

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392847 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/4995* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.13

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ M₁

(31) 63/174,415

(32) 2021.04.13

(33) US

(86) PCT/US2022/024684

(87) WO 2022/221450 2022.10.20

(71) Заявитель:
ПАЙПЛАЙН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

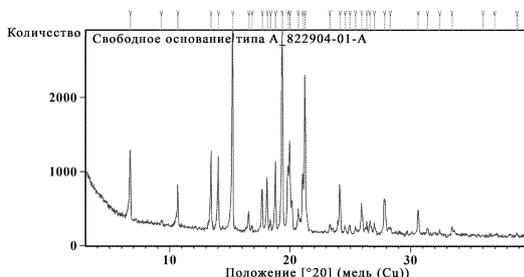
(72) Изобретатель:

Роппе Джеффри, Баччеи Джилл
Мелисса, Чэнь Остин Чиюй, Сюн
Ифэн, Шрадер Томас, Браво Ялда
(US)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В настоящем документе, среди прочего, описано кристаллическое соединение антагониста mAChR M₁, его фармацевтическая композиция и способы лечения.



A1

202392847

202392847

A1

**КРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ
АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ M₁**

5

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/174,415, поданной 13 апреля 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки для всех целей.

10

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем документе, среди прочего, описано кристаллическое соединение антагониста mAChR M₁, его фармацевтическая композиция и способы лечения.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15

[0003] Человеческий ацетилхолиновый мускариновый рецептор M₁ (mAChR M₁) представляет собой белок 479 аминокислот, кодируемых геном CHRM1. mAChR M₁ представляет собой один из пяти членов семейства ацетилхолиновых мускариновых рецепторов (M₁–M₅), которые широко экспрессируются по всему организму, где они имеют различные роли в когнитивной, органолептической, двигательной и автономной функциях. M₁ mAChR встречается как в центральной, так и в периферической нервных

20

системах, в частности в коре головного мозга и симпатических ганглиях. На основании роли mAChR M₁ при судорожной активности и регуляции моторики, высокоселективные антагонисты mAChR M₁ могут иметь потенциальную

25

применимость при лечении некоторых эпилептических расстройств, а также определенных нарушениях движения, включая болезнь Паркинсона, дистонию и синдром Мартина-Белл. Кроме того было обнаружено, что рецепторы mAChR M₁ экспрессируются в клетках-предшественниках олигодендроцитов (oligodendrocyte precursor cells; OPC), которые при активации их природного лиганда ацетилхолина предотвращают дифференциацию OPC в олигодендроциты. Учитывая жизненно

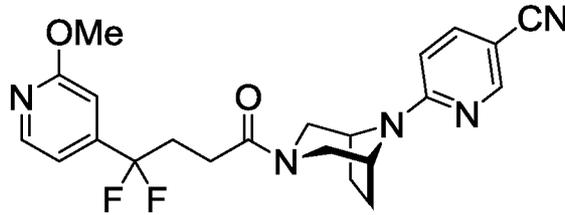
30

важные роли олигодендроцитов в процессе ремиелинизации, также ожидается, что высокоселективные антагонисты mAChR M₁ будут иметь потенциальную применимость при лечении демиелинизирующих заболеваний, таких как рассеянный склероз и диабетическая нейропатия.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Предложены, среди прочего, кристаллическое соединение, фармацевтические композиции, включая кристаллическое соединение, и способы лечения с их применением.

5 **[0005]** В одном аспекте предложено кристаллическое соединение, имеющее формулу:



характеризующееся порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$ и $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

10 **[0006]** В вариантах осуществления соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$ и $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

15 **[0007]** В вариантах осуществления соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

20 **[0008]** В вариантах осуществления соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $16,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

25 **[0009]** В вариантах осуществления соединение дополнительно характеризуется соединением дополнительно характеризуется наличием начала эндотермы дифференциальной сканирующей калориметрии при температуре от около 110 до 120 °С. В вариантах осуществления соединение дополнительно характеризуется наличием начала эндотермы дифференциальной сканирующей калориметрии при около 117 °С.

[0010] В одном аспекте предложена фармацевтическая композиция, включающая кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

5 **[0011]** В одном аспекте предложен способ лечения нейродегенеративного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического соединения, описанного в настоящем документе.

[0012] В вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

10 **[0013]** В вариантах осуществления один или более иммуномодулирующих агентов выбирают из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон; финголимод или FTY720 или другой функциональный модулятор S1P1;
15 диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаб; антитело против CD52 или алектумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы или терифлуноид.

20 **[0014]** В одном аспекте предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического соединения, описанного в настоящем документе.

[0015] В вариантах осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

25 **[0016]** В вариантах осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз.

[0017] В вариантах осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

30 **[0018]** В вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

[0019] В вариантах осуществления один или более иммуномодулирующих агентов выбирают из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон;

финголимод или FTY720 или другой функциональный модулятор S1P1;
 диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-
 субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаб; антитело против CD52
 или алектумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат
 5 дегидрогеназы или терифлуноид.

[0020] В одном аспекте предложен способ лечения нейрогенной артропатии,
 необязательно периферической нейропатии, у нуждающегося в этом субъекта,
 включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества
 кристаллического соединения, описанного в настоящем документе.

10 **[0021]** В вариантах осуществления нейрогенная артропатия представляет собой
 диабетическую нейропатию.

[0022] В вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного
 или более иммуномодулирующих агентов.

[0023] В вариантах осуществления один или более иммуномодулирующих агентов
 15 выбирают из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой
 кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против
 альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон;
 финголимод или FTY720 или другой функциональный модулятор S1P1;
 диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-
 20 субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаб; антитело против CD52
 или алектумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат
 дегидрогеназы или терифлуноид.

[0024] В одном аспекте предложен способ модулирования активности
 ацетилхолинового мускаринового рецептора M₁ у субъекта, включающий введение
 25 субъекту кристаллического соединения как описано в настоящем документе.

[0025] В вариантах осуществления соединение действует как селективный антагонист
 M₁.

[0026] Другие аспекты изобретения описаны ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

30 **[0027]** На ФИГ. 1 показана XRPD-рентгенограмма кристаллического 6-((1R,5S)-3-
 (4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 ил)никотинонитрила.

[0028] На ФИГ. 2А показаны кривые ТГА/ДСК кристаллического соединения.

[0029] На ФИГ. 2Б показана кривая цикл-ДСК кристаллического соединения.

- [0030] На ФИГ. 2В показано наложение XRPD кристаллического соединения до и после нагревания.
- [0031] На ФИГ. 2Г показана хроматограмма ВЭЖХ кристаллического соединения.
- [0032] На ФИГ. 2Д показано изображение PLM кристаллического соединения.
- 5 [0033] На ФИГ. 3А показаны изображения PLM отдельных кристаллов, полученные при полиморфном скрининге соединения.
- [0034] На ФИГ. 3Б показано наложение XRPD отдельных образцов кристаллов.
- [0035] На ФИГ. 4А показана диаграмма оценки кинетической растворимости кристаллического соединения в SGF, FeSSIF, FaSSIF и воде.
- 10 [0036] На Фиг. 4Б показано наложение XRPD кристаллического соединения в SGF и H₂O.
- [0037] На ФИГ. 4В показано наложение XRPD кристаллического соединения в FaSSIF и FeSSIF.
- [0038] На ФИГ. 4Г показано наложение хроматограммы ВЭЖХ кристаллического соединения до и после исследования стабильности.
- 15 [0039] На ФИГ. 4Д показано перекрытие XRPD кристаллического соединения до и после исследования стабильности.
- [0040] На ФИГ. 4Е показан график ДСП кристаллического соединения.
- [0041] На ФИГ. 4Ж показано наложение XRPD кристаллического соединения до и после ДСП.
- 20 [0042] На ФИГ. 5А показано наложение XRPD различных перекристаллизованных образцов.
- [0043] На ФИГ. 5Б показано наложение XRPD кристаллического соединения до и после экспериментов по истиранию.
- 25

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

- [0044] Сокращения, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение в области химической и биологической медицины. Химические структуры и формулы, изложенные в настоящем документе, сконструированы в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.
- 30 [0045] Используемый в настоящем документе термин «около» означает диапазон значений, включая указанное значение, которое специалист в данной области будет считать достаточно похожим на указанное значение. В вариантах осуществления «около» означает в пределах стандартного отклонения с использованием измерений, по

существо приемлемых в данной области. В различных вариантах осуществления «около» означает диапазон, проходящий до $\pm 10\%$ от указанного значения. В вариантах осуществления «около» включает в себя указанное значение (например, $\pm 0,10$, $\pm 0,15$, $\pm 0,20$ или $\pm 0,25$).

5 **[0046]** Термин «полиморф» используется в соответствии со стандартным значением и относится к кристаллической форме соединения.

10 **[0047]** Используемый в настоящем документе термин «кристаллический» или «кристаллическое состояние» или «кристаллическая форма» означает физическое состояние, которое представляет собой обычный трехмерный массив атомов, ионов, молекул или молекулярных узлов. Кристаллические состояния имеют решетчатые массивы строительных блоков, которые расположены в соответствии с четко определенной симметрией в элементарных ячейках, которые повторяются в трех измерениях. Напротив, термин «аморфный» или «аморфное состояние» или «аморфная форма» относится к некристаллическому твердому состоянию. Физическое состояние соединения может быть определено с помощью методов, таких как рентгеновская порошковая дифрактометрия, поляризованная световая микроскопия и/или дифференциальная сканирующая калориметрия.

15 **[0048]** Соединение, форма соли, кристаллический полиморф, терапевтический агент или другая композиция, описанные в настоящем документе, могут называться характеризующимися графическими данными «по существу как показано» на фигуре. Такие данные могут включать, помимо прочего, спектры рентгеновской порошковой дифрактометрии, ЯМР-спектры, кривые дифференциальной сканирующей калориметрии и кривые термогравиметрического анализа. Как известно в данной области техники, такие графические данные могут предоставлять дополнительную
25 техническую информацию для дополнительного определения соединения, формы соли, кристаллического полиморфа, терапевтического агента или другой композиции. Как понятно специалисту в данной области, такие графические представления данных могут быть подвергнуты небольшому изменению, например, в пиковых относительных интенсивностях и положениях пиков из-за таких факторов, как вариации спектрального
30 сигнала и изменения концентрации и чистоты образца.

