего изобретения ограничивается этими вариантами осуществления. Настоящее изобретение подробно описано в данном документе, при этом следует понимать, что раскрытые ниже конкретные варианты его осуществления используются только для иллюстрации настоящего изобретения, и специалистам в данной области техники будет очевидно, что в конкретные варианты осуществления настоящего изобретения могут быть внесены различные изменения и улучшения, не отступая от сущности и объема настоящего изобретения.

Результаты XRPD, раскрытые в настоящем описании, были получены на порошковых рентгеновских дифракционных анализаторах PANalytical Empyrean и X'Pert3, и параметры сканирования показаны в следующей таблице 8.

Таблица 8

Модель прибора	X' Pert ³ (отражение)	Empyrean (отражение/переменная температура)
Рентгеновский	Cu, $\text{K}\alpha$; $\text{K}\alpha 1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1,544426 коэффициент интенсивности $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$: 0,50	Cu, $\text{K}\alpha$; $\text{K}\alpha 1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1,544426 коэффициент интенсивности $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$: 0,50
Настройка рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА	45 кВ, 40 мА
Расходящаяся щель	1/8°	Автоматический
Тип сканирования	Непрерывный	Непрерывный
Диапазон сканирования (2θ)	от 3° до 40°	от 3° до 40°

Модель прибора	X' Pert ³ (отражение)	Empyrean (отражение/переменная температура)
Время шага сканирования (°2ТН)	0,0263	0,0167
Время сканирования за шаг (с)	46,665	17,780/33,020
Время сканирования (с)	5 мин. 03 с	5 мин. 32 с/10 мин. 13 с

Данные TGA и DSC, согласно настоящему изобретению, собираются на термогравиметрическом анализаторе TA Q5000/Discovery 5500 и дифференциальном сканирующем калориметре TA Discovery 2500, соответственно, и параметры тестирования приведены в таблице 9.

Таблица 9

Параметр	TGA	DSC
Метод	Линейный нагрев	Линейный нагрев
Лоток для образцов	Алюминиевый лоток, открывающийся	Алюминиевый лоток, изолированный
Диапазон температур	RT-350°C	RT- целевая температура
Скорость нагрева	10°C/мин.	10°C/мин.
Защитный газ	Азот	Азот

Данные для кривой динамической адсорбции влаги (DVS) по настоящему изобретению собраны с помощью DVS Intrinsic of SMS (системы измерения поверхности). Относительная влажность при 25°C корректируется с учетом температуры расслаивания LiCl, Mg(NO₃)₂ и KCl. Параметры теста DVS приведены в таблице 10.

Таблица 10

Параметр	DVS
Температура	25°C
Объем образца	20 - 40 мг
Защитный газ и скорость потока	N ₂ , 200 мл/мин.
dm/dt	0,002%/мин.

Параметр	DVS
Минимальное время уравнивания dm/dt	10 мин.
Максимальное время уравнивания	180 мин.
RH (относительной влажности) диапазон	от 0%RH до 95%RH
RH градиент	0% - 0%RH - 95%RH 10%RH (0%RH - 90%RH & 90%RH - 0%RH) 5%RH (90%RH - 95%RH & 95%RH - 90%RH)

Спектр водорода, устанавливаемый методом ядерного магнитного резонанса, по настоящему изобретению собирают на спектрометре ядерного магнитного резонанса Bruker 400M, и в качестве растворителя используют ДМСО-*d*₆.

Тест на стабильность в исследовании высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), используемый в настоящем изобретении, проводится с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260, и условия анализа приведены в таблице 11.

Таблица 11

HPLC	Agilent 1260 (DAD детектор)	
Хроматографическая колонка	Waters Xbridge C18, 150×4,6 мм, 5 мкм	
Подвижная фаза	А 0,1% TFA в H ₂ O	
	В: 0,1% TFA в ACN	
Переменный градиент	Чистота	
	Время (мин.)	%В
	0,0	10
	5,0	10
	15,0	90
	20,0	90
	20,1	10
25,0	10	
Продолжительность	25 мин.	
Пост-продолжительность	0,0 мин.	
Скорость потока подвижной фазы	1,0 мл/мин.	

HPLC	Agilent 1260 (DAD детектор)
Объем впрыска	5 мкл
Длина волны детектирования	UV при 254 нм
Температура колонки	30°C
Температура впрыска	RT
Разбавитель	ACN:H ₂ O (1:1, об.:об.)

Расшифровка приведенных на китайском языке сокращений или обозначений растворителей и реагентов, которые использованы в настоящем изобретении, показаны в следующей таблице 12.

Таблица 12

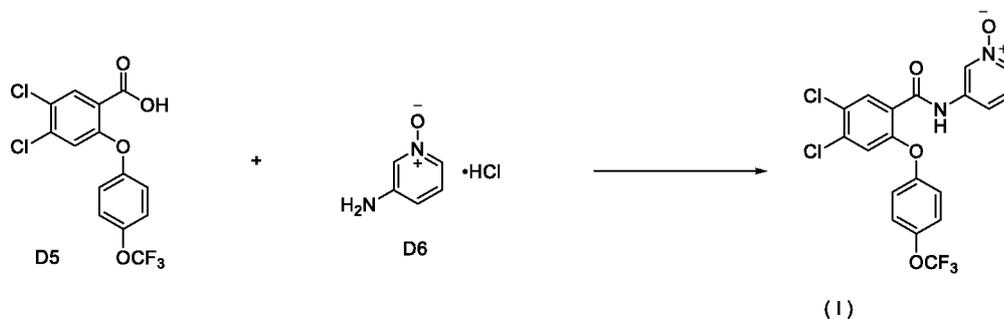
Английский	Китайский	Английский	Китайский
MeOH	Метанол	MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
EtOH	Этанол	THF	Тetraгидрофуран
IPA	Изопропанол	2-MeTHF	2-Метилтетрагидрофуран
CHCl ₃	Хлороформ	ACN	Ацетонитрил
MIBK	Метилизобутилкетон	n-Гептан	n-Гептан
EtOAc	Этилацетат	Толуол	Толуол
IPAc	Изопропилацетат	H ₂ O	Вода
DMSO (DMCO)	Диметилсульфоксид	DCM	Дихлорметан
Анизол	Анизол	1,4-Диоксан	1,4-Dioxane (1,4-Диоксан)
МЕК	Метилэтилкетон	DMF	Диметилформамид
Кумол	Кумол	n-Гексан	n-Гексан

Варианты осуществления настоящего изобретения раскрывают кристаллические формы соединения формулы (I) и способ их получения. Специалисты в данной области могут узнать из содержимого настоящего изобретения и соответствующим образом улучшить параметры процесса для достижения целей изобретения. В частности, следует особо отметить, что все аналогичные замены и модификации будут очевидны специалистам в данной области техники, и они считаются включенными в настоящее описание. Способы настоящего изобретения были описаны с помощью предпочтительных вариантов осуществления, и очевидно, что соответствующие лица могут вносить модификации или надлежащие изменения в способы, описанные здесь, или комбинировать их, не отступая от содержания, сущности и объема настоящего

изобретения, чтобы реализовать и применять технологию согласно настоящему изобретению.

Для дальнейшего понимания настоящего изобретения настоящее раскрытие подробно описано ниже со ссылкой на варианты его осуществления.

Вариант 1: получение соединения формулы (I)



Согласно способу, описанному в W02019014352, синтезируют промежуточное соединение D5. В реакционную колбу добавляют 200 мл дихлорметана, затем при перемешивании добавляют 40 г соединения D5, 53,8 г 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]гексафторфосфат3-оксида пиридиния (НАТУ) и 19,1 г соединения D6, и реакционный раствор продолжают перемешивать. Далее, в реакционную колбу медленно добавляют 42,2 г диизопропилэтиламина (DIPEA), и температура внутри реакционной колбы поддерживается не выше 35°C.

После завершения добавления реагента температуру внутри реакционной колбы продолжают поддерживать в пределах от 30 до 35°C, и реакционный раствор непрерывно перемешивают в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную систему охлаждают до 25-30°C, добавляют 100 мл дихлорметана, и к системе добавляют 240 мл свежеприготовленного 5% водного раствора карбоната калия, смесь перемешивают в течение 0,5 часа, и затем дают отстояться для разделения жидких фаз. Органическую фазу промывают в следующей очередности 5% водным раствором лимонной кислоты, 7% водным раствором бикарбоната натрия и очищенной водой, а затем концентрируют при пониженном давлении с получением соединения формулы (I).

LCMS: m/z 459,0 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 – 7,98 (m, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,21- 7,16 (m, 2H).

Вариант 2: получение и идентификация кристаллической формы А

Соединение формулы (I) в количестве 20,2 мг суспендируют в 0,3 мл метил-трет-бутилового эфира (MTBE) в течение 10 дней при комнатной температуре с получением кристаллической формы А. XRPD спектр кристаллической формы А показан на фиг. 1, TGA диаграмма кристаллической формы А показана на фиг. 2 и DSC термограмма

кристаллической формы А показана на фиг. 3. Диаграмма TGA демонстрирует, что образец при нагревании до 150°C теряет 3,9% от массы (теоретическое содержание кристаллической воды составляет около 3,8%). Термограмма DSC показывает, что образец имеет широкий эндотермический пик при 86,3°C (начальная температура).

Вариант 3: получение и идентификация кристаллической формы В

Соединение формулы (I) в количестве 19,9 мг суспендируют в 0,3 мл ацетона в течение 10 дней при комнатной температуре с получением кристаллической формы В. XRPD спектр кристаллической формы В показан на фиг. 4, TGA диаграмма кристаллической формы В показана на фиг. 5, и DSC термограмма кристаллической формы В показана на фиг. 6. Диаграмма TGA демонстрирует, что образец при нагревании до 150°C теряет 1,2% от массы. Термограмма DSC показывает, что образец имеет эндотермический пик при 146,6°C (начальная температура). Результаты ¹H ЯМР (фиг. 22) показывают, что в этом образце наблюдается лишь незначительное количество (0,04 мас.%) остатка ацетона.

Вариант 4: получение и идентификация кристаллической формы С

Соединение формулы (I) в количестве 20,0 мг суспендируют в 0,5 мл смеси 1,4 диоксана/толуола (1:4, об./об.) в течение 10 дней при комнатной температуре для получения кристаллической формы С. XRPD спектр кристаллической формы С показан на фиг. 7, TGA диаграмма кристаллической формы С показана на фиг. 8, и DSC термограмма кристаллической формы С показана на фиг. 9. Диаграмма TGA демонстрирует, что образец при нагревании до 80°C теряет 1,2% от массы, и образец при нагревании до 150°C теряет 7,0% от массы. Термограмма DSC показывает, что образец имеет перекрывающиеся эндотермические пики при 106,6°C и 111,3°C (пиковая температура). Результаты ¹H ЯМР (фиг. 23) показывают, что в этом образце было обнаружено 6,3 мас.% 1,4-диоксана.

Вариант 5: получение и идентификация кристаллической формы D

Соединение формулы (I) в количестве 15,0 мг подвергают газо-твердой диффузии в 4 мл MEK в течение одной недели с получением кристаллической формы D. XRPD спектр кристаллической формы D показан на фиг. 10, TGA диаграмма кристаллической формы D показана на фиг. 11, и DSC термограмма кристаллической формы D показана на фиг. 12. Диаграмма TGA демонстрирует, что образец при нагревании до 80°C теряет 0,9% от массы, и образец при нагревании до 150°C теряет 7,0% от массы. Термограмма DSC показывает, что образец имеет два эндотермических пика при 97,8°C и 149,2°C (пиковая температура).

Вариант 6: получение и идентификация кристаллической формы E

Соединение формулы (I) в количестве 15,0 мг подвергают газо-твердой диффузии в 4 мл тетрагидрофурана (ТГФ, THF) в течение одной недели при комнатной температуре с получением кристаллической формы E. XRPD спектр кристаллической формы E показан на фиг. 13, TGA диаграмма кристаллической формы E показана на фиг. 14, и DSC термограмма кристаллической формы E показана на фиг. 15. Диаграмма TGA демонстрирует, что образец при нагревании до 80°C теряет 1,9% от массы, и образец при нагревании от 80 до 150°C теряет 4,9% от массы. Термограмма DSC показывает, что образец имеет широкий эндотермический пик при 85,1°C (начальная температура). Результаты ¹H ЯМР (фиг. 24) показывают, что в этом образце обнаружено 3,8 мас.% ТГФ.

Вариант 7: приготовление и идентификация кристаллической формы F

Соединение формулы (I) в количестве 15,1 мг подвергают газо-твердой диффузии в 4 мл CHCl₃ в течение одной недели при комнатной температуре с получением кристаллической формы F. XRPD спектр кристаллической формы F показан на фиг. 16, TGA диаграмма кристаллической формы F показана на фиг. 17, и DSC термограмма кристаллической формы F показана на фиг. 18. Диаграмма TGA демонстрирует, что образец при нагревании до 150°C теряет 11,5% от массы. Термограмма DSC показывает, что образец имеет эндотермический пик при 95,7°C (начальная температура). Результаты ¹H ЯМР (фиг. 25) показывают, что в этом образце обнаружено 11,1 мас.% CHCl₃ (согласуется с потерей веса при TGA).

Вариант 8: получение и идентификация кристаллической формы G

Соединение формулы (I) в количестве около 20 мг подвергают газо-твердой диффузии в ДМСО в течение приблизительно четырех дней при комнатной температуре, затем смесь нагревают до 100°C в присутствии защитного газа азота, и потом охлаждают до комнатной температуры с получением кристаллической формы G. XRPD спектр кристаллической формы G показан на фиг. 19, TGA диаграмма кристаллической формы G показана на фиг. 20, и DSC термограмма кристаллической формы G показана на фиг. 21. Диаграмма TGA демонстрирует, что образец кристаллической формы G при нагревании до 160°C теряет 2,3% от массы. Термограмма DSC показывает, что образец имеет эндотермический пик при 146,8°C (начальная температура). Результаты ¹H ЯМР (фиг. 26) показывают, что в этом образце обнаружено 1,0 мас.% остатков растворителя ДМСО.

Вариант 9: эксперимент по стабильности твердого тела

Для оценки стабильности твердой формы свободной безводной кристаллической формы В соответствующее количество образца соответственно взвешивают, помещают при 60°C на 24 часа, и выдерживают при 25°C/60% RH и 40°C/75% RH в течение одной недели. Изменения кристаллов твердых образцов, помещенных в различные условия, проверяют методом XRPD, а химическую устойчивость оценивают методом ВЭЖХ. Результаты определения характеристик образцов обобщены в таблице 13. Полученные результаты показывают, что чистота образца кристаллической формы В, установленная методом ВЭЖХ, не снизилась, очевидно, что в условиях проведенных испытаний кристаллическая форма не претерпела изменений.