[0049] Если замещающие группы указаны их обычными химическими формулами, записанными слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые могут приводить к записи структуры справа налево, например, $-\text{CH}_2\text{O}-$ эквивалентен $-\text{OCH}_2-$.

[0050] Если не указано иное, структуры, представленные в настоящем документе, также подразумевают включение всех стереохимических форм структуры; т. е. конфигурации R и S для каждого асимметричного центра. Таким образом, в объем настоящего изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси настоящих соединений.

[0051] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» и «фармацевтически приемлемый носитель» относятся к веществу, которое способствует введению активного агента и абсорбции субъектом, а также может быть включено в композиции настоящего изобретения без значительного неблагоприятного токсикологического эффекта у пациента. Не имеющие ограничительного характера примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, физиологические растворы, лактатные растворы Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин и красители и т. п. Такие препараты могут быть стерилизованы и при необходимости смешаны со вспомогательными агентами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и т. п., которые не реагируют с соединениями по данному изобретению. Специалист в данной области поймет, что в настоящем изобретении используются другие фармацевтические эксципиенты.

[0052] Термин «препарат» предназначен для включения состава активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент с другими носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с ним. Аналогичным образом включены саше и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и пастилки могут использоваться в качестве твердых дозированных форм, подходящих для перорального введения.

[0053] Используемый в настоящем документе термин «введение» используется в соответствии с его простым и обычным значением и включает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местного контакта, внутривенного, парентерального, внутрибрюшинного, внутримышечного, внутриочагового, интратекального,

интракринального, интраназального или подкожного введения, или имплантации субъекту устройства с медленным высвобождением, например, мини-осмотического насоса. Введение осуществляется любым путем, включая парентеральный и трансмукозальный (например, трансбуккальный, сублингвальный, палатальный, гингивальный, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный).

Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутривентрикулярное и интракринальное введение. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, применение липосомальных составов, внутривенной инфузии, трансдермальных пластырей и т. д. Под «совместным введением» подразумевается, что композиция, описанная в настоящем документе, вводится одновременно, непосредственно до или сразу после введения одного или более дополнительных видов терапии. Соединение по изобретению можно вводить отдельно или можно вводить пациенту совместно. Совместное введение предназначено для одновременного или последовательного введения соединения по отдельности или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, препараты также могут быть скомбинированы, при желании, с другими активными веществами (например, для снижения метаболического разложения). Композиции настоящего изобретения могут быть доставлены трансдермально путем местного нанесения, составленного в виде палочек-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, пастилки, саше, гели, сиропы, жидкие растворы, суспензии и т. д., подходящие для приема внутрь пациентом. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, саше, суппозитории и диспергируемые гранулы. Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные или водно\пропиленгликолевые смеси. Композиции настоящего изобретения могут дополнительно включать компоненты для обеспечения устойчивого высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают с высокомолекулярные, анионные мукомиметические полимеры, гелеобразующие полисахариды и мелкодисперсные субстраты-носители лекарственного средства. Эти компоненты более подробно описаны в патентах США № 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; и 4,861,760. Полное содержание этих патентов включено посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Композиции настоящего изобретения также могут быть доставлены в виде

микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы можно вводить путем интрадермальной инъекции микросфер, содержащих лекарственное средство, которые медленно высвобождаются подкожно (см. Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995); в виде биоразлагаемых и инъекционных гелевых составов (см., например, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); или, в качестве микросфер для перорального введения (см., например, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). В другом варианте осуществления составы композиций настоящего изобретения могут быть доставлены с помощью липосом, которые конденсируются с клеточной мембраной или являются эндоцитозными, т. е. с использованием лигандов рецепторов, прикрепленных к липосоме, которые связываются с белковыми рецепторами поверхностной мембраны клетки, что приводит к эндоцитозу. Используя липосомы, в частности, когда липосомальная поверхность переносит лиганды рецептора, специфичные к клеткам-мишеням, или иным образом преимущественно направляется в конкретный орган, можно фокусировать доставку композиций настоящего изобретения в клетки-мишени *in vivo*. (См., например, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989). Композиции настоящего изобретения также могут быть доставлены в виде наночастиц.

[0054] Термины «аллостерический сайт» и «аллостерический сайт связывания» относятся к лиганд-связывающему сайту, который является топографически отличным от ортостерического сайта связывания.

[0055] Термины «ортостерический сайт» и «ортостерический сайт связывания» относятся к первичному связывающему сайту на рецепторе, который распознается эндогенным лигандом или агонистом для рецептора. Например, ортостерический сайт на ацетилхолиновом мускариновом рецепторе M_1 представляет собой сайт, который связывается с ацетилхолином.

[0056] Термин «лиганд» относится к природной или синтетической молекуле, которая способна связываться или соединяться с рецептором с образованием комплекса и опосредовать, предотвращать или модифицировать биологический эффект. Термин «лиганд» охватывает аллостерические модуляторы, ингибиторы, активаторы, агонисты, антагонисты, природные субстраты и аналоги природных субстратов.

[0057] Термины «природный лиганд» и «эндогенный лиганд» относятся к встречающемуся в природе лиганду, который связывается с рецептором.

- [0058]** В вариантах осуществления термин «ингибирование», «ингибировать» и т. п. в отношении взаимодействия с ингибитором белка означает отрицательное влияние (например, уменьшение) активности или функции белка по сравнению с активностью или функцией белка в отсутствие ингибитора. В вариантах осуществления ингибирование означает отрицательное влияние (например, уменьшение) концентрации или уровней белка по сравнению с концентрацией или уровнем белка в отсутствие ингибитора. В различных вариантах осуществления ингибирование относится к снижению влияния заболевания или симптомов заболевания. В различных вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности конкретного белка-мишени. Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере частично, частично или полностью блокирование, уменьшение, предотвращение или задержку активации или инактивации, десенсибилизации или угнетения сигнальной трансдукции или ферментативной активности или количества белка. В различных вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности целевого белка в результате прямого взаимодействия (например, ингибитор связывается с целевым белком). В различных вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности целевого белка от косвенного взаимодействия (например, ингибитор связывается с белком, который активирует целевой белок, тем самым предотвращая активацию целевого белка).
- [0059]** В вариантах осуществления термины «ингибитор», «репрессор», «антагонист» или «негативный регулятор» взаимозаменяемо относятся к веществу, способному в значительной степени снижать экспрессию или активность данного гена или белка. Антагонист может снижать экспрессию или активность на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с контролем в отсутствие антагониста. В некоторых случаях экспрессия или активность в 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз или ниже экспрессии или активности в отсутствие антагониста.
- [0060]** В вариантах осуществления термин «экспрессия» включает любой этап, участвующий в производстве полипептида, включая, без ограничений, транскрипцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, посттрансляционную модификацию и секрецию. Экспрессия может быть обнаружена с использованием обычных методов обнаружения белка (например, твердофазный ИФА, Вестерн-блоттинг, проточная цитометрия, иммунофлуоресценция, иммуногистохимический метод и т. д.).

[0061] Термин «антагонист рецептора M_1 mAChR» относится к любому экзогенно вводимому соединению или агенту, способному частично или полностью ингибировать или реверсировать влияние агониста (например, ацетилхолина) на рецептор M_1 mAChR. Термин включает соединения или агенты, характеризующиеся или описанные как антагонисты, частичные антагонисты и отрицательные аллостерические модуляторы. Например, антагонисты рецептора M_1 mAChR могут опосредовать их эффекты путем связывания с ортостерическим сайтом или аллостерическими сайтами, или они могут взаимодействовать в уникальных сайтах связывания, которые обычно не участвуют в биологической регуляции активности рецептора. Таким образом, антагонист рецептора mAChR M_1 прямо или косвенно ингибирует активность рецептора mAChR M_1 в присутствии или в отсутствие ацетилхолина или другого агониста у животного, в частности млекопитающего, например человека. В различных аспектах антагонист рецептора mAChR M_1 снижает активность рецептора mAChR M_1 в клетке в присутствии внеклеточного ацетилхолина. В некоторых вариантах осуществления соединение, которое представляет собой «антагонист рецептора M_1 mAChR» включает в себя соединение, которое представляет собой «конкурентный антагонист рецептора M_1 mAChR», «неконкурентный антагонист рецептора M_1 mAChR», «частичный антагонист рецептора M_1 mAChR» или «отрицательный аллостерический модулятор рецептора M_1 mAChR».

[0062] Термин «конкурентный антагонист рецептора M_1 mAChR» относится к любому экзогенно вводимому соединению или агенту, способному связываться с ортостерическим сайтом рецепторов M_1 mAChR без активации рецептора. Таким образом, конкурентный антагонист может взаимодействовать с рецептором M_1 mAChR и конкурировать с эндогенным лигандом, ацетилхолином, для связывания с рецептором и уменьшать способность рецептора трансдуцировать внутриклеточный сигнал в ответ на эндогенное связывание лиганда.

[0063] Термин «неконкурентный антагонист рецептора M_1 mAChR» относится к любому экзогенно вводимому соединению или агенту, который связывается с сайтом, который не является ортостерическим сайтом связывания рецепторов M_1 mAChR, и способны частично или полностью ингибировать или реверсировать влияние агониста (например, ацетилхолина) на рецептор M_1 mAChR. Таким образом, неконкурентный антагонист может взаимодействовать с рецептором M_1 mAChR и снижать связывание эндогенного лиганда, ацетилхолином, с рецептором и/или уменьшать способность

рецептора трансдуцировать внутриклеточный сигнал в ответ на эндогенное связывание лиганда.

[0064] Термин «частичный антагонист рецептора M_1 mAChR» относится к любому экзогенно вводимому соединению или агенту, который может связываться с ортостерическим или аллостерическим сайтом, но влияние связывания является только частично блокирующим влиянием на ответ рецептора M_1 mAChR на агонист, например, ацетилхолин. Таким образом, частичный антагонист может взаимодействовать с рецептором M_1 mAChR и не способен полностью ингибировать ответ рецептора M_1 mAChR агонисту, например ацетилхолину.

[0065] Термин «отрицательный аллостерический модулятор рецептора M_1 mAChR» относится к любому экзогенно вводимому соединению или агенту, который связывает аллостерический сайт, который прямо или косвенно ингибирует активность рецептора M_1 mAChR в присутствии ацетилхолина или другого агониста у животного, в частности млекопитающего, например человека. Например, хотя не предполагается ограничение по отношению к настоящему изобретению, селективный мускариновый отрицательный аллостерический модулятор M_1 может предпочтительно связываться с мускариновым рецептором M_1 и снижать мускариновую M_1 сигнализацию посредством действия в качестве неконкурентного антагониста. В одном аспекте отрицательный аллостерический модулятор рецептора M_1 mAChR снижает активность рецептора mAChR M_1 в клетке в присутствии внеклеточного ацетилхолина.