Таблица 13

Образец	Условия	Время	Чистота (площадь %)	Относительно первоначальной чистоты (%)	Изменение формы кристалла
Свободная кристаллическая форма В	--	Начало	99,91	--	--
	25°C/60%RH /выдержка	Одна неделя	99,90	99,99	Постоянный
	40°C/75%RH /выдержка	Одна неделя	99,90	99,99	Постоянный
	60°C/закрыто	24 часа	99,91	100,00	Постоянный

Для дополнительного изучения взаимосвязи превращения между свободной безводной кристаллической формой и гидратной кристаллической формой был проведен тест на конкуренцию в суспензии между безводной кристаллической формой В/Г и гидратной кристаллической формой А. Вначале, тест на конкуренцию в суспензии между аморфными формами В и Г был проведен при 5°C, комнатной температуре и 50°C в АСN и комнатной температуре в EtOAc. Конкретные этапы теста заключаются в следующем: 1) готовят насыщенный раствор в свободном состоянии в различных системах растворителей при соответствующих температурах; 2) соответствующий образец свободной кристаллической формы добавляют в 0,5 мл насыщенного раствора с образованием суспензии; 3) смесь перемешивают магнитной мешалкой при соответствующих температурных условиях; 4) после перемешивания в течение 1-5 дней, твердое вещество отделяют для тестирования посредством метода XRPD. Результаты тестирования показаны в таблице 14, и в условиях испытания получена только свободная кристаллическая форма В.

В связи с этим был проведен тест на конкуренцию в суспензии между стабильной безводной кристаллической формой В при комнатной температуре и гидратной формой А с различными видами активности воды ($a_w = 0/0,2/0,4/0,6/0,8/1,0$) ACN/H₂O при комнатной температуре. Результаты конкурентного испытания показаны в таблице 14, безводная кристаллическая форма В была получена при условии $a_w =$ от 0 до 0,4, и кристаллогидрат формы А получают при $a_w =$ от 0,6 до 1 (чистая вода). Спектры XRPD (рентгенограммы) твердого вещества, полученные в экспериментах, представлены на фиг. 27-29.

Таблица 14

Результаты испытаний на конкуренцию в суспензии различных кристаллических форм в свободном состоянии

Номер теста (821726-)	Начальный образец	Растворитель (об.:об.)	Температура	Результат
22-B1	Свободное состояние Кристаллическая форма В/G (соотношение смешивания 1:1)	ACN ($a_w - 0$)	5°C	Свободная кристаллическая форма В
22-B2		ACN ($a_w - 0$)	Комнатная температура	Свободная кристаллическая форма В
22-B3		ACN ($a_w - 0$)	50°C	Свободная кристаллическая форма В
22-B4		EtOAc ($a_w - 0$)	Комнатная температура	Свободная кристаллическая форма В
22-A1	Свободное состояние Кристаллическая форма А/В (соотношение смешивания 1:1)	ACN ($a_w - 0$)	Комнатная температура	Свободная кристаллическая форма В
22-A2		ACN/H ₂ O (981:19, $a_w - 0,2$)		Свободная кристаллическая форма В

Номер теста (821726-)	Начальный образец	Растворитель (об.:об.)	Температура	Результат
22-A3		АСN/H ₂ O (957:43, a _w – 0,4)		Свободная кристаллическая форма В
22-A4		АСN/H ₂ O (924:76, a _w – 0,6)		Свободная кристаллическая форма В
22-A5		АСN/H ₂ O (87:13, a _w – 0,8)		Свободная кристаллическая форма В
22-A6		H ₂ O (a _w – 1,0)		Свободная кристаллическая форма В

Из приведенной выше таблицы видно, что свободная безводная кристаллическая форма В может стабильно существовать при определенных условиях активности воды, и форма кристаллогидрата может иметь риск дегидратации при последующем развитии, поэтому безводная кристаллическая форма В обладает лучшей стабильностью и последующей пригодностью для использования в составе лекарственного средства.

Вариант осуществления

I. Блокирующая активность соединения формулы (I) в отношении натриевого канала 1.8 (NaV1.8)

1. Способ исследования: для выявления влияния соединения на ток потенциал-зависимого натриевого канала (NaV) подтипа 1.1 - 1.8 используют методику локальной фиксации потенциала (метод patch-clamp)

2. Подготовка и анализ дозируемого состава

2. 1 Способ получения исходного раствора для дозируемого состава

Контроль: соответствующий объем ДМСО взвешивают в качестве исходного раствора.

Исследуемое соединение: взвешивают соответствующую массу (фактическое количество = теоретическая концентрация * объем x молекулярная масса/чистота) соединения формулы (I), требуемый объем ДМСО рассчитывают в соответствии с

формулой, и затем получают конечную необходимую массу ДМСО. Далее порошок растворяют с использованием ДМСО. Фактическую концентрацию исходного раствора рассчитывают согласно конечному применению ДМСО, и, как правило, фактическая концентрация исходного раствора незначительно отличалась от теоретически рассчитанной концентрации.

2.2 Способ получения и концентрация рабочего раствора дозируемого состава

Перед проведением текущего исследования тока канала NaV, исходные растворы с контрольным и тестируемым соединениями разбавляют в 10 мл внеклеточной жидкости с целью получения рабочих растворов и проводят ультразвуковую обработку в течение 20 минут.

3. Экспериментальная система

3.1. Культура клеток

1) конкретная информация о линии клеток СНО, стабильно экспрессирующих канал NaV1.8, является следующей: SCN10A: NM_006514

2) Клетки культивируют в среде HAM'S/F-12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 10 мкг/мл бластицидина, 200 мкг/мл гигромицина В и 100 мкг/мл зеоцина, при 37°C и концентрации углекислого газа, составляющей 5%.

3) Высев клеток: старую среду удаляют и клетки промывают один раз солевым раствором на водной основе, содержащим хлорид натрия и фосфат (буфер PBS), и добавляют 1 мл 0,25% раствора трипсина-ЭДТА, затем клеточную массу инкубируют при 37°C в течение 1,5 минут. Клетки отделяют от дна чашки Петри, добавляют 5 мл полной среды, предварительно нагретой до 37°C. Суспензию клеток осторожно продувают пипеткой для разделения агрегированных клеток. После чего суспензию клеток переносят в стерильную центрифужную пробирку и центрифугируют при 1000 об/мин. в течение 5 минут для сбора клеток. Для размножения или поддержания/сохранения культуры, клетки высевают в чашки Петри диаметром 6 см, и количество клеток, высеянных в каждую чашку для культивирования, составляет $2,5 \cdot 10^5$ клеток (конечный объем: 5 мл).

1) Для поддержания/сохранения электрофизиологической активности клеток плотность клеток не должна превышать 80%.

2) Для исследования методом patch-clamp, перед экспериментом клетки разделяют с помощью 0,25% раствора трипсина-ЭДТА, затем высевают их в 24-луночный планшет с предварительно помещенным покровным стеклом при плотности $8 \cdot 10^3$ клеток на

лунку (конечный объем: 500 мкл), добавляют в каждую лунку тетрациклин, и исследование проводят на следующий день.

3.2 Электрофизиологический раствор

1) Внеклеточная жидкость: 140 мМ NaCl, 3,5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 10 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), 1,25 мМ NaH₂PO₄, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ глюкозы, pH=7,4 (NaOH).

2) Внутриклеточная жидкость: 50 мМ CsCl, 10 мМ NaCl, 10 мМ HEPES, 20 мМ EGTA (эгтазовая, этиленгликольтетрауксусная кислота), 60 мМ CsF, pH=7,2 (CsOH).

4. Способ исследования

4.1. Модели приборов представлены в следующей ниже таблице 15.

Таблица 15

Поставщики и модели приборов

Название	Поставщик	Модель
Амплификатор	НЕКА (Германия)	ERC10
Микроэлектродный манипулятор	Sutter Instruments (США)	MP285
Прибор для втягивания электрода	Sutter Instruments (США)	P97
Микроскоп	Olympus (Япония)	IX71
Стеклопипетка	Sutter Instruments (США)	BF150-86-10
Программное обеспечение для сбора и анализа данных	НЕКА (Германия)	PATCHMASTER PATCHMASTER & IGOR

4.2 Выявление методом patch-clamp

Схема стимуляции напряжением с помощью цельноклеточного patch clamp, регистрирующего ток NaV-канала состоит в следующем: сначала потенциал мембраны клетки фиксируют на уровне -130 мВ, а затем напряжение постепенно повышают до -40 мВ или -20 мВ в течение 8 секунд с интервалом повышения, составляющим 10 мВ. Напряжение фиксации поддерживают на уровне -120 мВ, после чего каждые 20 секунд несколько раз собирают данные. И наконец измеряют максимальную амплитуду входящего тока для определения его напряжения полуинактивации.

Величина электрического потенциала фиксации клеток устанавливается на уровне -120 мВ. Подавление в состоянии покоя и при полуинактивации натриевого тока измеряют в режиме двойного импульса. Двухимпульсный режим выполняют двумя тестовыми импульсами деполяризации при 0 мВ (TP1 и TP2) в течение 50 мс. Условное

напряжение между двумя импульсами деполяризации устанавливают около значения напряжения полуинактивации (на 8 секунд). Перед подачей второго деполяризирующего импульса потенциал клеточной мембраны фиксируют при -120 мВ в течение 20 мс, чтобы обеспечить восстановление канала, который не был связан с соединением и находился в неактивном состоянии. Сбор данных повторяют с интервалом в 20 секунд и измеряют пики тока при двух тестовых импульсах.

Экспериментальные данные собирают с помощью амплификатора EPC-10 (НЕКА) и сохраняют с использованием программного обеспечения PHATCHMASTER (НЕКА) (версия программного обеспечения: v2x73.2).

В капиллярные стеклянные пробирки (BF150-86-10, Sutter Instruments) втягивают измерительный электрод с помощью прибора для втягивания микроэлектрода (P97, Sutter Instruments). Манипулятором микроэлектрода (MP285) управляют под инвертированным микроскопом (IX71) для приведения измерительного электрода в контакт с клетками, обеспечивая всасывание с отрицательным давлением с установлением $G\Omega$ -изоляции. После установления $G\Omega$ -изоляции обеспечивают быструю компенсацию емкости, и затем непрерывно прикладывают отрицательное давление для всасывания и разрушения клеточной мембраны с установлением режима измерения потенциала всей клетки. Затем производят медленную компенсацию емкости и измеряют емкость пленки и добавочное сопротивление при отсутствии компенсации утечки.

Когда ток канала NaV , измеренный для целой клетки, становится стабильным, вводят лекарственное средство, и каждую концентрацию лекарственного средства вводят в течение 5 минут (или ток стабилизируется), а затем исследуют следующую концентрацию, и каждое тестируемое соединение определяют в нескольких концентрациях. Покрытое клетками покровное стекло помещают в измеряющую камеру инвертированного микроскопа, и тестируемое соединение и внешнюю жидкость без соединения последовательно пропускают через измеряющую камеру от низкой концентрации до высокой концентрации с использованием метода гравитационной перфузии для воздействия на клетки, и при проведении измерений обмен жидкостями осуществляется с помощью вакуумного насоса. Ток, выявленный в каждой клетке во внешней жидкости без соединения, используют в качестве собственной контрольной группы. Множество клеток выявляют независимо и неоднократно. Все электрофизиологические эксперименты проводят при комнатной температуре.

4.3 Анализ данных

Сначала нормализуют ток после воздействия каждой концентрации лекарственного средства и ток интактного контроля, а затем рассчитывают скорость блокирования, соответствующую каждой концентрации лекарственного средства. Для каждой концентрации рассчитываются среднее значение и стандартная ошибка, все вышеуказанные значения рассчитывают с использованием программы Microsoft Excel 2013. Кроме того, концентрацию подавления тока на половину для каждого соединения рассчитывают по следующему уравнению: скорость блокирования = $1/[1+(IC_{50}/c)^h]$ с использованием программного обеспечения IGOR.

Дозозависимый эффект был нелинейно рассчитан с помощью приведенного выше уравнения, в котором «с» означает концентрацию лекарственного средства, IC_{50} представляет собой концентрацию полублокирования тока, и «h» обозначает коэффициент Хилла. Аппроксимацию кривой и расчет IC_{50} выполняют с помощью программного обеспечения IGOR (версия программного обеспечения: 6.0.1.0).

В этом варианте осуществления полублокирующая активность (IC_{50}) соединения формулы (I) в отношении NaV1.8 определяют, как показано в таблице 16.

Таблица 16

Значения IC_{50} блокирующей активности соединения формулы (I) для NaV1.8 (нМ)

Нумерация	NaV1.8 IC_{50} (нМ)
Соединение формулы (I)	6,2

Как можно видеть, соединение формулы (I) оказывает очевидный блокирующий эффект на активность канала NaV1.8.

II. Фармакокинетическое исследование соединения формулы (I)

В этом экспериментальном варианте осуществления, фармакокинетическую оценку *in vivo* проводили на крысах путем однократной внутривенной инъекции или перорального введения с помощью желудочного зонда.

Экспериментальные способы и условия: Всем животным, которые представляли собой самцов крыс Спрэг-Доули (Sprague Dawley), после голодания в течение ночи вводили однократно тестируемое соединение в дозе 1 мг/кг (внутривенная инъекция, растворитель 5% ДМСО/10% Солутол (Solutol)/85% физиологический раствор) и 10 мг/кг (введение с помощью желудочного зонда), соответственно, через 5, 15 и 30 минут, и 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения лекарственного средства брали кровь из подчелюстной вены, собирали примерно 0,20 мл каждого образца, для антикоагуляции

использовали гепарин натрия, и вслед за этим собранные образцы помещали на лед и центрифугировали в течение 1 часа с целью отделения плазмы крови для дальнейшего тестирования. Концентрацию лекарственного средства в плазме крови выявляли методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC/MS/MS или LCMS), и фармакокинетические параметры рассчитывали по измеренной концентрации лекарственного средства. Полученные результаты исследования показаны ниже в таблице 17 и таблице 18.

Таблица 17

Фармакокинетика при внутривенном введении (1 мг/кг)

Нумерация	$T_{1/2}$ (ч)	AUC_{inf} (нг*ч/мл)	V_z (мл/кг)	CL (мл/мин./кг)
Соединение формулы (I)	0,70	1462,27	699,19	11,44

Таблица 18

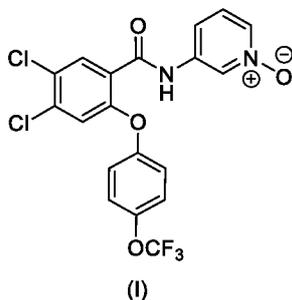
Фармакокинетика при введении с помощью желудочного зонда (10мг/кг)

Нумерация	$T_{1/2}$ (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{inf} (нг*ч/мл)	F (%)
Соединение формулы (I)	2,51	1326,67	10614,74	72,59

Как выявлено, соединение формулы (I) обладает хорошей фармакокинетической абсорбцией у крыс и характеризуется фармакокинетическим преимуществом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (I)



порошковая рентгенограмма которой содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $16,63\pm 0,2^\circ$, $18,04\pm 0,2^\circ$, $20,59\pm 0,2^\circ$, $23,38\pm 0,2^\circ$, $23,96\pm 0,2^\circ$ и $29,19\pm 0,2^\circ$.

2. Кристаллическая форма А по п.1, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы А содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $12,46\pm 0,2^\circ$, $13,11\pm 0,2^\circ$, $16,63\pm 0,2^\circ$, $18,04\pm 0,2^\circ$, $20,59\pm 0,2^\circ$, $23,38\pm 0,2^\circ$, $23,96\pm 0,2^\circ$, $27,66\pm 0,2^\circ$, $29,19\pm 0,2^\circ$ и $29,82\pm 0,2^\circ$.