[0066] В вариантах осуществления «селективный» или «селективность» или т. п. в отношении соединения или агента относится к способности соединения или агента вызывать повышение или снижение активности конкретной молекулярной мишени (например, белка, фермента и т. д.), предпочтительно по одной или более различных молекулярных мишеней (например, соединение, обладающее селективностью к ацетилхолиновому мускариновому рецептору M_1 (mAChR M_1) будет предпочтительно ингибировать mAChR M_1 по сравнению с другими мускариновыми рецепторами). В вариантах осуществления «селективное соединение ацетилхолинового мускаринового рецептора M_1 » или «mAChR M_1 -селективное соединение» относится к соединению (например, соединениям, описанным в настоящем документе), имеющему селективность по отношению к ацетилхолиновому мускариновому рецептору M_1 (mAChR M_1). В различных вариантах осуществления соединение (например, соединение, описанное в настоящем документе) в около 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз или около 100 раз более селективно в отношении ацетилхолинового

мускаринового рецептора M_1 (mAChR M_1) по сравнению с одним или более из рецепторов M_2 , M_3 , M_4 или M_5 mAChR. В различных вариантах осуществления соединение (например, соединение, описанное в настоящем документе) в по меньшей мере 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз или по меньшей мере 100 раз более селективно в отношении ацетилхолинового мускаринового рецептора M_1 (mAChR M_1) по сравнению с одним или более из рецепторов M_2 , M_3 , M_4 или M_5 mAChR.

[0067] Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих.

Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, любого представителя класса млекопитающих: людей, приматов, не являющихся человеком, таких как шимпанзе, и другие виды приматов и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и коты; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морских свинок и т. п. В одном аспекте субъект представляет собой человека.

[0068] Используемый в настоящем документе термин «терапия» или «лечение», или «паллиативное облегчение» или «уменьшение интенсивности» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь ими, терапевтический эффект и/или профилактический эффект. Под термином «терапевтический эффект» подразумевается устранение или облегчение основного расстройства, которое лечат. Кроме того, терапевтический эффект достигается при устранении или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то что пациент все еще страдает от основного расстройства. Для профилактического эффекта композиции вводят пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или пациенту, сообщившему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже несмотря на то, что не был установлен диагноз этого заболевания.

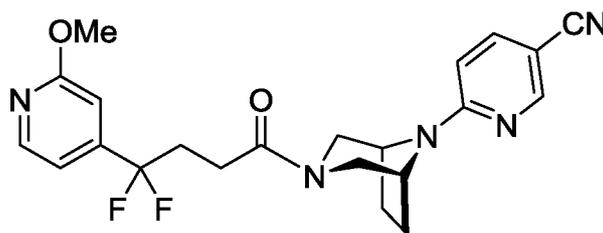
[0069] Используемый в настоящем документе термин « EC_{50} » предназначен для обозначения концентрации вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая требуется для активации 50% или улучшения биологического процесса или компонента процесса, включая белок, субъединицу, органеллу, рибонуклеопротеин и т. д. Например, EC_{50} может относиться к концентрации агониста, которая вызывает ответ на полпути между исходным и максимальным ответом в

анализе *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления в системах анализа *in vitro* используют клеточную линию, которая либо эндогенно экспрессирует интересующую мишень, либо трансфицирована подходящим экспрессионным вектором, который направляет экспрессию рекомбинантной формы мишени.

- 5 **[0070]** Используемый в настоящем документе термин «IC₅₀» предназначен для обозначения концентрации вещества (например, соединения или лекарственного средства), которое требуется для 50% ингибирования биологического процесса или компонента процесса, включая белок, субъединицу, органеллу, рибонуклеопротеин и т. д. Например, IC₅₀ относится к половине максимальной (50%) ингибирующей концентрации (IC) вещества, определенного в соответствующем анализе. Например, IC₅₀ для рецептора M₁ mAChR может быть определена в системе анализа *in vitro*.

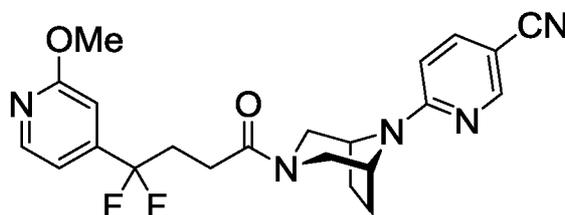
Соединения

- 10 **[0071]** В настоящем документе предложено кристаллическое соединение 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутанол)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил («соединение»), имеющее структуру:



[0072] Кристаллические формы соединения могут характеризоваться Cu K- α порошковой рентгеновской дифрактограммой (x-ray powder diffraction; XRPD), по существу, как показано на ФИГ. 1.

- 20 **[0073]** В одном аспекте предложено кристаллическое соединение, имеющее формулу:



характеризующееся порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$ и $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

- 25 **[0074]** В вариантах осуществления соединение дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$,

19,3 ± 0,15° 2θ, 19,8 ± 0,15° 2θ, 20,0 ± 0,15° 2θ, 21,0 ± 0,15° 2θ, 21,2 ± 0,15° 2θ и 24,1 ± 0,15° 2θ.

[0075] В вариантах осуществления соединения дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при 6,7 ± 0,15° 2θ, 10,7 ± 0,15° 2θ, 13,4 ± 0,15° 2θ, 14,0 ± 0,15° 2θ, 15,2 ± 0,15° 2θ, 17,7 ± 0,15° 2θ, 18,1 ± 0,15° 2θ, 18,8 ± 0,15° 2θ, 19,3 ± 0,15° 2θ, 19,8 ± 0,15° 2θ, 20,0 ± 0,15° 2θ, 20,7 ± 0,15° 2θ, 21,0 ± 0,15° 2θ, 21,2 ± 0,15° 2θ, 24,1 ± 0,15° 2θ, 25,9 ± 0,15° 2θ, 27,8 ± 0,15° 2θ, и 30,6 ± 0,15° 2θ.

[0076] В вариантах осуществления соединения дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при 6,7 ± 0,15° 2θ, 10,7 ± 0,15° 2θ, 13,4 ± 0,15° 2θ, 14,0 ± 0,15° 2θ, 15,2 ± 0,15° 2θ, 16,6 ± 0,15° 2θ, 17,7 ± 0,15° 2θ, 18,1 ± 0,15° 2θ, 18,4 ± 0,15° 2θ, 18,8 ± 0,15° 2θ, 19,3 ± 0,15° 2θ, 19,8 ± 0,15° 2θ, 20,0 ± 0,15° 2θ, 20,7 ± 0,15° 2θ, 21,0 ± 0,15° 2θ, 21,2 ± 0,15° 2θ, 24,1 ± 0,15° 2θ, 25,9 ± 0,15° 2θ, 26,3 ± 0,15° 2θ, 26,6 ± 0,15° 2θ, 27,0 ± 0,15° 2θ, 27,8 ± 0,15° 2θ, и 30,6 ± 0,15° 2θ.

[0077] В альтернативном варианте осуществления кристаллическое соединение может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками:

i) около 13,4° 2θ, около 14,0° 2θ, около 15,2° 2θ, около 19,3° 2θ, около 20,0° 2θ и около 21,2° 2θ;

ii) около 6,7° 2θ, около 13,4° 2θ, около 14,0° 2θ, около 15,2° 2θ, около 17,7° 2θ, около 18,1° 2θ, около 18,8° 2θ, около 19,3° 2θ, около 19,8° 2θ, около 20,0° 2θ, около 21,0° 2θ, около 21,2° 2θ, и около 24,1° 2θ;

iii) около 6,7° 2θ, около 10,7° 2θ, около 13,4° 2θ, около 14,0° 2θ, около 15,2° 2θ, около 17,7° 2θ, около 18,1° 2θ, около 18,8° 2θ, около 19,3° 2θ, около 19,8° 2θ, около 20,0° 2θ, около 20,7° 2θ, около 21,0° 2θ, около 21,2° 2θ, около 24,1° 2θ, около 25,9° 2θ, около 27,8° 2θ, и около 30,6° 2θ; или

iv) около 6,7° 2θ, около 10,7° 2θ, около 13,4° 2θ, около 14,0° 2θ, около 15,2° 2θ, около 16,6° 2θ, около 17,7° 2θ, около 18,1° 2θ, около 18,4° 2θ, около 18,8° 2θ, около 19,3° 2θ, около 19,8° 2θ, около 20,0° 2θ, около 20,7° 2θ, около 21,0° 2θ, около 21,2° 2θ, около 24,1° 2θ, около 25,9° 2θ, около 26,3° 2θ, около 26,6° 2θ, около 27,0° 2θ, около 27,8° 2θ, и около 30,6° 2θ.

[0078] В альтернативном варианте осуществления кристаллическое соединение может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками:

i) около 13,4° 2θ, около 14,0° 2θ, около 15,2° 2θ, около 19,3° 2θ, около 20,0° 2θ и около 21,2° 2θ;

ii) около $6,7^\circ 2\theta$, около $13,4^\circ 2\theta$, около $14,0^\circ 2\theta$, около $15,2^\circ 2\theta$, около $17,7^\circ 2\theta$,
около $18,1^\circ 2\theta$, около $18,8^\circ 2\theta$, около $19,3^\circ 2\theta$, около $19,8^\circ 2\theta$, около $20,0^\circ 2\theta$,
около $21,0^\circ 2\theta$, около $21,2^\circ 2\theta$, и около $24,1^\circ 2\theta$;

5 iii) около $6,7^\circ 2\theta$, около $10,7^\circ 2\theta$, около $13,4^\circ 2\theta$, около $14,0^\circ 2\theta$, около $15,2^\circ 2\theta$,
около $17,7^\circ 2\theta$, около $18,1^\circ 2\theta$, около $18,8^\circ 2\theta$, около $19,3^\circ 2\theta$, около $19,8^\circ 2\theta$,
около $20,0^\circ 2\theta$, около $20,7^\circ 2\theta$, около $21,0^\circ 2\theta$, около $21,2^\circ 2\theta$, около $24,1^\circ 2\theta$,
около $25,9^\circ 2\theta$, около $27,8^\circ 2\theta$, и около $30,6^\circ 2\theta$; и/или

10 iv) около $6,7^\circ 2\theta$, около $10,7^\circ 2\theta$, около $13,4^\circ 2\theta$, около $14,0^\circ 2\theta$, около $15,2^\circ 2\theta$,
около $16,6^\circ 2\theta$, около $17,7^\circ 2\theta$, около $18,1^\circ 2\theta$, около $18,4^\circ 2\theta$, около $18,8^\circ 2\theta$,
около $19,3^\circ 2\theta$, около $19,8^\circ 2\theta$, около $20,0^\circ 2\theta$, около $20,7^\circ 2\theta$, около $21,0^\circ 2\theta$,
около $21,2^\circ 2\theta$, около $24,1^\circ 2\theta$, около $25,9^\circ 2\theta$, около $26,3^\circ 2\theta$, около $26,6^\circ 2\theta$,
около $27,0^\circ 2\theta$, около $27,8^\circ 2\theta$, и около $30,6^\circ 2\theta$.