3. Кристаллическая форма А по п.2, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы А имеет спектр XRPD, аналогично показанному на фиг. 1.

4. Кристаллическая форма А по п.3, которая представляет собой гидрат, и содержание влаги в гидрате составляет от 3,0 до 5,0 мас. %.

5. Кристаллическая форма В соединения, представленного формулой (I), в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы В содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $12,28\pm 0,2^\circ$, $14,47\pm 0,2^\circ$, $18,86\pm 0,2^\circ$, $23,09\pm 0,2^\circ$, $25,50\pm 0,2^\circ$ и $27,58\pm 0,2^\circ$.

6. Кристаллическая форма В по п.5, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы В содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $12,28\pm 0,2^\circ$, $14,47\pm 0,2^\circ$, $16,81\pm 0,2^\circ$, $18,86\pm 0,2^\circ$, $19,78\pm 0,2^\circ$, $23,09\pm 0,2^\circ$, $25,09\pm 0,2^\circ$, $25,50\pm 0,2^\circ$, $27,58\pm 0,2^\circ$ и $28,19\pm 0,2^\circ$.

7. Кристаллическая форма В по п.6, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы В имеет спектр XRPD, аналогично показанному на фиг. 4.

8. Кристаллическая форма С соединения, представленного формулой (I), в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы С содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $8,22\pm 0,2^\circ$, $17,33\pm 0,2^\circ$, $19,55\pm 0,2^\circ$, $20,27\pm 0,2^\circ$, $21,99\pm 0,2^\circ$ и $24,90\pm 0,2^\circ$.

9. Кристаллическая форма С по п.8, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы С содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $8,22\pm 0,2^\circ$, $13,80\pm 0,2^\circ$, $17,33\pm 0,2^\circ$, $19,55\pm 0,2^\circ$, $20,27\pm 0,2^\circ$, $21,99\pm 0,2^\circ$, $23,00\pm 0,2^\circ$, $23,95\pm 0,2^\circ$, $24,90\pm 0,2^\circ$ и $26,10\pm 0,2^\circ$.

10. Кристаллическая форма С по п.9, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы С имеет спектр XRPD, аналогично показанному на фиг. 7

11. Кристаллическая форма С по п.10, которая представляет собой сольват с 1,4-диоксаном, и содержание 1,4-диоксана составляет от 3 до 17 мас.%.

12. Кристаллическая форма D соединения, представленного формулой (I), в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы D содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,63\pm 0,2^\circ$, $16,81\pm 0,2^\circ$, $20,40\pm 0,2^\circ$, $21,50\pm 0,2^\circ$, $22,23\pm 0,2^\circ$ и $26,08\pm 0,2^\circ$.

13. Кристаллическая форма D по п.12, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы D содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,63\pm 0,2^\circ$, $11,02\pm 0,2^\circ$, $16,81\pm 0,2^\circ$, $19,58\pm 0,2^\circ$, $20,40\pm 0,2^\circ$, $21,50\pm 0,2^\circ$, $22,23\pm 0,2^\circ$, $24,17\pm 0,2^\circ$, $26,08\pm 0,2^\circ$ и $28,44\pm 0,2^\circ$.

14. Кристаллическая форма D по п.13, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы D имеет спектр XRPD, аналогично показанному на фиг. 10.

15. Кристаллическая форма D по п.14, которая представляет собой сольват с метилэтилкетонам, и содержание метилэтилкетона составляет от 4 до 14 мас.%.

16. Кристаллическая форма E соединения, представленного формулой (I), в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы E содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,75\pm 0,2^\circ$, $13,71\pm 0,2^\circ$, $18,29\pm 0,2^\circ$, $20,18\pm 0,2^\circ$, $22,92\pm 0,2^\circ$ и $23,96\pm 0,2^\circ$.

17. Кристаллическая форма E по п.16, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы E содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,75\pm 0,2^\circ$, $13,71\pm 0,2^\circ$, $16,65\pm 0,2^\circ$, $17,17\pm 0,2^\circ$, $18,29\pm 0,2^\circ$, $20,18\pm 0,2^\circ$, $22,92\pm 0,2^\circ$, $23,96\pm 0,2^\circ$, $24,76\pm 0,2^\circ$ и $29,18\pm 0,2^\circ$.

18. Кристаллическая форма E по п.17, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы E имеет спектр XRPD, аналогично показанному на фиг. 13.

19. Кристаллический форс E по п.18, которая представляет собой сольват с тетрагидрофураном, и содержание тетрагидрофурана составляет от 2 до 14 мас.%.

20. Кристаллическая форма F соединения, представленного формулой (I), в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы F содержит

характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $17,24\pm 0,2^\circ$, $20,28\pm 0,2^\circ$, $23,03\pm 0,2^\circ$, $23,96\pm 0,2^\circ$, $24,89\pm 0,2^\circ$ и $28,96\pm 0,2^\circ$.

21. Кристаллическая форма F по п.20, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы F содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $5,78\pm 0,2^\circ$, $14,31\pm 0,2^\circ$, $17,24\pm 0,2^\circ$, $20,28\pm 0,2^\circ$, $22,06\pm 0,2^\circ$, $23,03\pm 0,2^\circ$, $23,96\pm 0,2^\circ$, $24,89\pm 0,2^\circ$, $26,27\pm 0,2^\circ$ и $28,96\pm 0,2^\circ$.

22. Кристаллическая форма F по п.21, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы F имеет спектр XRPD, аналогично показанному на фиг. 16.

23. Кристаллическая форма F по п.22, которая представляет собой сольват с хлороформом, и содержание хлороформа составляет от 5 до 21 мас. %.

24. Кристаллическая форма G соединения, представленного формулой (I), в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы G содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $15,53\pm 0,2^\circ$, $17,08\pm 0,2^\circ$, $21,41\pm 0,2^\circ$, $23,23\pm 0,2^\circ$, $26,00\pm 0,2^\circ$ и $28,49\pm 0,2^\circ$.

25. Кристаллическая форма G по п.24, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы G содержит характеристические дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ : $10,54\pm 0,2^\circ$, $13,02\pm 0,2^\circ$, $15,53\pm 0,2^\circ$, $17,08\pm 0,2^\circ$, $21,41\pm 0,2^\circ$, $23,23\pm 0,2^\circ$, $25,10\pm 0,2^\circ$, $26,00\pm 0,2^\circ$, $27,17\pm 0,2^\circ$ и $28,49\pm 0,2^\circ$.

26. Кристаллическая форма G по п.25, в которой порошковая рентгенограмма кристаллической формы G имеет спектр XRPD, аналогично показанному на фиг. 19.

27. Фармацевтическая композиция, которая содержит кристаллическую форму A по любому из пп.1-4, кристаллическую форму B по любому из пп.5-7, кристаллическую форму C по любому из пп.8-11, кристаллическую форму D по любому из пп.12-15, кристаллическую форму E по любому из пп.16-19, кристаллическую форму F по любому из пп.20-23 или кристаллическую форму G по любому из пп.24-26.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, отличающаяся тем, что дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель, разбавитель, адъювант, связующее или их комбинацию.

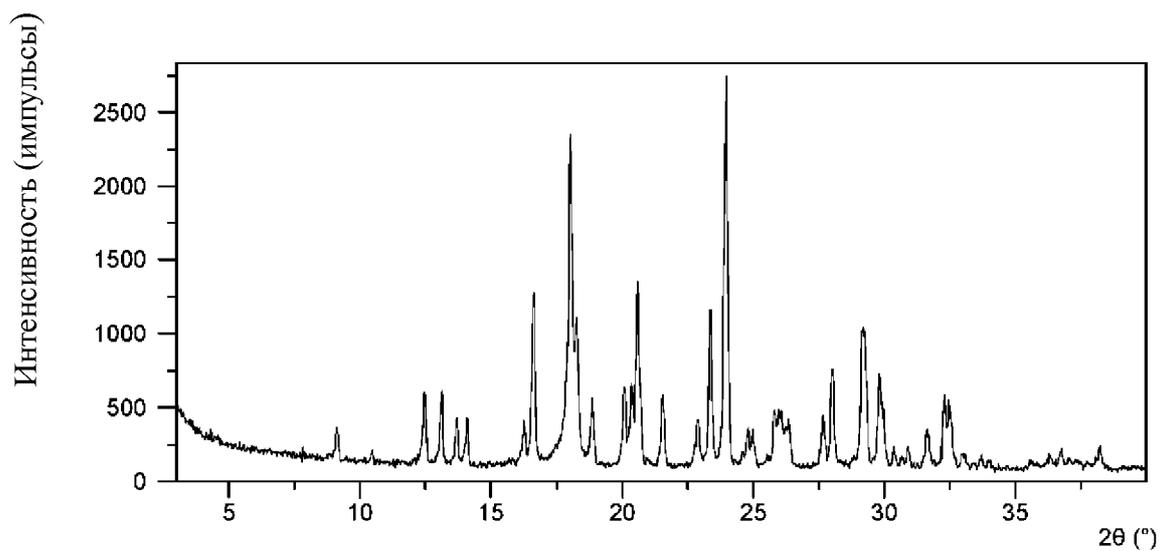
29. Применение кристаллической формы A по любому из пп.1-4, кристаллической формы B по любому из пп.5-7, кристаллической формы C по любому из пп.8-11, кристаллической формы D по любому из пп.12-15, кристаллической формы E по любому из пп.16-19, кристаллической формы F по любому из пп.20-23 или кристаллической формы G по любому из пп.24-26, или фармацевтической композиции по п.27 или 28 при

изготовлении лекарственного средства для ингибирования действия потенциал-зависимого натриевого канала субъекта.

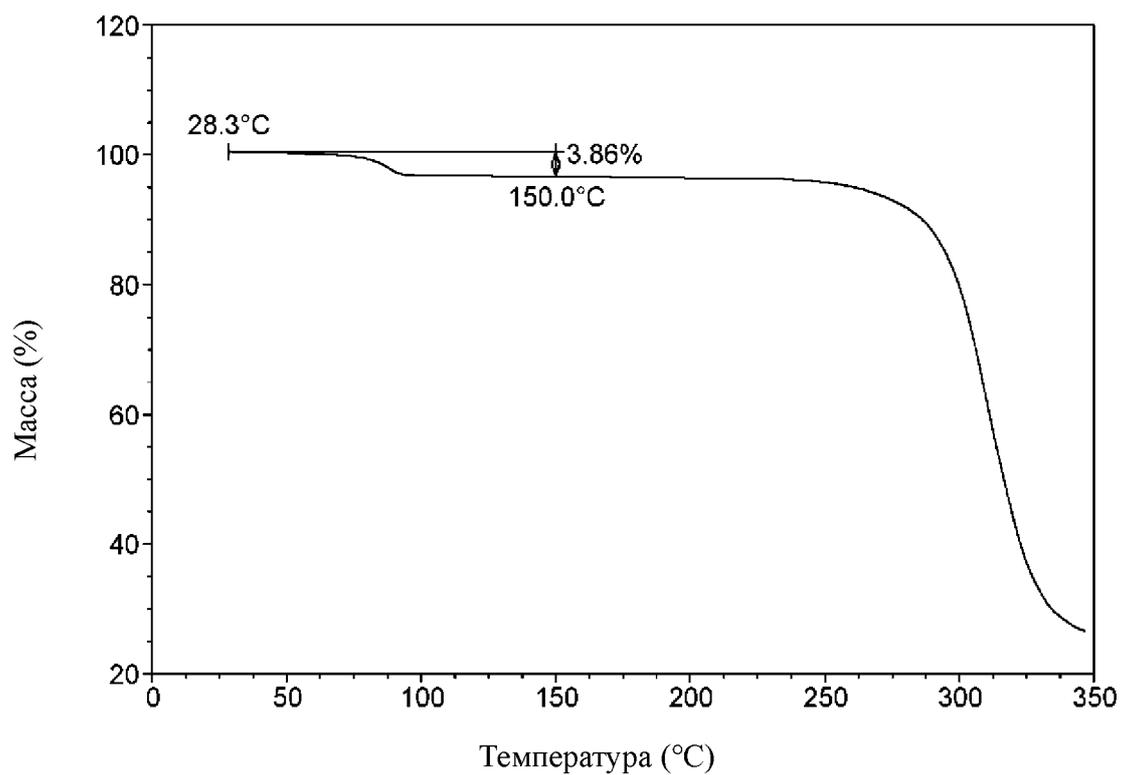
30. Применение по п.29, в котором потенциал-зависимый натриевый канал представляет собой NaV1.8.

31. Применение кристаллической формы А по любому из пп.1-4, кристаллической формы В по любому из пп.5-7, кристаллической формы С по любому из пп.8-11, кристаллической формы D по любому из пп.12-15, кристаллической формы Е по любому из пп.16-19, кристаллической формы F по любому из пп.20-23, или кристаллической формы G по любому из пп.24-26, или фармацевтической композиции по п.27 или 28 при изготовлении лекарственного средства для лечения и/или профилактики боли, кашля или облегчения их тяжести у субъекта.

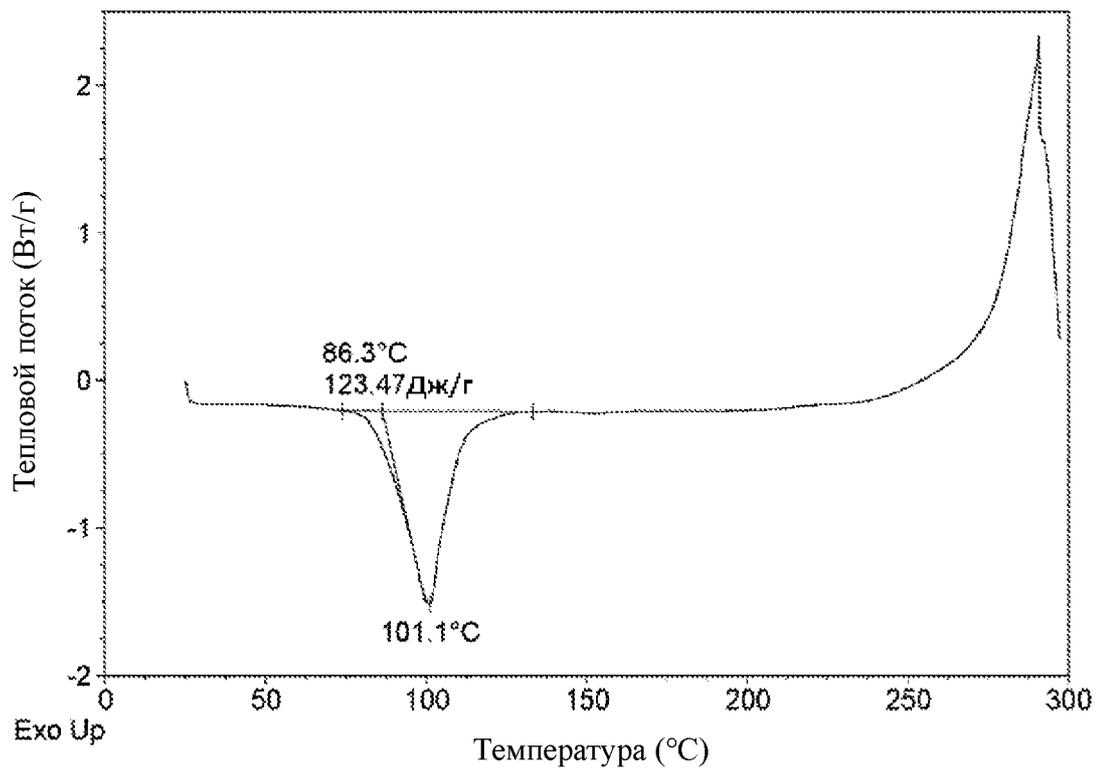
32. Применение по п.31, в котором боль выбрана из хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, первичной боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, боли при рассеянном склерозе, боли при синдроме Шарко-Мари-Тута, боли при недержании мочи и боли при аритмии.



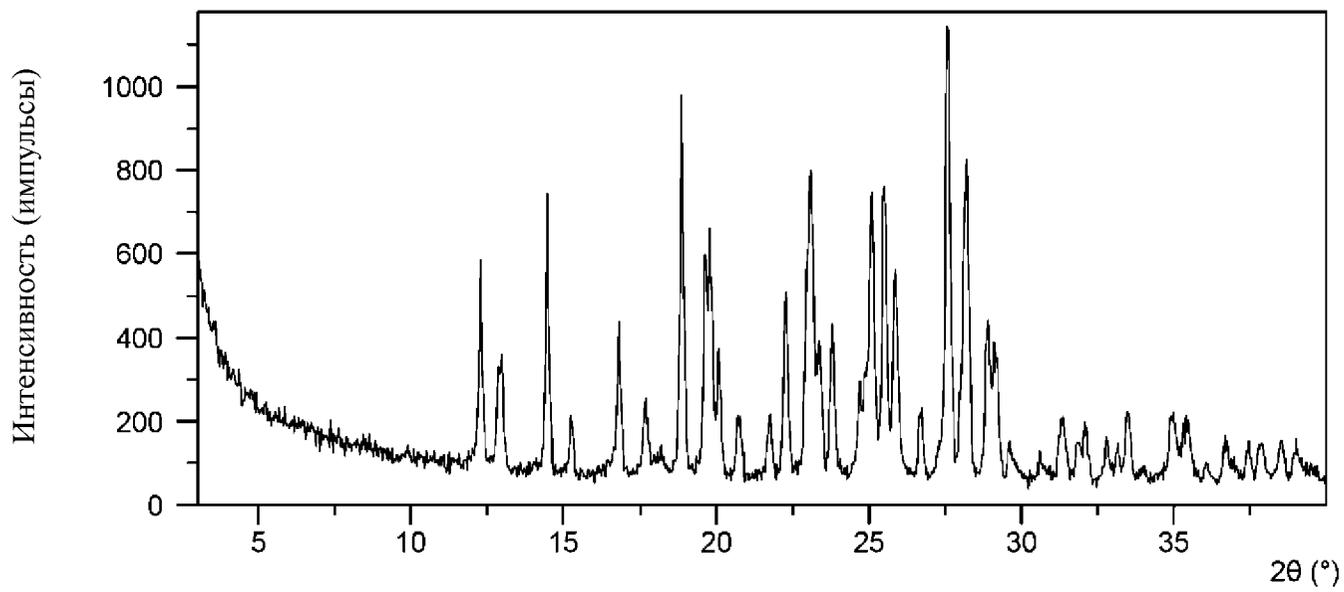
Фиг. 1



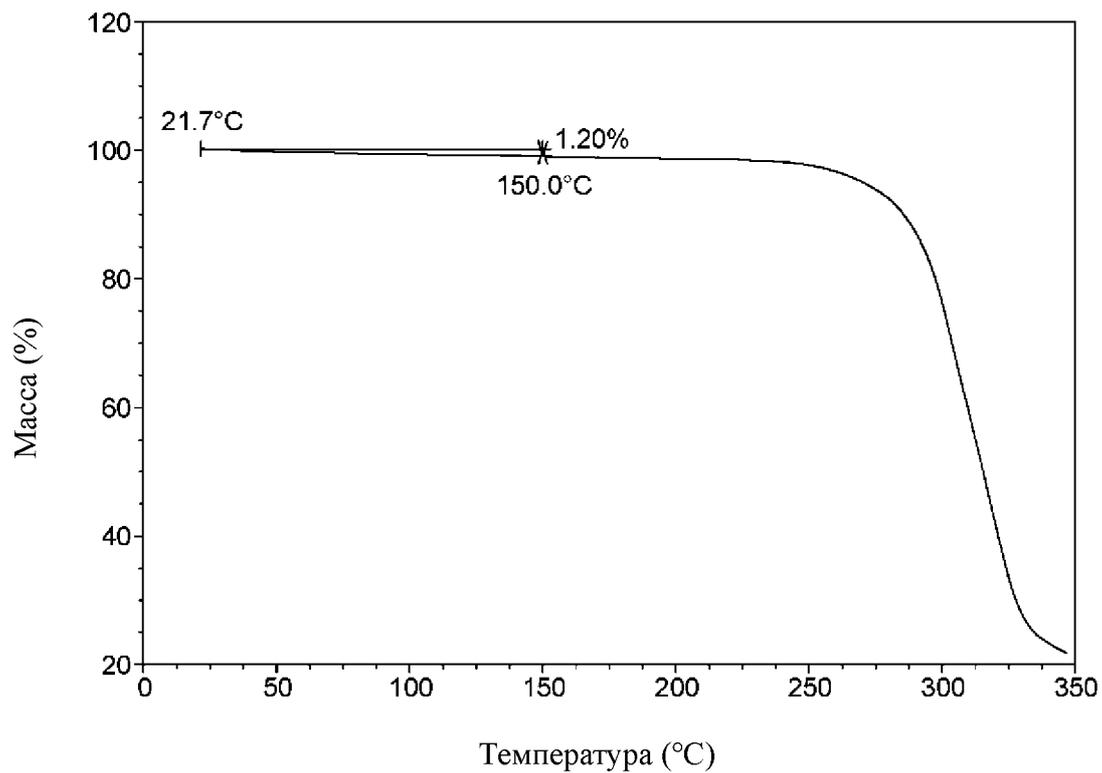
Фиг. 2



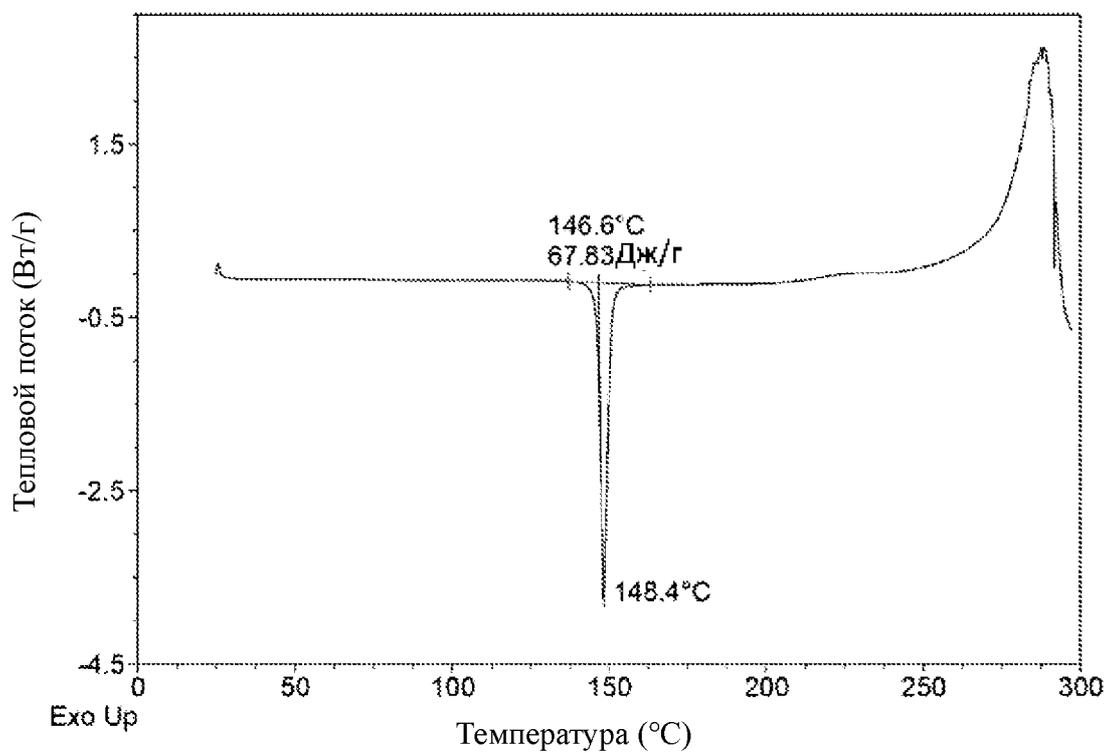
Фиг. 3



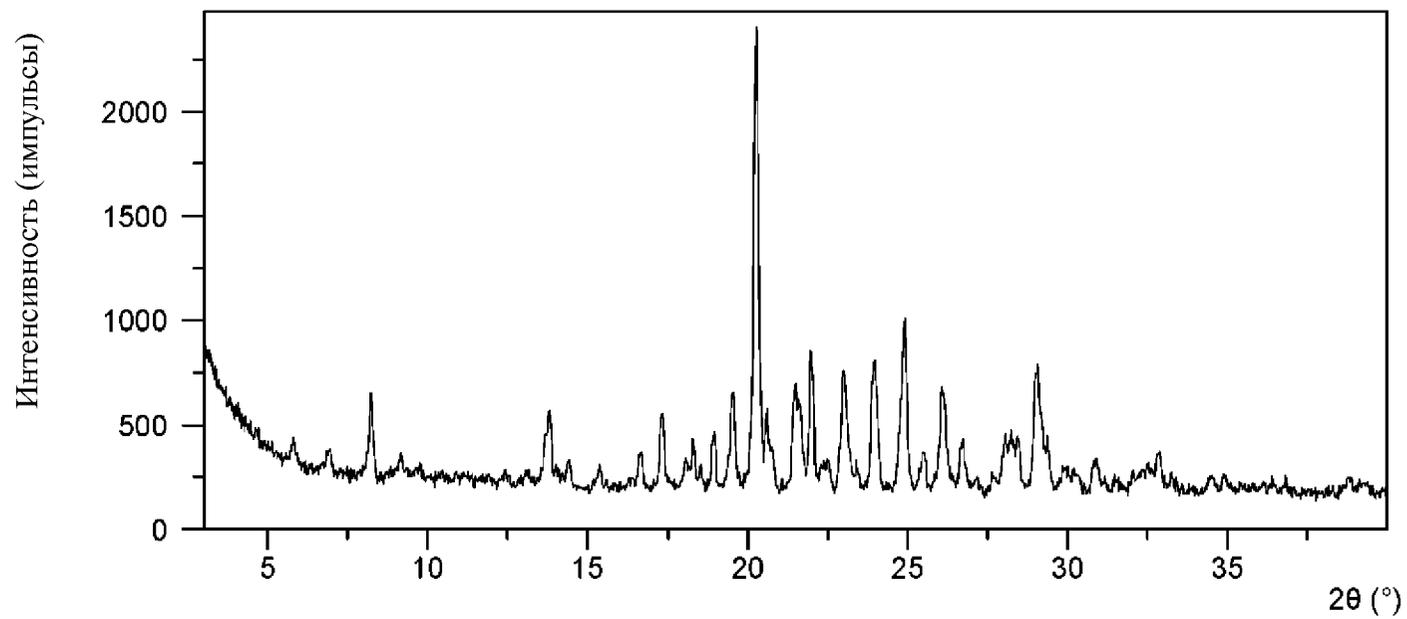
Фиг. 4



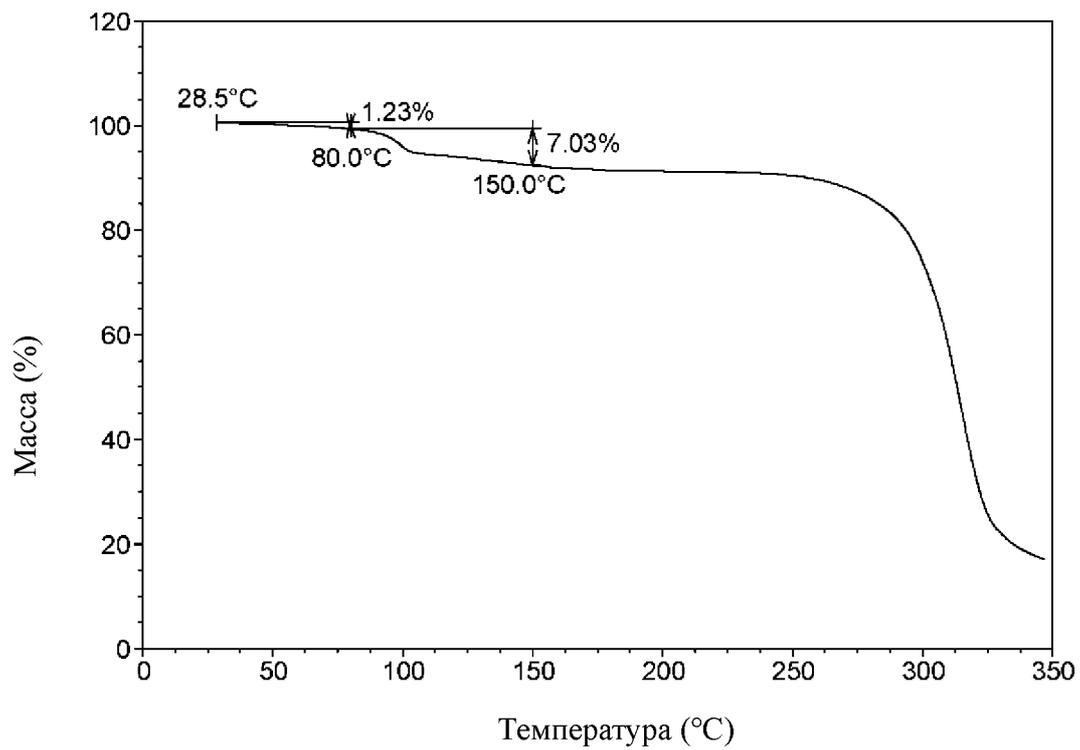
Фиг. 5