[0079] В вариантах осуществления кристаллическое соединение может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками:

15 i) $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$
и $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$;

ii) $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$,
 $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$,
 $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$;

20 iii) $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$,
 $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$,
 $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$,
 $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$; или

25 iv) $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$,
 $16,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$,
 $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$,
 $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$,
 $27,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$ и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

[0080] В вариантах осуществления кристаллическое соединение может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками:

30 i) $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$
и $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$;

ii) $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$;

5 iii) $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$; и/или

10 iv) $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $16,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$ и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

[0081] Пики порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллического соединения представлены в таблице 1.

15 Таблица 1. Список пиков на XRPD-рентгенограмме кристаллического соединения

Поз. [2θ]	Высота [см]	ПШПВ левый [2θ]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
6,70	915,34	0,0768	13,19	32,51
9,28	38,38	0,1535	9,53	1,36
10,65	555,89	0,0768	8,30	19,74
13,41	1062,78	0,1023	6,60	37,75
14,01	985,85	0,1023	6,32	35,01
15,20	2815,56	0,0768	5,83	100,00
16,55	265,93	0,0768	5,36	9,45
16,83	72,60	0,0768	5,27	2,58
17,67	587,97	0,0768	5,02	20,88
18,08	732,07	0,1023	4,91	26,00
18,37	147,02	0,1023	4,83	5,22
18,78	882,86	0,1023	4,72	31,36
19,34	2711,97	0,1023	4,59	96,32
19,80	844,20	0,0768	4,48	29,98
19,96	1136,38	0,0768	4,45	40,36
20,66	309,00	0,1023	4,30	10,97
21,02	764,15	0,0768	4,23	27,14
21,22	2049,47	0,0768	4,19	72,79
23,29	93,48	0,1279	3,82	3,32
24,12	616,64	0,1023	3,69	21,90
24,54	96,36	0,1023	3,63	3,42
24,92	100,67	0,1279	3,57	3,58
25,40	86,28	0,0768	3,51	3,06
25,91	407,56	0,1023	3,44	14,48

Поз. [°2θ]	Высота [см]	ПШПВ левый [°2θ]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
26,33	161,32	0,0768	3,38	5,73
26,61	155,95	0,0768	3,35	5,54
26,97	141,47	0,1023	3,31	5,02
27,81	473,43	0,1535	3,21	16,81
28,27	78,67	0,2047	3,16	2,79
30,61	342,97	0,1023	2,92	12,18
31,38	86,51	0,1535	2,85	3,07
32,39	60,16	0,1535	2,76	2,14
33,42	119,77	0,0768	2,68	4,25
35,96	17,96	0,1791	2,50	0,64
36,94	17,17	0,6140	2,43	0,61
38,82	41,63	0,1535	2,32	1,48

[0082] В вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического соединения имеет один или более пиков, представленных в таблице 1.

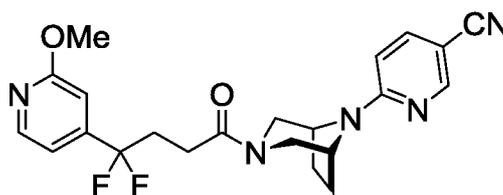
5 **[0083]** В вариантах осуществления соединение дополнительно характеризуется наличием начала эндотермы дифференциальной сканирующей калориметрии при около 117 °С.

Способы получения кристаллического соединения

10 **[0084]** В настоящем документе предложены способы получения кристаллического соединения, описанного в настоящем документе.

[0085] В одном аспекте способ получения кристаллического соединения включает стадии:

i) получение смеси, содержащей компонент растворителя, и соединение,



имеющее структуру

15 ii) добавление в смесь компонента антирастворителя; и
iii) получение кристаллического соединения.

20 **[0086]** В вариантах осуществления компонент растворителя содержит один или более выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, тетрагидрофурана, диметилсульфоксида, метанола, изопропилацетата, анизол, метилизобутилкетона, дихлорметана, толуола, ацетона, этилацетата и хлороформа. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой ацетонитрил. В вариантах

осуществления компонент растворителя представляет собой метанол. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой тетрагидрофуран. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой диметилсульфоксид. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой изопропилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой анизол. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой метилизобутилкетон. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой дихлорметан. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой толуол. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой ацетон. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой этилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой хлороформ.

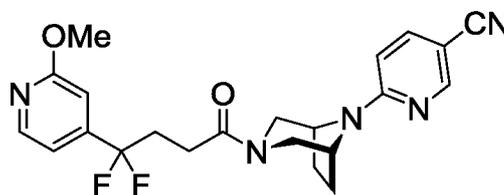
[0087] В вариантах осуществления компонент антирастворителя включает один или более выбранных из группы, состоящей из воды, н-гексана, н-гептана и циклогексана.

В вариантах осуществления компонент антирастворителя представляет собой воду. В вариантах осуществления компонент антирастворителя представляет собой н-гексан. В вариантах осуществления компонент антирастворителя представляет собой н-гептан. В вариантах осуществления компонент антирастворителя представляет собой циклогексан.

[0088] В вариантах осуществления способ дополнительно включает после стадии (ii) выпаривание компонента растворителя и компонента антирастворителя.

[0089] В одном аспекте способ получения кристаллического соединения включает стадии:

(i) получение смеси, содержащей компонент растворителя и соединение,



имеющее структуру

в контейнере; и

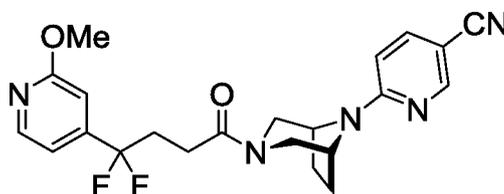
(ii) выпаривание компонента растворителя при комнатной температуре для получения кристаллического соединения.

[0090] В вариантах осуществления компонент растворителя содержит один или более выбранных из группы, состоящей из метанола, дихлорметана, ацетона, ацетонитрила, тетрагидрофурана, метил-трет-бутилового эфира, этилацетата, метилэтилкетона, воды, циклогексана, н-бутилового спирта, изопропилового спирта и 2-

метилтетрагидрофурана. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой метанол. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой дихлорметан. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой ацетон. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой ацетонитрил. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой тетрагидрофуран. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой метил-трет-бутиловый эфир. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой этилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой метилэтилкетон. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой воду. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой циклогексан. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой н-бутиловый спирт. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой изопропиловый спирт. В вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой 2- метилтетрагидрофуран.

[0091] В одном аспекте способ получения кристаллического соединения включает стадии:

(i) получение смеси, содержащей компонент растворителя, и соединение,



имеющее структуру

(ii) нагревание смеси до первой температуры;
 (iii) охлаждение смеси до второй температуры;
 (iv) повторение этапов (ii) и (iii); и
 (v) получение кристаллического соединения.

[0092] В вариантах осуществления первая температура находится в диапазоне от около 40 °С до около 60 °С.

[0093] В вариантах осуществления первая температура находится в диапазоне от около 0 °С до около 10 °С.

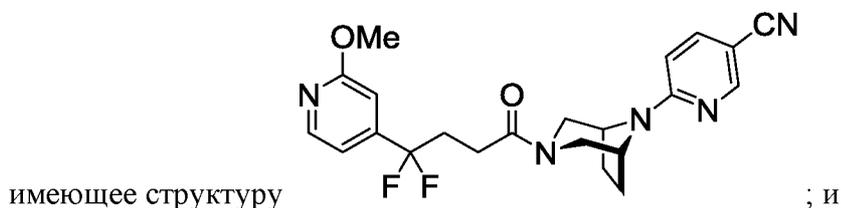
[0094] В вариантах осуществления этапы (ii) и (iii) повторяют три раза.

[0095] В вариантах осуществления способ дополнительно включает после стадии (iv) охлаждение смеси до –20°С, а затем обеспечение медленного испарения компонента растворителя при комнатной температуре.

[0096] В вариантах осуществления компонент растворителя содержит один или более выбранных из группы, состоящей из этанола, изопропилового спирта, метил-трет-бутилового эфира, циклопентилметилового эфира, н-пропанола, воды, метилэтилкетона, н-бутилового спирта, этилацетата, циклогексана, ацетона, н-гексана, н-гептана, метилизобутилкетона, анизол, изопропилацетата и ацетонитрила. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит этанол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит изопропиловый спирт. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит метил-трет-бутиловый эфир. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит циклопентилметилловый эфир. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит н-пропанол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит воду. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит метилэтилкетон. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит н-бутиловый спирт. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит этилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит циклогексан. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит ацетон. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит н-гексан. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит н-гептан. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит метилизобутилкетон. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит анизол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит изопропилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит ацетонитрил.

[0097] В одном аспекте способ получения кристаллического соединения включает стадии:

(i) получение смеси, содержащей компонент растворителя, и соединение,



(ii) перемешивание смеси с получением кристаллического соединения.

[0098] В вариантах осуществления перемешивание смеси осуществляют со скоростью около 750 об/мин при комнатной температуре в течение по меньшей мере одной недели.

[0099] В вариантах осуществления способ может дополнительно включать после стадии (ii) охлаждение смеси до температуры от около $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до около $5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0100] В вариантах осуществления перемешивание на стадии (ii) осуществляют при температуре от около $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ до около $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5 **[0101]** В вариантах осуществления способ может дополнительно включать после стадии (ii) охлаждение смеси до температуры от около $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до около $5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

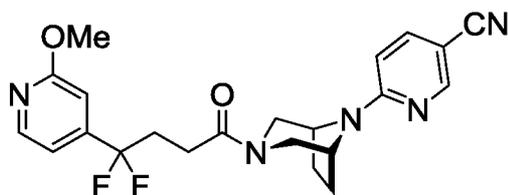
[0102] В вариантах осуществления компонент растворителя выпаривают с получением кристаллического соединения.