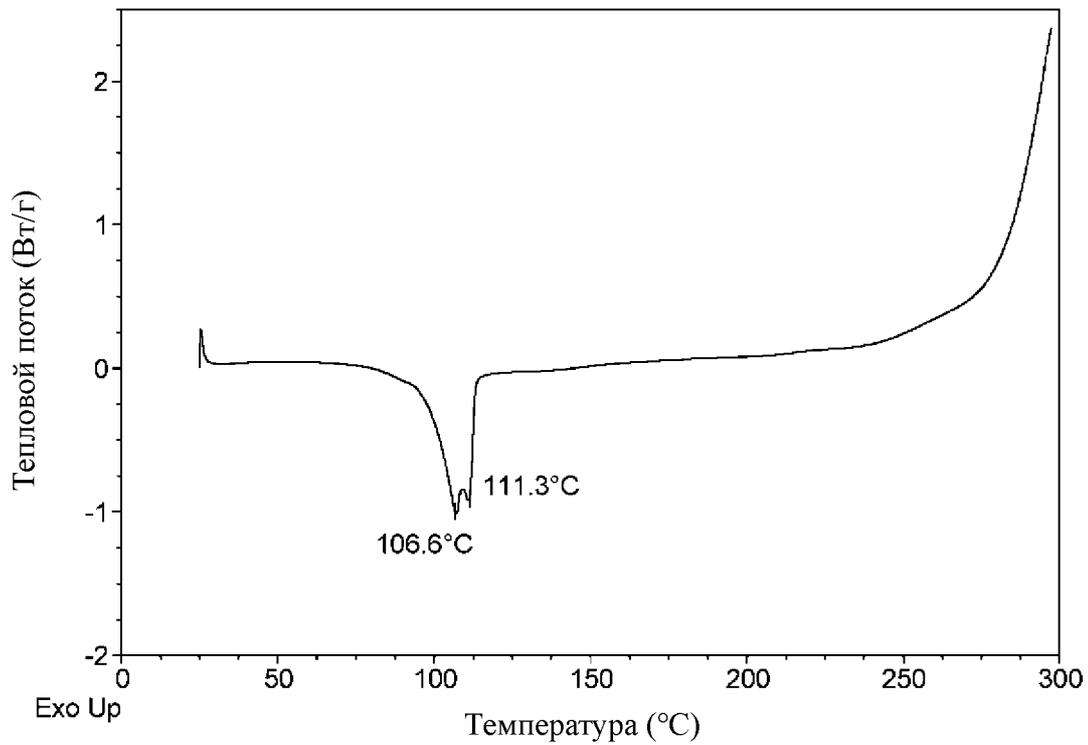
Фиг. 6



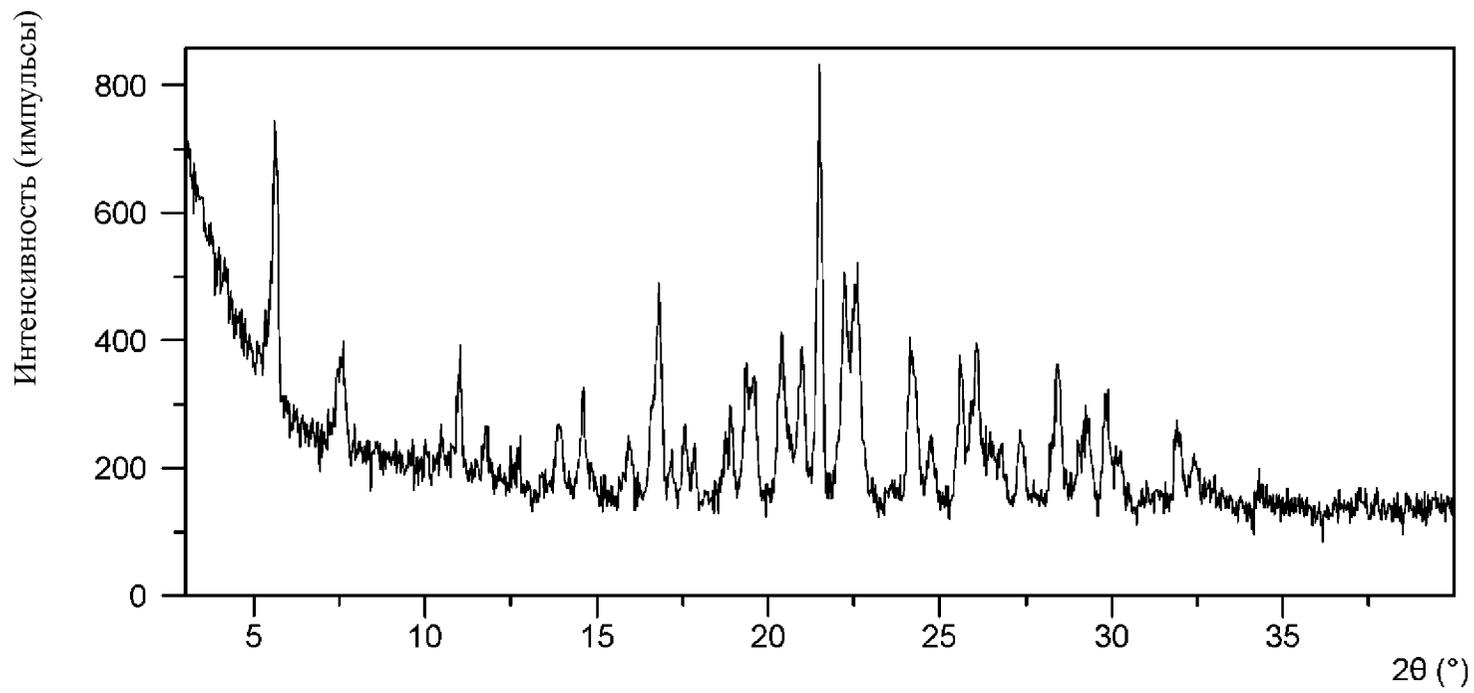
Фиг. 7



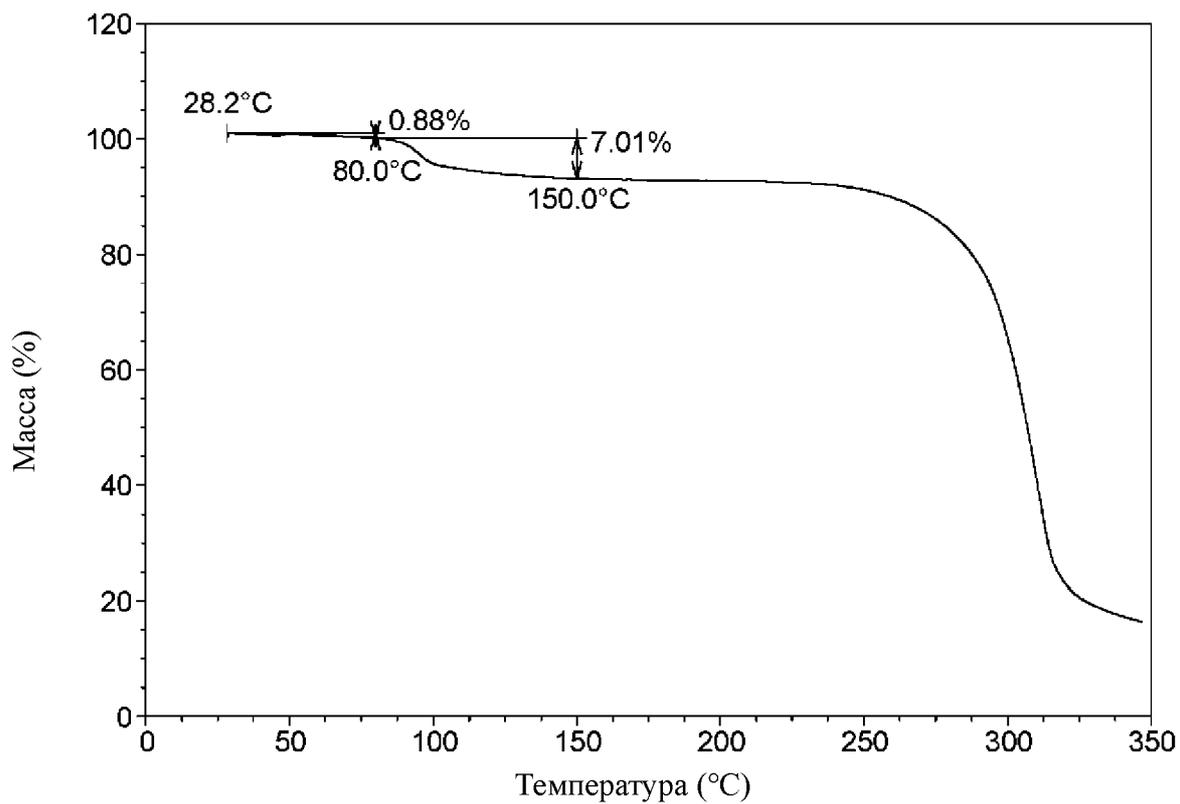
Фиг. 8



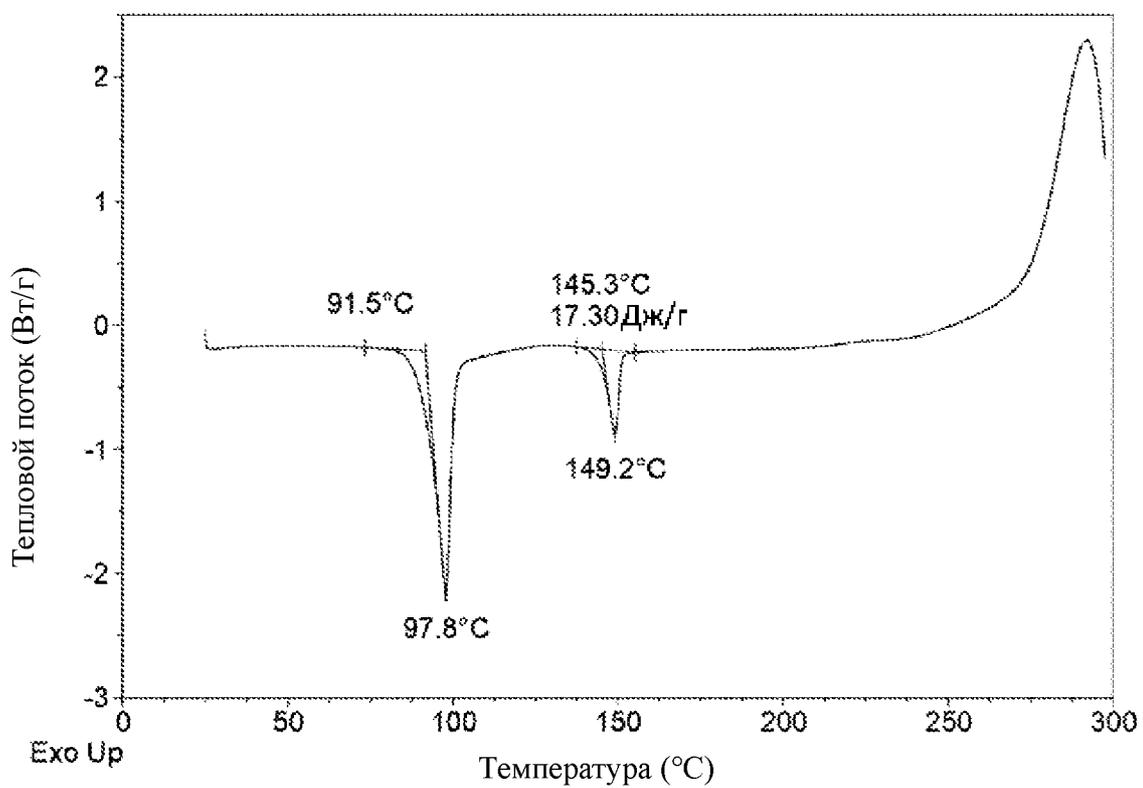
Фиг. 9



Фиг. 10

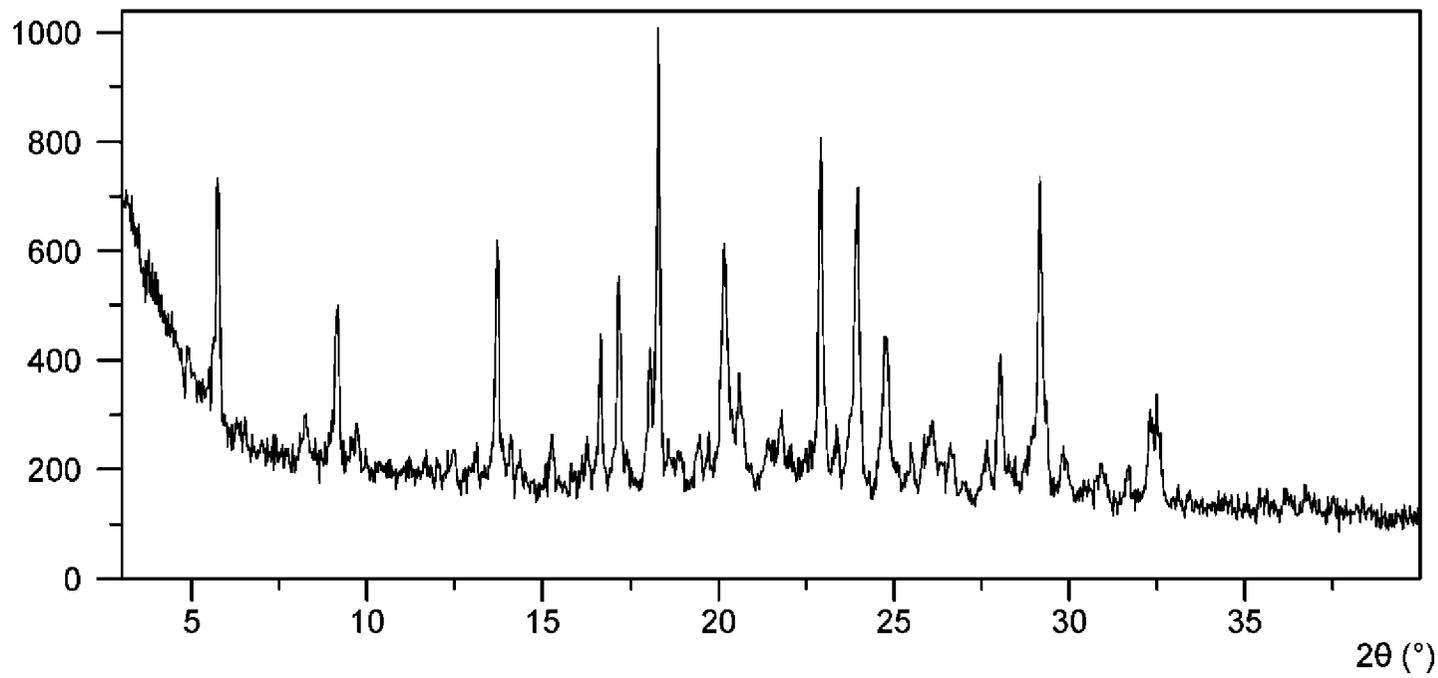


Фиг. 11

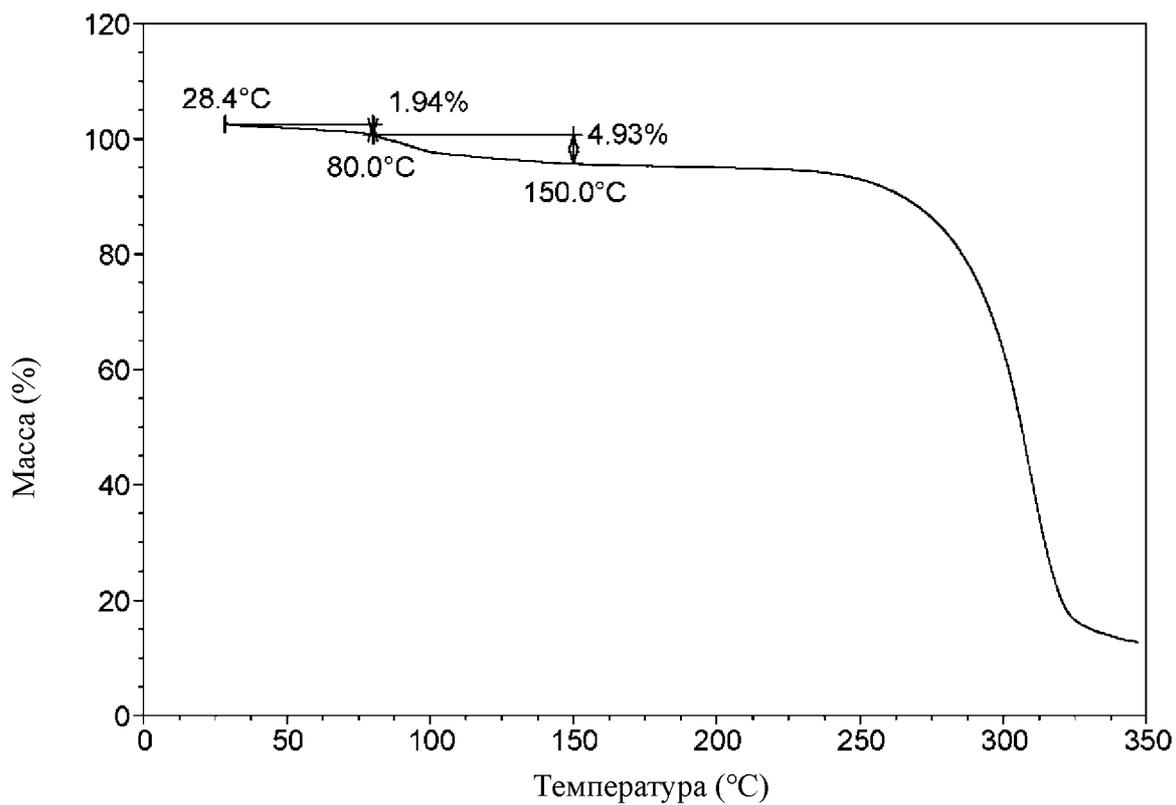