[0103] В вариантах осуществления компонент растворителя содержит один или более
10 выбранных из группы, состоящей из этанола, изопропилового спирта, метил-трет-бутилового эфира, циклопентилметилового эфира, диметоксиэтана, метилизобутилкетона, изопропилацетата, ацетонитрила, м-ксилола, н-гексана, н-гептана, метилацетата, этилацетата, диметилсульфоксида, воды, метилэтилкетона, 1,4-диоксана, толуола, 2-метилтетрагидрофурана, циклогексана, дихлорметана, ацетона и
15 хлороформа. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит этанол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит изопропиловый спирт. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит метил-трет-бутиловый эфир. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит циклопентилметилловый эфир. В вариантах осуществления компонент растворителя
20 содержит диметоксиэтан. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит метилизобутилкетон. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит изопропилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит ацетонитрил. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит м-ксилол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит н-гексан. В
25 вариантах осуществления компонент растворителя содержит н-гептан. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит метилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит этилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит диметилсульфоксид. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит воду. В вариантах осуществления
30 компонент растворителя содержит метилэтилкетон. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит 1,4-диоксан. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит толуол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит 2-метилтетрагидрофуран. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит циклогексан. В вариантах осуществления компонент

растворителя содержит дихлорметан. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит ацетон. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит хлороформ.

5 [0104] В одном аспекте способ получения кристаллического соединения включает стадии:

(i) помещение соединения, имеющего структуру



в негерметичный первый контейнер;

(ii) помещение негерметичного первого контейнера, содержащего соединение, во второй контейнер, содержащий испаряющийся растворитель;

10 (iii) герметизация второго контейнера; и

(iv) получение кристаллического соединения.

[0105] В вариантах осуществления второй контейнер выдерживают при комнатной температуре в течение по меньшей мере двух недель.

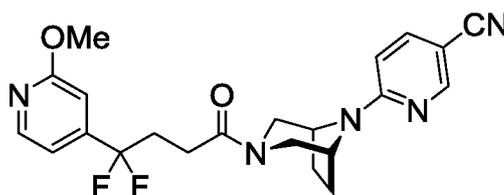
15 [0106] В вариантах осуществления испаряющийся растворитель включает один или более выбранных из группы, состоящей из воды, дихлорметана, хлороформа, метанола, этанола, ацетонитрила, ацетона, этилацетата, метил-трет-бутилового эфира, метилэтилкетона, тетрагидрофурана и диметилсульфоксида. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит воду. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит дихлорметан. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит хлороформ. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит метанол. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит этанол. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит ацетонитрил. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит ацетон. В вариантах

20 осуществления испаряющийся растворитель содержит этилацетат. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит метил-трет-бутиловый эфир. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит метилэтилкетон. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит тетрагидрофуран. В вариантах осуществления испаряющийся растворитель содержит диметилсульфоксид.

25 [0107] В одном аспекте способ получения кристаллического соединения включает стадии:

30

(i) получение смеси, содержащей компонент растворителя, и соединение,



имеющее структуру

(ii) помещение смеси в негерметичный первый контейнер;

(iii) помещение негерметичного первого контейнера, содержащего соединение, и компонента растворителя во второй контейнер, содержащий компонент антирастворителя,

(iv) герметизацию второго контейнера; и

(v) получение кристаллического соединения.

[0108] В вариантах осуществления второй контейнер выдерживают при комнатной температуре в течение по меньшей мере двух недель.

[0109] В вариантах осуществления компонент растворителя содержит один или более выбранных из группы, состоящей из 2-метилтетрагидрофурана, метилэтилкетона, этилацетата, 1,4-диоксана, толуола, изопропилацетата, анизол, этанола и хлороформа.

В вариантах осуществления компонент растворителя содержит 2-

метилтетрагидрофуран. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит метилэтилкетон. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит этилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит 1,4-диоксан.

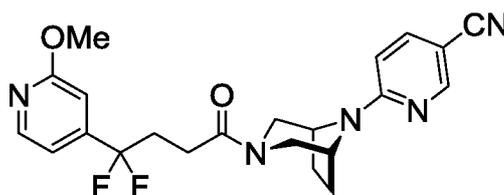
В вариантах осуществления компонент растворителя содержит толуол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит изопропилацетат. В вариантах

осуществления компонент растворителя содержит анизол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит этанол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит хлороформ.

[0110] В вариантах осуществления компонент антирастворителя включает один или более выбранных из n-гексана, воды, циклогексана и n-пентана.

[0111] В одном аспекте способ получения кристаллического соединения включает стадии:

(i) получение смеси, содержащей компонент растворителя, и соединение,



имеющее структуру

(ii) перенос смеси в контейнер, содержащий полимерную смесь; и

(iii) получение кристаллического соединения.

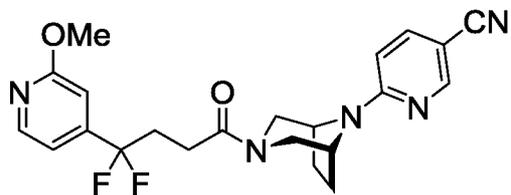
- 5 **[0112]** В вариантах осуществления полимерная смесь представляет собой смесь поливинилпирролидона (ПВП), поливинилового спирта (ПВС), поливинилхлорида (ПВХ), поливинилацетата (ПВА), гипромеллозы (ГПМЦ) и метилцеллюлозы (МЦ) в массовом соотношении 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 или смесь поликапролактона (ПКЛ),
- 10 полиэтиленгликоля (ПЭГ), полиэтилметакрилата (ПЭМ), полиметилметакрилата (ПММА), альгината натрия (АН) и гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) в массовом соотношении 1 : 1 : 1 : 1 : 1. В вариантах осуществления полимерная смесь представляет собой смесь поливинилпирролидона (ПВП), поливинилового спирта (ПВС), поливинилхлорида (ПВХ), поливинилацетата (ПВА), гипромеллозы (ГПМЦ) и метилцеллюлозы (МЦ) в массовом соотношении 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1. В вариантах
- 15 осуществления полимерная смесь представляет собой смесь поликапролактона (ПКЛ), полиэтиленгликоля (ПЭГ), полиметилметакрилата (ПММА), альгината натрия (АН) и гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) в массовом соотношении 1 : 1 : 1 : 1 : 1.

[0113] В вариантах осуществления способ может дополнительно включать после стадии (ii) выпаривание компонента растворителя.

- 20 **[0114]** В вариантах осуществления компонент растворителя включает один или более выбранных из группы, состоящей из изопропилацетата, воды, ацетонитрила, этанола, хлороформа, н-гексана, ацетона, метилэтилкетона, метил-трет-бутилового эфира, дихлорметана и 1,4-диоксана. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит изопропилацетат. В вариантах осуществления компонент растворителя
- 25 содержит воду. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит ацетонитрил. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит этанол. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит хлороформ. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит н-гексан. В вариантах
- 30 осуществления компонент растворителя содержит ацетон. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит метилэтилкетон. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит метил-трет-бутиловый эфир. В вариантах

осуществления компонент растворителя содержит дихлорметан. В вариантах осуществления компонент растворителя содержит 1,4-диоксан.

[0115] В одном аспекте способ получения кристаллического соединения включает стадию измельчения соединения, имеющего структуру

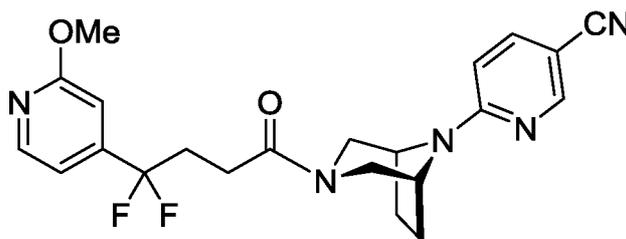


5 с получением кристаллизованного соединения.

[0116] В вариантах осуществления во время размалывания в соединение добавляют воду.

Фармацевтическая композиция

[0117] В одном аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутанол)-3,8-диазобicyclo[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил, имеющее структуру



описанную в настоящем документе и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0118] В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит эффективное количество кристаллического соединения, как описано в настоящем документе.

[0119] В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит активный агент кристаллического соединения, как описано в настоящем документе. Активный агент представляет собой по меньшей мере антагонист ацетилхолинового мускаринового рецептора M_1 (mAChR M_1).

[0120] В вариантах осуществления кристаллическое соединение дополнительно обрабатывают для обеспечения более однородного размера частиц или для обеспечения контроля размера частиц или уменьшения размера частиц. Например, исходный кристаллический материал может быть подвержен механическому ударному воздействию, такому как дробление, помол, размалывание (например, помол в шаровой мельнице и помол в струйной мельнице), и т. п. для обеспечения частиц, имеющих требуемое распределение частиц по размерам.

- [0121]** В различных вариантах осуществления кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, является по существу чистым, поскольку оно содержит менее около 5% или менее около 1% или менее около 0,1% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или более из стадий способа синтеза. В различных вариантах осуществления кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, является по существу чистым, поскольку оно содержит менее около 5% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или более из стадий способа синтеза. В различных вариантах осуществления кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, является по существу чистым, поскольку оно содержит менее около 1% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или более из стадий способа синтеза. В различных вариантах осуществления кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, является по существу чистым, поскольку оно содержит менее около 0,1% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или более из стадий способа синтеза.
- [0122]** Эти фармацевтические композиции включают те, которые подходят для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, интрадермального или внутривенного), вагинального, офтальмологического или аэрозольного введения.
- [0123]** Примеры фармацевтических композиций используются в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полужидкой или жидкой форме, которая включает кристаллическое соединение в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или эксципиентом, подходящим для внешних, энтеральных или парентеральных применений. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент смешивают, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиторий, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное соединение включено в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для достижения желаемого влияния на процесс или состояние заболевания.