Фиг. 12

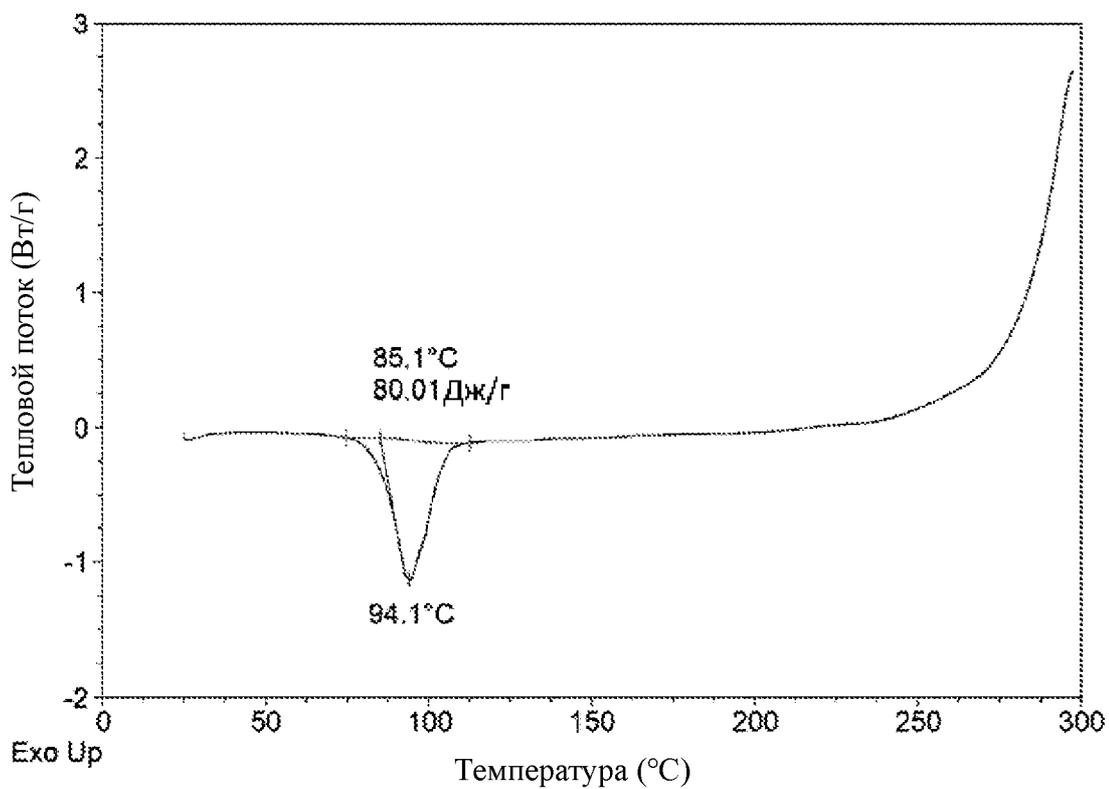
Интенсивность (импульсы)



Фиг. 13

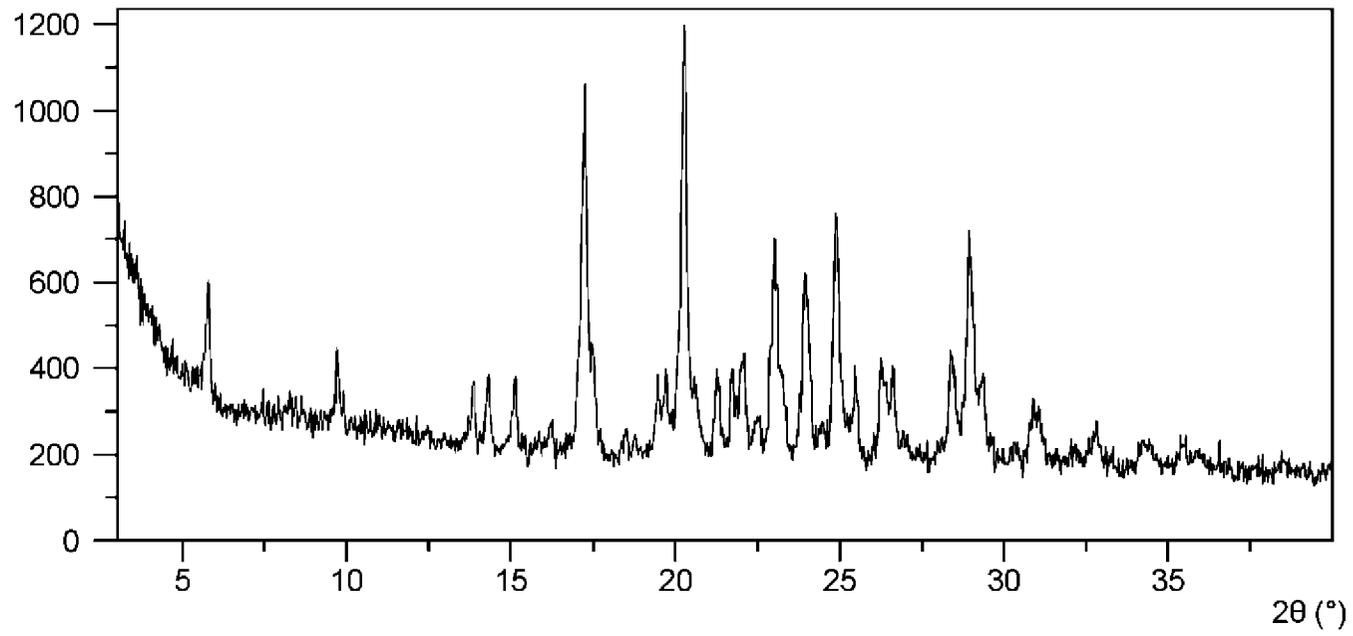


Фиг. 14

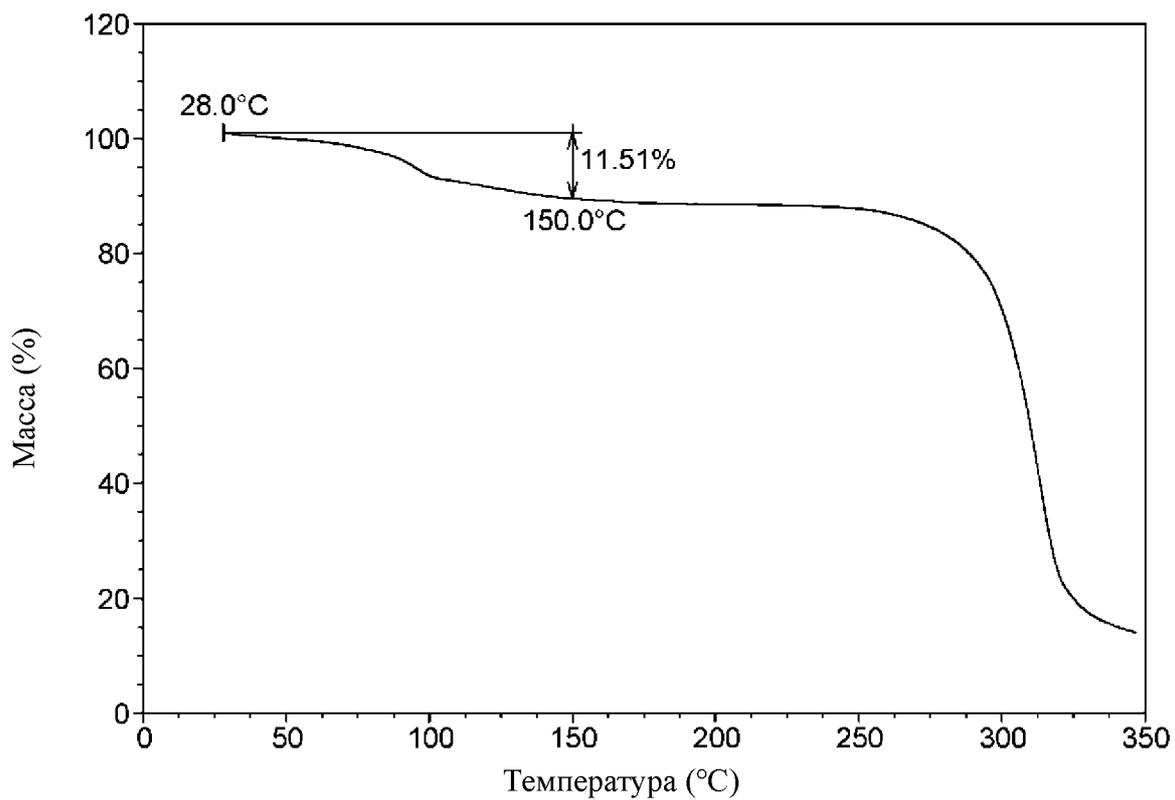


Фиг. 15

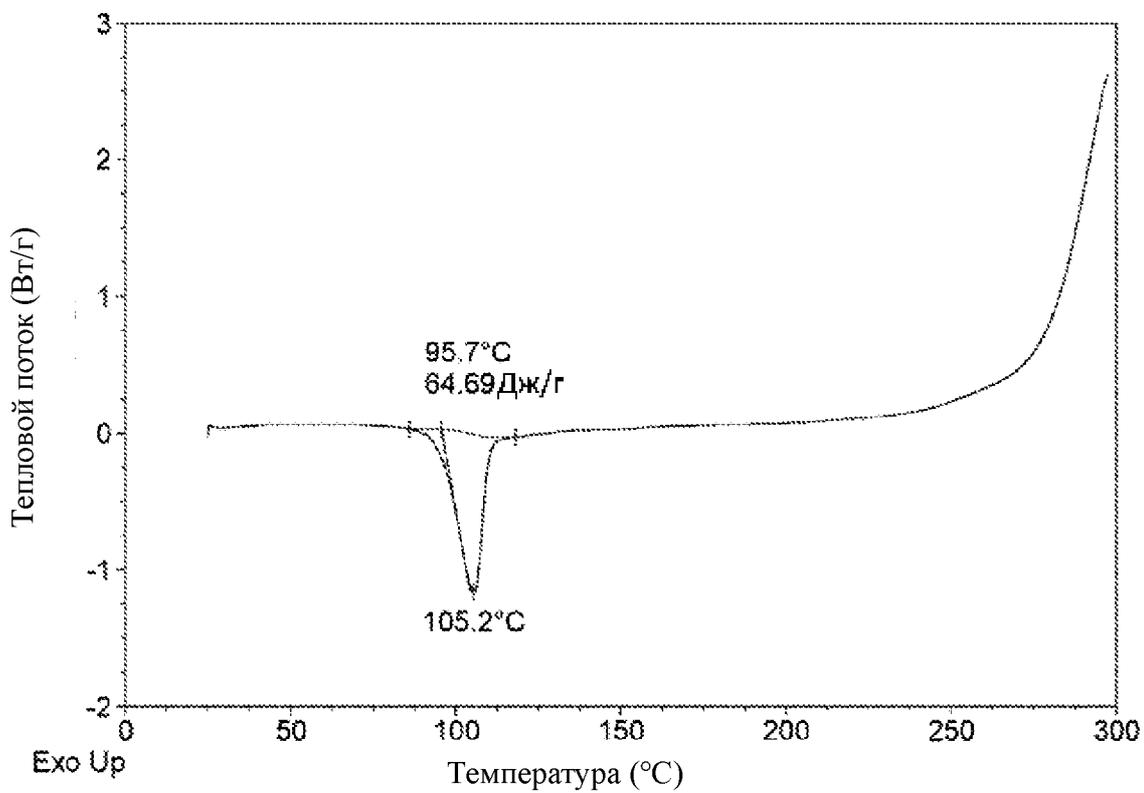
Интенсивность (импульсы)