[0124] В некоторых вариантах осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например со стандартными ингредиентами для получения таблеток, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, например с водой, с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь кристаллического соединения, описанного в настоящем документе. Однородная характеристика таких еще не имеющих лекарственной формы композиций означает, что активный ингредиент равномерно диспергирован во всей композиции так, что композиция легко разделяется на единичные дозированные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[0125] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) рассматриваемую композицию смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция и/или любое из следующего: (1) наполнители или расширители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силифицированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь акации; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) средства для улучшения распадаемости, такие как кросповидон, кроскармеллоза натрия, гликолят крахмала натрия, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители впитывания, такие как соединения катион четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как, например, докузат натрия, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбирующие вещества, такие как каолиновая и бентонитовая глина; (9) смазочные вещества, такие тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль в некоторых вариантах осуществления композиции содержат буферные агенты. В некоторых вариантах осуществления твердые композиции аналогичного типа также используются в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с

использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[0126] В некоторых вариантах осуществления таблетки получают путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами.

5 В некоторых вариантах осуществления прессованные таблетки получают с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, гликолята крахмала натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или
10 диспергирующего агента. В некоторых вариантах осуществления формованные таблетки получают путем формования в подходящей машине смеси рассматриваемой композиции, смоченной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления на таблетки и другие твердые дозированные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы наносят линии для разлома или получают с покрытиями и
15 оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

[0127] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их
20 смесях и порошках. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к рассматриваемой композиции в некоторых вариантах осуществления жидкие дозированные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль,
25 масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, плодое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси.

[0128] В некоторых вариантах осуществления суспензии в дополнение к рассматриваемой композиции содержат суспендирующие агенты, например,
30 этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[0129] В некоторых вариантах осуществления составы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, которые получают путем

смешивания рассматриваемой композиции с одним или более подходящими не вызывающими раздражение эксципиентами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, суппозиторный воск или салицилат и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, расплавляется в полости тела и высвобождает активное вещество.

[0130] Дозированные формы для трансдермального введения рассматриваемой композиции включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. В некоторых вариантах осуществления активный компонент, по мере необходимости, смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или газы-вытеснителями.

[0131] В некоторых вариантах осуществления мази, пасты, кремы и гели в дополнение к рассматриваемой композиции содержат эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

[0132] В некоторых вариантах осуществления порошки и распылители содержат в дополнение к рассматриваемой композиции вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. В некоторых вариантах осуществления спреи дополнительно содержат обычные газы-вытеснители, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[0133] В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, составлено в виде глазных капель для офтальмологического введения.

[0134] Композиции и кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, альтернативно вводят аэрозольным способом. Это достигается путем получения водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих кристаллическое соединение. В некоторых вариантах осуществления используют неводную суспензию (например, фторуглеродный газ-вытеснитель). В некоторых вариантах осуществления используются акустические небулайзеры, поскольку они сводят к минимуму воздействие сдвигающего усилия на агент, что приводит к разложению соединений, содержащихся в рассматриваемых композициях. Обычно водный аэрозоль получают путем составления водного раствора или суспензии

рассматриваемой композиции вместе с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы различаются требованиями конкретной рассматриваемой композиции, но обычно включают неионные поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты ТВИН, плуроники или полиэтиленгликоль), биоактивные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновая кислота, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

[0135] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат рассматриваемую композицию в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые растворяются в стерильных растворах или дисперсиях для инъекций непосредственно перед применением, которые в некоторых вариантах осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворители, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие агенты или загустители.

[0136] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используют в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как циклодекстрины. Надлежащая текучесть поддерживается, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

[0137] Также предусмотрены энтеральные фармацевтические составы, содержащие кристаллическое соединение и энтеросолюбильный материал; и их фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Энтеросолюбильные материалы относятся к полимерам, которые по существу нерастворимы в кислой среде желудка и которые преимущественно растворимы в кишечных жидкостях при определенных рН. Тонкий кишечник представляет собой часть желудочно-кишечного тракта (кишечника) между желудком и толстым кишечником и включает в себя двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. рН двенадцатиперстной кишки составляет около 5,5, рН тощей кишки составляет около 6,5, а рН дистальной подвздошной кишки

составляет около 7,5. Соответственно, энтеросолюбильные материалы не растворимы, например, до pH около 5,0, около 5,2, около 5,4, около 5,6, около 5,8, около 6,0, около 6,2, около 6,4, около 6,6, около 6,8, около 7,0, около 7,2, около 7,4, около 7,6, около 7,8, около 8,0, около 8,2, около 8,4, около 8,6, около 8,8, около 9,0, около 9,2, около 9,4, около 9,6, около 9,8 или около 10,0. Примеры энтеросолюбильных материалов включают ацетатфталат целлюлозы (АФЦ), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ФГМПЦ), поливинилацетатфталат (ПВАФ), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (АСГПМЦ), сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат целлюлозы, ацетат гексагидрофталат целлюлозы, пропионат-фталат целлюлозы, ацетат-малеат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, ацетат-пропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилат и метакриловая кислота, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серий Gantrez ES), сополимер этилметилакрилата-метилметакрилата-хлортриметиламмоний этилакрилата, натуральные смолы, такие как зеин, шеллак и копал коллофорий, и несколько коммерчески доступных энтеросолюбильных дисперсионных систем (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеуказанных материалов либо известна, либо легко определяется *in vitro*.

[0138] Доза композиции, содержащей кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, отличается в зависимости от пациента (например, человека), т. е. стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[0139] Фармацевтические композиции вводят таким способом, который соответствует заболеванию, подлежащему лечению (или предотвращению). Подходящую дозу и подходящую продолжительность и частоту введения определяют такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, соответствующая доза и схема лечения обеспечивает композицию(-и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшенный клинический результат, такой как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительные периоды, свободные от заболевания, и/или общая выживаемость, или уменьшение тяжести симптомов. Оптимальные дозы, как правило, определяют с использованием экспериментальных моделей и/или

клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, массы или объема крови пациента.

[0140] Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг, от одного до четырех раз или более в сутки.

5 **[0141]** Кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, вводят субъектам или пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Следует понимать, что доза, необходимая для применения в любом конкретном применении, будет варьироваться от пациента к пациенту, не только с конкретной
10 выбранной композицией, но также в зависимости от пути введения, характера подлежащего лечению состояния, возраста и состояния пациента, сопутствующего лекарственного средства или специальных рационов питания, а затем в зависимости от пациента, а также других факторов, причем соответствующее дозирование в конечном счете осуществляется по усмотрению лечащего врача. Для лечения клинических
15 состояний и заболеваний, указанных выше, кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, вводят перорально, подкожно, местно, парентерально, путем ингаляции или ректально в составах единиц дозирования, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные или
20 внутримышечные инъекции или методы инфузии.

Способ лечения

[0142] В одном аспекте предложен способ лечения, профилактики, облегчения, контроля или снижения риска различных расстройств, при которых пациент или субъект получит пользу от антагонизма ацетилхолинового мускаринового рецептора
25 M_1 .

Антагонисты mAChR M_1

[0143] Ацетилхолиновый мускариновый рецептор M_1 (mAChR M_1) обнаружен как в центральной, так и в периферической нервных системах, в частности в коре головного мозга и симпатических ганглиях. Примечательно, что M_1 экспрессируется на OPC в
30 центральной нервной системе. Со временем OPC будет дифференцироваться в миелин-продуцирующие олигодендроциты. Миелин является незаменимым для проводимости потенциала действия в аксонах, и его отсутствие связано с нейродегенеративными расстройствами, включая рассеянный склероз. В различных вариантах осуществления селективные антагонисты mAChR M_1 ускоряют дифференциацию OPC в

олигодендроциты. В различных вариантах осуществления селективные антагонисты mAChR M₁ используют при лечении демиелинизирующих расстройств, таких как рассеянный склероз. В различных вариантах осуществления селективные антагонисты mAChR M₁ используют для лечения эпилептических расстройств и определенных двигательных нарушений, включая болезнь Паркинсона, дистонию и синдром

5 Мартина-Белл.

[0144] В одном аспекте лечение может включать селективный антагонизм рецепторов M₁ в степени, эффективной для влияния на холинергическую активность. Таким образом, расстройства, для которых можно использовать кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, могут быть связаны с холинергической активностью, например холинергической гиперфункцией. В вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики расстройства у субъекта, включающий стадию введения субъекту кристаллического соединения 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинотриила, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в дозировке и количестве, эффективном для лечения расстройства у субъекта.

10

15

[0145] В настоящем документе предложен способ лечения одного или более расстройств, для которых предполагается, что ингибирование ацетилхолинового мускаринового рецептора у субъекта является полезным, который включает стадию введения субъекту кристаллического соединения 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинотриила, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в дозировке и количестве, эффективном для лечения расстройства у субъекта.

20

25

[0146] В вариантах осуществления, представленных в настоящем документе, предложен способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического соединения 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинотриила, описанного в настоящем документе.

30

[0147] В вариантах осуществления, представленных в настоящем документе, предложен способ лечения нейропатии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического

соединения 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-
диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила, описанного в настоящем документе.

В вариантах осуществления предложен способ лечения нейропатии у нуждающегося в
этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного
5 количества кристаллического соединения, описанного в данном документе, причем
нейропатия представляет собой периферическую нейропатию. В вариантах
осуществления предложен способ лечения нейропатии у нуждающегося в этом
субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества
кристаллического соединения, описанного в данном документе, причем нейропатия
10 представляет собой диабетическую нейропатию.

[0148] В вариантах осуществления предложен способ лечения демиелинизирующего
заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту
терапевтически эффективного количества кристаллического соединения 6-(3-(4,4-
дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
15 ил)никотинитрила, описанного в настоящем документе. В различных вариантах
осуществления предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у
нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически
эффективного количества кристаллического соединения, описанного в данном
документе, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой
20 демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. В вариантах
осуществления предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у
нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически
эффективного количества кристаллического соединения, описанного в данном
документе, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный
25 склероз. В вариантах осуществления предложен способ лечения демиелинизирующего
заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту
терапевтически эффективного количества кристаллического соединения, описанного в
данном документе, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой
демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0149] В вариантах осуществления предложен способ модулирования активности
ацетилхолинового мускаринового рецептора M_1 у субъекта, включающий введение
субъекту кристаллического соединения 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-
ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила, описанного в
30 настоящем документе. В различных вариантах осуществления кристаллическое

соединение, описанное в настоящем документе, действует как селективный антагонист M_1 .

Комбинированная терапия

[0150] В настоящем документе также предусмотрены комбинированные терапии, например, совместное введение кристаллического соединения, описанного в настоящем документе, и дополнительного активного агента в рамках конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия этих терапевтических агентов. В вариантах осуществления кристаллическое соединение 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)нитроинтрила, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или более иммуномодулирующими агентами. В вариантах осуществления кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или более иммуномодулирующими агентами, причем иммуномодулирующие агенты выбраны из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон; финголимод или другой функциональный модулятор S1P1; диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-субъединице рецептора IL-2 T-клеток (CD25) или даклизумаб; антитело против CD52 или алектумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы или терифлуноид. В вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой молекулу IFN- β 1. В вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой кортикостероид. В вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер. В вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб. В вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой молекулу антрацендиона или митоксантрон. В вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой финголимод или другой функциональный модулятор S1P1. В вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2. В вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой антитело к альфа-субъединице

рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаб. В вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой антитело против CD52 или алектумаб. В вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой антитело против CD20 или окрелизумаб. В вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы или терифлуномид.

[0151] Благоприятный эффект комбинации включает, но не ограничивается этим, фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, полученное в результате комбинации терапевтических агентов. Введение этих терапевтических агентов в комбинации обычно осуществляют в течение определенного периода времени (обычно недель, месяцев или лет, в зависимости от выбранной комбинации).

Комбинированная терапия предназначена чтобы охватить введение нескольких терапевтических агентов последовательным способом, т. е. каждый терапевтический агент вводят в разное время, а также вводят эти терапевтические агенты или по меньшей мере два терапевтических агента по существу одновременно.

[0152] По существу одновременное введение осуществляют, например, путем введения субъекту одного состава или композиции (например, таблетки или капсулы, имеющей фиксированное соотношение каждого терапевтического агента) или во множестве отдельных составов (например, капсул) для каждого из терапевтических агентов. Последовательное или по существу одновременное введение каждого терапевтического агента осуществляют любым подходящим путем, включая, без ограничений, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через тканевые мембранные ткани. Терапевтические агенты вводят одним и тем же путем или различными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации вводят путем внутривенной инъекции, в то время как другие терапевтические агенты комбинации вводят перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты вводят перорально или все терапевтические агенты вводят путем внутривенной инъекции.

[0153] Комбинированная терапия также охватывает введение терапевтических агентов, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственными средствами. Если комбинированная терапия дополнительно включает лечение нелекарственным средством, то лечение нелекарственным средством проводится в любое подходящее время, пока достигается благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических агентов

и лечения нелекарственными средствами. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект все еще достигается, когда лечение нелекарственным средством временно удаляют из введения терапевтических агентов, возможно, в течение дней или даже недель.

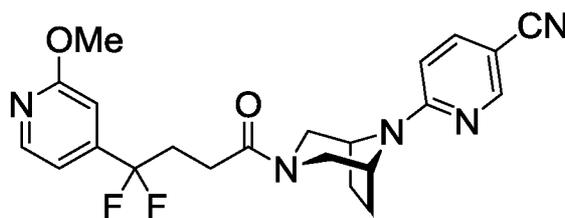
5 **[0154]** Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Следует понимать, что компоненты присутствуют в том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. Альтернативно активные ингредиенты присутствуют в отдельных фармацевтических носителях, таких как обычные пероральные дозированные формы, которые вводят
10 одновременно или последовательно.

[0155] Представленные ниже примеры приводятся исключительно с целью иллюстрации различных вариантов осуществления и не должны толковаться как ограничивающие настоящее изобретение каким бы то ни было образом.

[0156] Предполагается, что примеры и варианты осуществления, описанные в
15 настоящем документе, приведены только в иллюстративных целях и что различные модификации или изменения с учетом этого будут предложены специалистам в данной области техники и подлежат включению в объем и сферу действия данной заявки и в объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, процитированные в настоящем документе, настоящим включены посредством
20 ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Варианты осуществления

[0157] Вариант осуществления 1. Кристаллическое соединение, имеющее формулу:



характеризующееся порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$ и $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$.
25

[0158] Вариант осуществления 2. Кристаллическое соединение по варианту осуществления 1, которое характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$ и $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$.
30

[0159] Вариант осуществления 3. Кристаллическое соединение по варианту осуществления 1, которое характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

[0160] Вариант осуществления 4. Кристаллическое соединение по варианту осуществления 1, которое характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $16,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

[0161] Вариант осуществления 5. Кристаллическое соединение по варианту осуществления 1, которое дополнительно характеризуется наличием начала эндотермы дифференциальной сканирующей калориметрии при около 117°C .

[0162] Вариант осуществления 6. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение по любому одному из вариантов осуществления 1–5, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0163] Вариант осуществления 7. Способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического соединения по любому из вариантов осуществления 1–5.

[0164] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 7, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

[0165] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 8, в котором один или более иммуномодулирующих агентов выбирают из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон; финголимод или FTY720 или другой функциональный модулятор S1P1; диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или

даклизумаб; антитело против CD52 или алектумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы или терифлуномид.

[0166] Вариант осуществления 10. Способ лечения демиелинизирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического соединения по любому из вариантов осуществления 1–5.

[0167] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

[0168] Вариант осуществления 12. Способ по п. 11, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз.

[0169] Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 10, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0170] Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 10, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

[0171] Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 14, в котором один или более иммуномодулирующих агентов выбирают из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон; финголимод или FTY720 или другой функциональный модулятор S1P1; диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-субъединице рецептора IL-2 T-клеток (CD25) или даклизумаб; антитело против CD52 или алектумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы или терифлуномид.

[0172] Вариант осуществления 16. Способ лечения нейрогенной артропатии, необязательно периферической нейропатии, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического соединения по любому из вариантов осуществления 1–5.

[0173] Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 16, в котором нейрогенная артропатия представляет собой диабетическую нейропатию.

[0174] Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 16, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

[0175] Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 18, в котором один или более иммуномодулирующих агентов выбирают из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон; финголимод или FTY720 или другой функциональный модулятор S1P1; диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-субъединице рецептора IL-2 T-клеток (CD25) или даклизумаб; антитело против CD52 или алемтузумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы или терифлуномид.

[0176] Вариант осуществления 20. Способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M₁ у субъекта, включающий введение субъекту кристаллического соединения по любому из вариантов осуществления 1–5.

[0177] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 20, в котором указанное соединение действует как селективный антагонист M₁.

ПРИМЕРЫ

Определение характеристик кристаллического соединения

[0178] Характеристики кристаллического соединения, описанного в настоящем документе, определяли с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD), термогравиметрического анализа (ТГА), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), цикла-ДСК, поляризованной световой микроскопией (PLM) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Было обнаружено, что кристаллическое соединение демонстрирует XRPD-рентгенограмму, показанную на ФИГ. 1, с пиками, указанными в таблице 1. Эта кристаллическая форма была обозначена как «свободное основание типа А». Результаты ТГА/ДСК, представленные на ФИГ. 2А, показали потерю массы 0,5% до 120 °С и один эндотермический сигнал при 117,0 °С (начало). Таким образом, с ограниченной потерей ТГА до 120 °С и чистым сигналом ДСК предполагали, что свободное основание типа А представляло собой ангидрат. На кривой цикл-ДСК на ФИГ. 2Б показано, что в цикле 1 наблюдали только один эндотермический сигнал при 117,4 °С (начало) (нагревание до 150 °С при 10 °С/мин) и отсутствие теплового сигнала в цикле 2 (охлаждение до 30 °С при

10 °С/мин) и отсутствие в цикле 3 (нагревание до 200 °С при 10 °С/мин). Результат XRPD, показанный на ФИГ. 2В, показал, что после нагревания до 150 °С и охлаждения до КТ был получен аморфный образец. В сочетании с данными цикла-ДСК было
 5 сделано предположение о том, что кристаллическое соединение может быть трудно повторно кристаллизовать непосредственно после плавления. Хроматограмма ВЭЖХ на ФИГ. 2Г показала, что чистота по ВЭЖХ кристаллического соединения составляла 100,00% площади. Изображение PLM на ФИГ. 2Д показало, что морфология кристаллического соединения была пластинчатой.

10 [0179] Дополнительные оценки, включая кинетическую растворимость при 37 °С, физико-химическую стабильность и оценку гигроскопичности проводили на свободном основании типа А.

1. Оценка кинетической растворимости

[0180] В этих экспериментах около 20 мг свободного основания типа А
 15 суспендировали в 4 мл FaSSIF, FeSSIF, SGF и H₂O соответственно. После вращения при 37 °С в течение 1 ч, 4 ч и 24 ч суспензию центрифугировали и фильтровали через ПТФЭ мембрану 0,45 мкм. Остаточные твердые вещества тестировали с помощью XRPD и супернатант тестировали с помощью ВЭЖХ и рН-метра. Подробную процедуру можно найти в таблице 15. Результаты показали, что растворимость
 20 свободного основания типа А была классифицирована в порядке SGF>FeSSIF>FaSSIF>H₂O, от высокой до низкой. Растворимость в SGF составляла до 0,15 мг/мл и растворимость в H₂O составляла 0,02 мг/мл. Результаты XRPD, представленные на ФИГ. 4Б и ФИГ. 4В, показали, что после вращения в тестируемых средах для 1, 4 и 24 ч изменение формы не наблюдалось. Результаты оценки
 25 кинетической растворимости приведены на ФИГ. 4А и в таблице 2.

Таблица 2. Сводные данные кинетической оценки растворимости

Материал (ID: 822904-)	Среда (рН)	1 ч			4 ч			24 ч		
		S (мг/мл)	рН	FC	S (мг/мл)	рН	FC	S (мг/мл)	рН	FC
Свободное основание типа А (01- А)	SGF (1,77)	0,14	1,85	Нет	0,15	1,77	Нет	0,14	1,82	Нет
	H ₂ O (6,95)	0,02	7,16	Нет	0,02	6,65	Нет	0,02	7,19	Нет
	FaSSIF (6,47)	0,03	6,53	Нет	0,03	6,45	Нет	0,03	6,48	Нет

FeSSiF (4,99)	0,06	5,01	Нет	0,06	4,97	Нет	0,06	5,01	Нет
------------------	------	------	-----	------	------	-----	------	------	-----

S: Растворимость свободного основания;

FC: Изменение формы.

2. Оценка физикохимической стабильности

5 [0181] В данных экспериментах около 10 мг свободного основания типа А хранили при 25 °C/60% RH, 40 °C/75% RH в течение одной недели и при 60 °C/герметизировали на 24 ч. После хранения твердые вещества тестировали с помощью XRPD и ВЭЖХ. Как показано с помощью результатов ВЭЖХ на Фиг. 4Г, в свободном основании типа А не обнаруживали снижение чистоты. Наложение XRPD на ФИГ. 4Д показало, что
10 изменение формы не наблюдалось. Результаты обобщены в таблице 3.