Фиг. 16

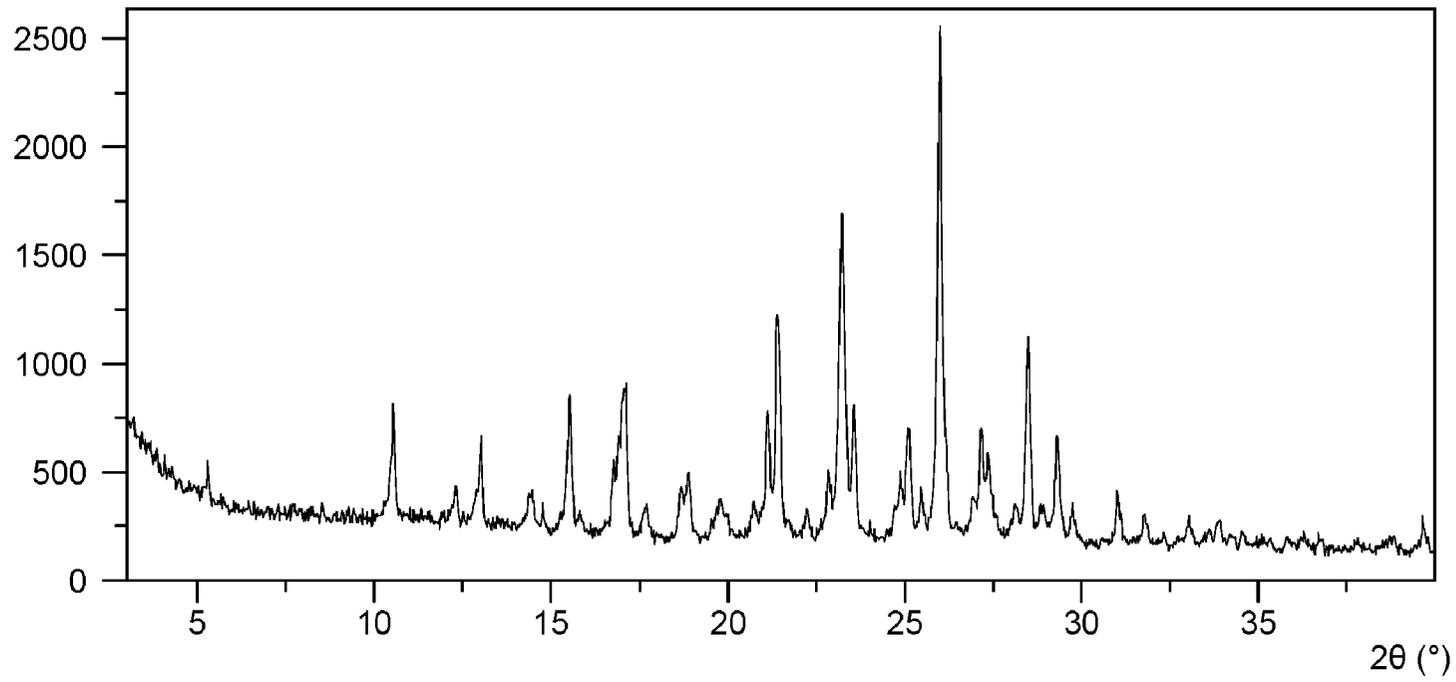


Фиг. 17

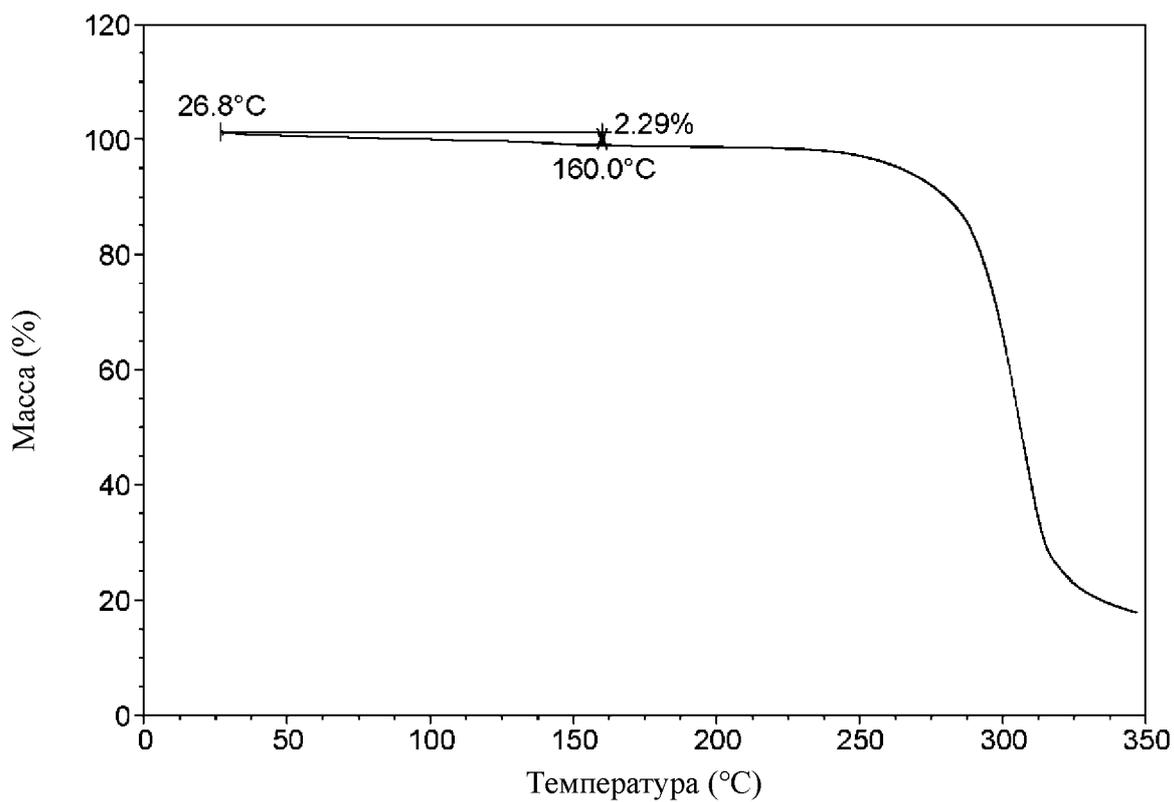


Фиг. 18

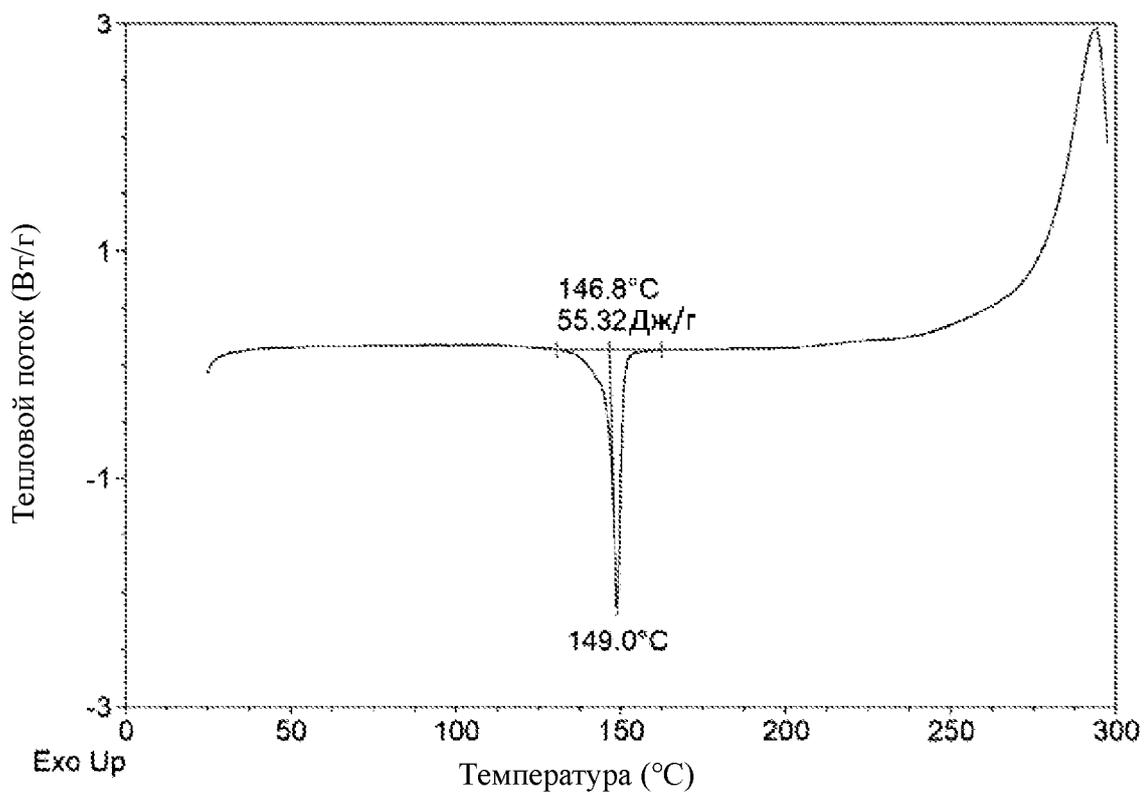
Интенсивность (импульсы)



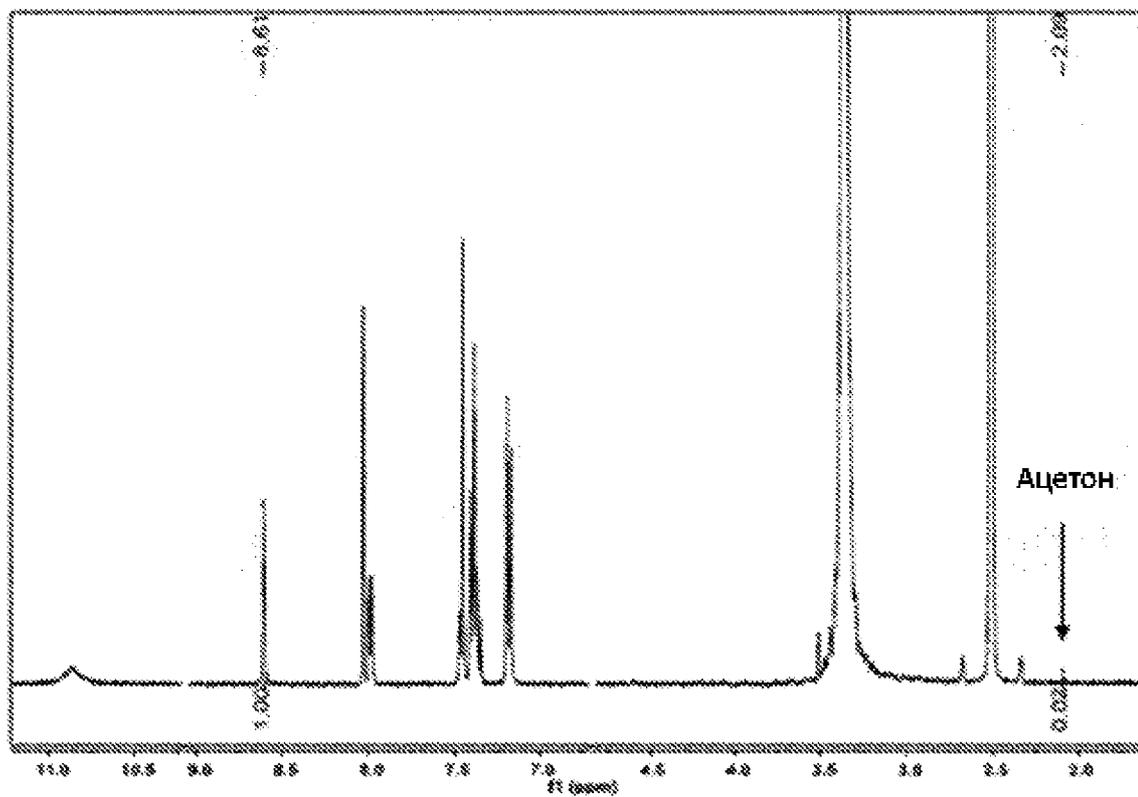
Фиг. 19



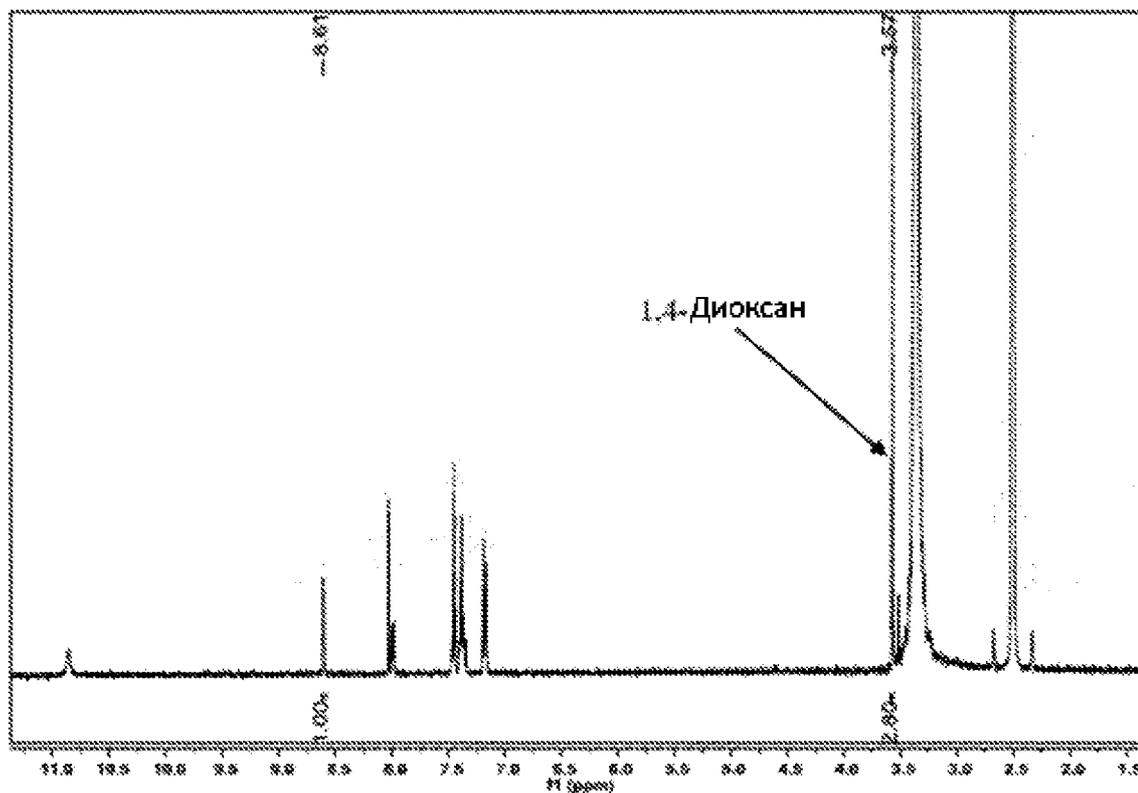
Фиг. 20



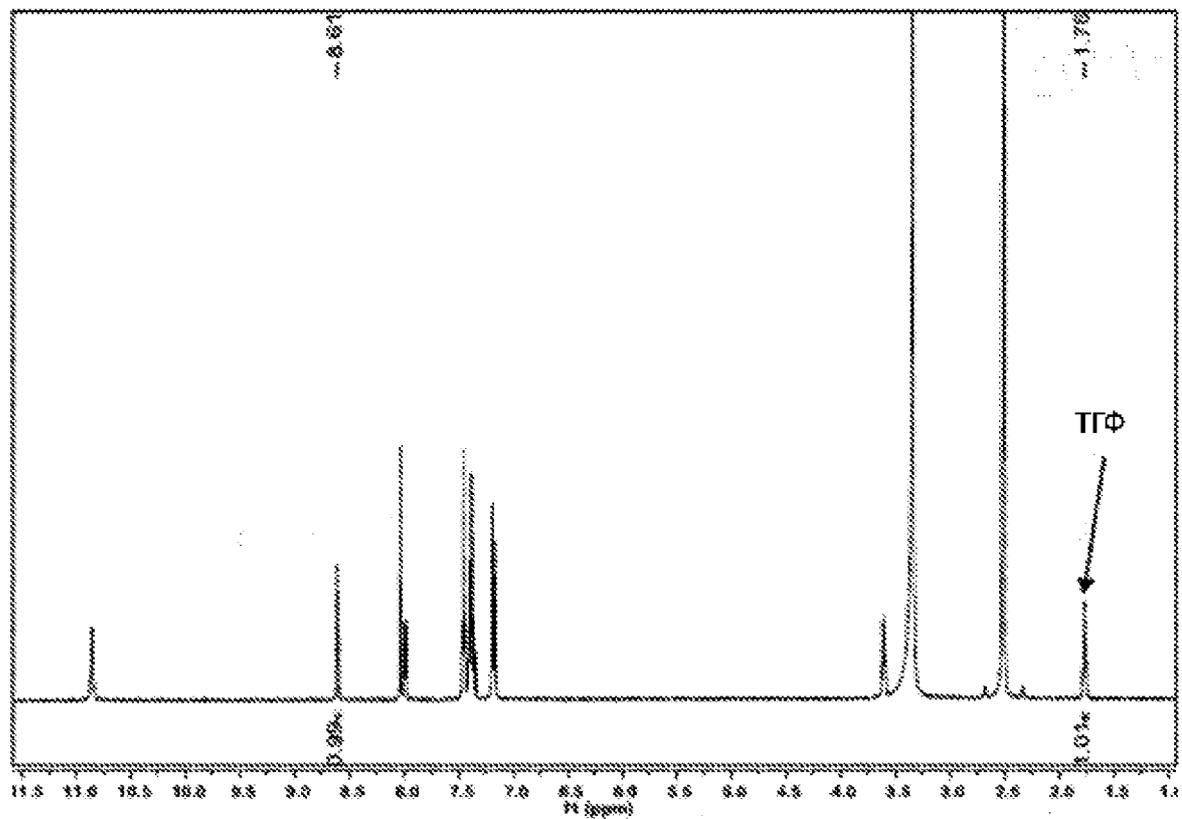
Фиг. 21



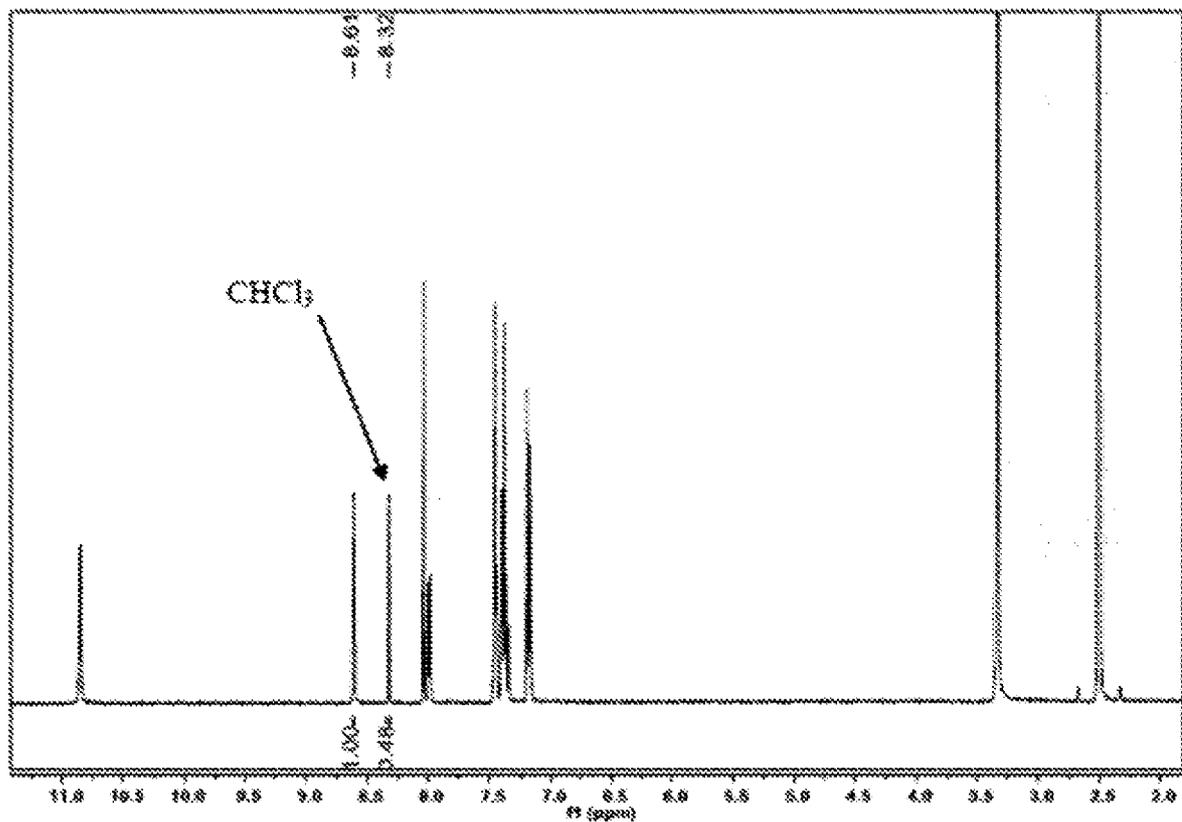
Фиг. 22



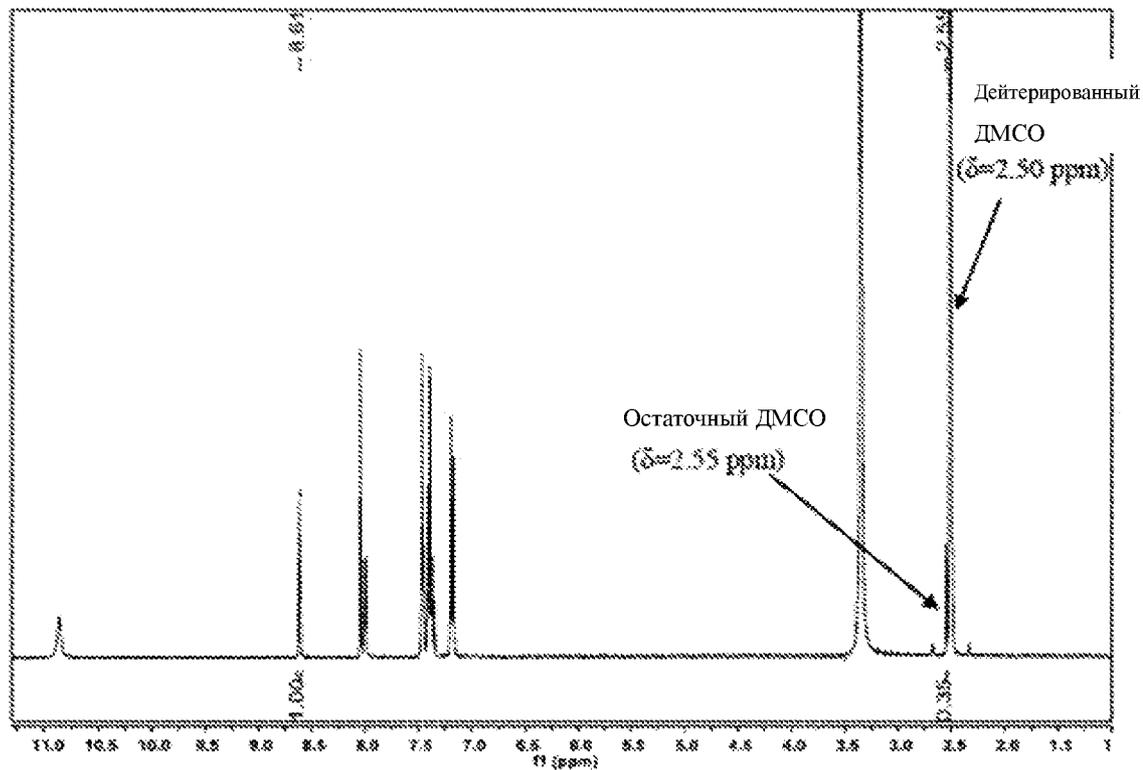
Фиг. 23



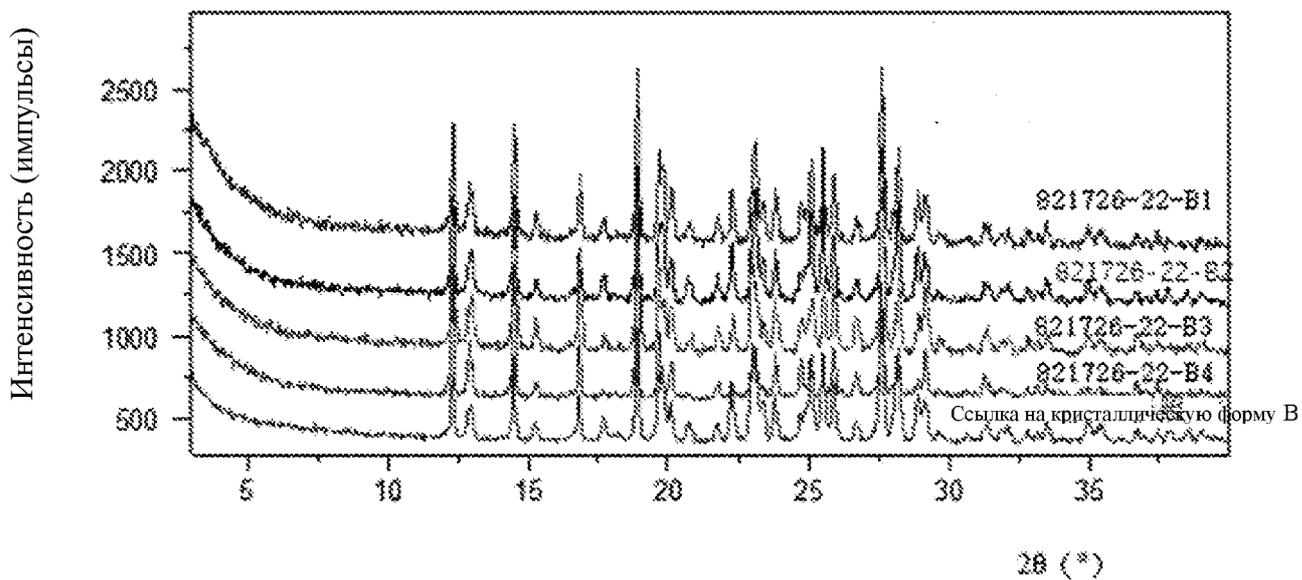
Фиг. 24



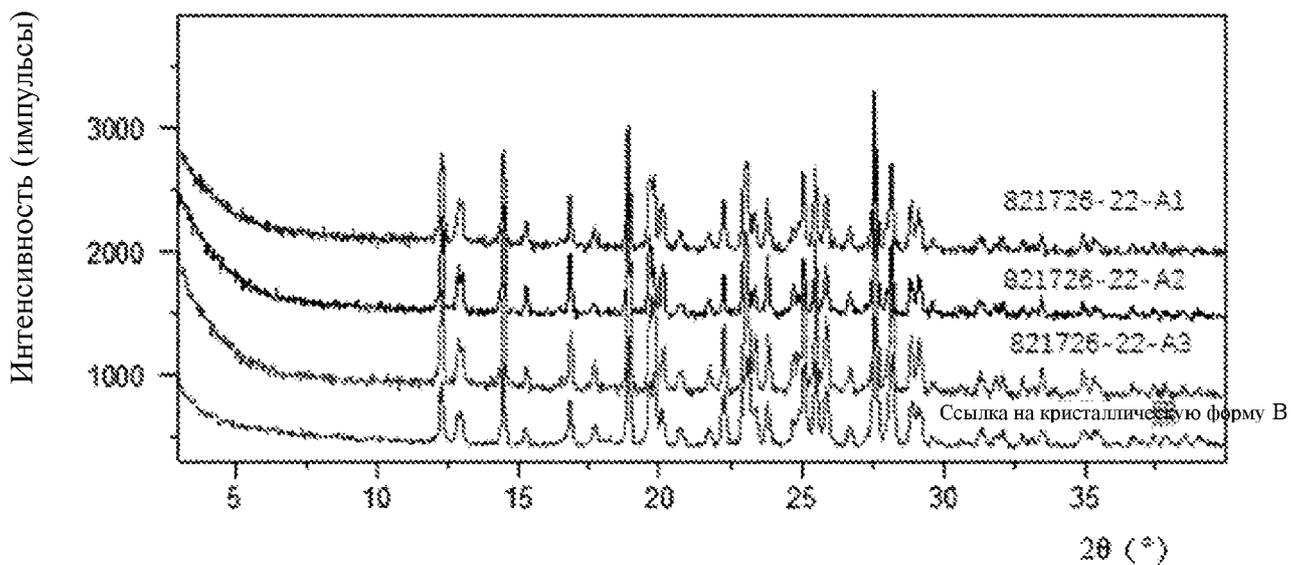
Фиг. 25



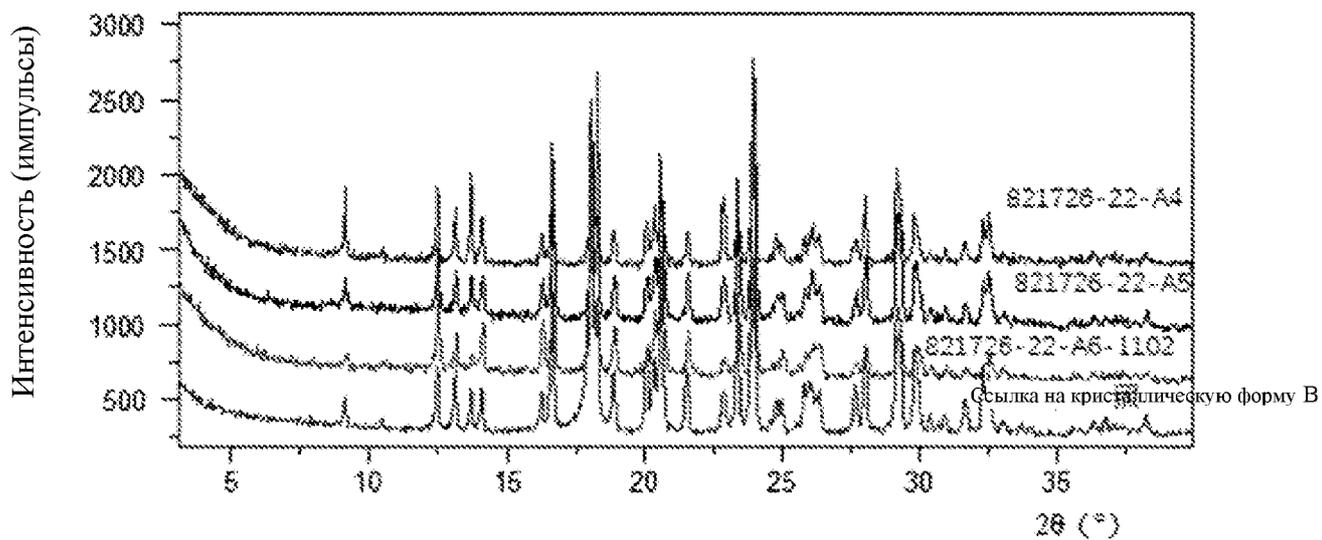
Фиг. 26



Фиг. 27



Фиг. 28



Фиг. 29