Таблица 3. Сводные данные оценки физико-химической стабильности

Материал (ID 822904-)	Условие	Исходный (площадь %)	Чистота ВЭЖХ после хранения (площадь %)	От первоначально го	Изменени е формы
Свободное основание типа А (01- А)	25 °C/60% RH, 1 мас	100,00	100,00	100,00%	Нет
	40 °C/75% RH, 1 мас		100,00	100,00%	Нет
	60 °C/герметизирован ный, 24 ч		100,00	100,00%	Нет

3. Оценка гигроскопичности

15 [0182] Гигроскопичность свободного основания типа А оценивали с помощью теста ДСП. Как показано на ФИГ. 4Е, поглощение воды 0,01% свободного основания типа А обнаруживали при 80% RH /25 °C в цикле сорбции от 0% RH до 95% RH, что указывает на то, что «свободное основание типа А было негигроскопичным». Для отрицательного изменения массы, наблюдаемого на кривой десорбции, это может быть связано с потерей образцов или колебаниями прибора. На основании наложения XRPD на
20 ФИГ. 4Ж показано, что после испытания ДСП изменения формы не наблюдалось.

Эксперименты по скринингу полиморфов

25 [0183] В общей сложности проводили 102 эксперимента по скринингу полиморфов с помощью различных способов кристаллизации. Результаты в таблице 5 показали, что получали только свободное основание типа А. Сокращения растворителей, используемые при скрининге, приведены в таблице 4.

Таблица 4. Список сокращений растворителей

Сокращение	Растворитель	Сокращение	Растворитель
MeOH	Метанол	MTБЭ	метил <i>трет</i> -бутиловый эфир
EtOH	Этанол	ТГФ	Тetraгидрофуран
ИПС	Изопропиловый спирт	ДМСО	Диметилсульфоксид
МЭК	метилэтилкетон	ДМФА	N,N-диметилформамид
МИБК	метилизобутилкетон	АН	Ацетонитрил
EtOAc	этилацетат	ДХМ	Дихлорметан
ИПС	Изопропилацетат	2-MeТГФ	2-Метилтетрагидрофуран
CHCl ₃	Хлороформ	ЦПМЭ	циклопентилметиловый эфир
n-BuOH	n-бутиловый спирт	–	–

Таблица 5. Сводные данные экспериментов по скринингу полиморфов

Способ	Кол-во экспериментов	Результаты
Добавление антирастворителя	12	Свободное основание типа А, свободное основание типа А+дополнительный пик*
Испарение	12	Свободное основание типа А
Циклическое изменение температуры	13	Свободное основание типа А, гель
Суспензия при КТ	24	Свободное основание типа А, гель
Суспензия при 50 °С	10	Свободное основание типа А
Диффузия паров твердых веществ	12	Свободное основание типа А
Диффузия паров жидкостей	9	Свободное основание типа А, гель
Кристаллизация, вызванная полимером	8	Свободное основание типа А, аморфное
Истирание	2	Свободное основание типа А
Всего	102	Свободное основание типа А, свободное основание типа А+дополнительный пик*, аморфный, гель

*: После хранения при КТ в течение ~1 недели дополнительный пик исчезает.

5

1. Добавление антирастворителя

[0184] Всего проводили двенадцать экспериментов по добавлению антирастворителя.

Около 20 мг свободного основания типа А растворяли в флаконе объемом 20 мл с соответствующими растворителями, перечисленными в таблице 6. После фильтрации

10 через мембрану ПТФЭ 0,45 мкм полученный прозрачный раствор перемешивали с

помощью магнитной мешалки при скорости 750 об/мин при КТ, а затем добавляли соответствующий антирастворитель, приведенный в таблице 6, для обеспечения осаждения или до достижения общего количества антирастворителя 4,8 мл. Образец перемешивали при КТ в течение 1~2 часов до выделения и анализа твердого вещества.

- 5 Результаты обобщены в таблице 6. Для образцов с дополнительным пиком (отмечено), как показано на ФИГ. 5А, после хранения при КТ в течение ~1 недели дополнительный пик исчезает.

Таблица 6. Сводные данные экспериментов по добавлению антирастворителя

ID эксперимента	Растворитель	Антирастворитель	Результаты
822904-03-A1	АН		Свободное основание типа А
822904-03-A2	ТГФ	H ₂ O	Свободное основание типа А
822904-03-A3	ДМСО		Свободное основание типа А
822904-03-A4	MeOH		Свободное основание типа А
822904-03-A5	ИПС		Свободное основание типа А
822904-03-A6	Анизол	н-Гексан	Свободное основание типа А
822904-03-A7	МИБК		Свободное основание типа А
822904-03-A8	ДХМ		Свободное основание типа А
822904-03-A9	Толуол	н-гептан	Свободное основание типа А+дополнительный пик
822904-03-A10	Ацетон		Свободное основание типа А+дополнительный пик
822904-03-A11	EtOAc		Свободное основание типа А
822904-03-A12	CHCl ₃	Циклогексан	Свободное основание типа А

10 2. Медленное испарение

[0185] Эксперименты с медленным испарением проводили в двенадцати условиях с различными системами растворителей. Вкратце, около 20 мг свободного основания типа А растворяли в флаконе объемом 3 мл с соответствующими растворителями, перечисленными в таблице 7. После вихревого смешивания и фильтрации через мембрану ПТФЭ 0,45 мкм полученный прозрачный раствор герметизировали с помощью Parafilm[®], прокалывали маленькое отверстие и оставляли медленно

испаряться при КТ. Полученные твердые вещества выделяли для анализа XRPD.

Результаты обобщены в таблице 7.

Таблица 7. Сводные данные экспериментов с медленным испарением

ID эксперимента	Растворитель, об. : об.	Твердая форма
822904-04-A1	MeOH	Свободное основание типа А
822904-04-A2	ДХМ	Свободное основание типа А
822904-04-A3	Ацетон	Свободное основание типа А
822904-04-A4	АН	Свободное основание типа А
822904-04-A5	ТГФ	Свободное основание типа А
822904-04-A6	МТБЭ	Свободное основание типа А
822904-04-A7	EtOAc	Свободное основание типа А
822904-04-A8	МЭК	Свободное основание типа А
822904-04-A9	H ₂ O / MeOH, 1 : 1	Свободное основание типа А
822904-04-A10	Циклогексан / EtOAc, 2 : 1	Свободное основание типа А
822904-04-A11	n-BuOH / АН, 2 : 1	Свободное основание типа А
822904-04-A12	ИПС / 2-МеТГФ, 2 : 1	Свободное основание типа А

5 3. Циклическое изменение температуры (от 50 °С до 5 °С)

[0186] Эксперименты с циклическим изменением температуры проводили в тринадцати системах растворителей. Около 20 мг свободного основания типа А суспендировали в флаконе для ВЭЖХ с 0,5 мл соответствующих растворителей, перечисленных в таблице 8. Процедура изменения температуры: уклон до 50 °С со скоростью 4,5 °С/мин, поддержание температуры при 50 °С в течение 30 мин; охлаждение до 5 °С со скоростью 0,1 °С/мин и поддержание температуры при 5 °С в течение 30 мин. После трех циклов образцы хранили при 5 °С. Полученные твердые вещества выделяли для анализа XRPD. Если был получен прозрачный раствор, образец суспендировали при –20 °С. При отсутствии видимых осадков раствор медленно выпаривали при КТ. Результаты обобщены в таблице 8.

Таблица 8. Сводные данные экспериментов с циклическим изменением температуры

ИД эксперимента	Растворитель, об. : об.	Твердая форма
822904-05-A1	EtOH	Свободное основание типа А
822904-05-A2	ИПС	Свободное основание типа А
822904-05-A3	МТБЭ	Свободное основание типа А
822904-05-A4	ЦПМЭ	Свободное основание типа А
822904-05-A5	н-пропанол	Свободное основание типа А
822904-05-A6	H ₂ O	Свободное основание типа А
822904-05-A7	МЭК / n-BuOH, 1 : 1	Свободное основание типа А*
822904-05-A8	EtOAc / циклогексан, 1 : 1	Свободное основание типа А
822904-05-A9	Ацетон / н-гексан, 1 : 1	Свободное основание типа А*
822904-05-A10	МИБК / н-гептан, 3 : 1	Свободное основание типа А
822904-05-A11	н-гептан / анизол, 3 : 1	Свободное основание типа А
822904-05-A12	ИПС / н-гептан, 3 : 1	Свободное основание типа А
822904-05-A13	АН / H ₂ O, 3 : 1	Гель*

*: Перенос в суспензию при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ → медленное испарение при КТ (3 отверстия).

4. Преобразование суспензии при КТ

5 [0187] Эксперименты по преобразованию суспензии проводили при КТ в двадцати
 четырех различных системах растворителей. Около 20 мг свободного основания типа А
 суспендировали в флаконе для ВЭЖХ с 0,5 мл соответствующих растворителей,
 перечисленных в таблице 9. Суспензию перемешивали с помощью магнитной мешалки
 при скорости ~ 750 об/мин при КТ. После ~ 1 недели оставшиеся твердые вещества
 10 выделяли для анализа XRPD. Если получали только несколько твердых веществ или
 прозрачный раствор, образец суспендировали при $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Если образец все еще был
 прозрачным раствором, его суспендировали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. При отсутствии видимых
 осадков раствор медленно выпаривали при КТ. Результаты обобщены в таблице 9.

Таблица 9. Сводные данные экспериментов по преобразованию суспензии при КТ

ИД эксперимента	Растворитель, об. : об.	Твердая форма
822904-06-A1	EtOH	Свободное основание типа А
822904-06-A2	ИПС	Свободное основание типа А
822904-06-A3	МТБЭ	Свободное основание типа А
822904-06-A4	ЦПМЭ	Свободное основание типа А
822904-06-A5	Диметоксиэтан / СРМЕ, 1 : 1	Гель***
822904-06-A6	МИБК / EtOH, 2 : 1	Свободное основание типа А***
822904-06-A7	ИПС/МТБЭ, 2 : 1	Свободное основание типа А**
822904-06-A8	АН / МТБЭ, 1 : 2	Свободное основание типа А***
822904-06-A9	м-ксилол / н-гептан, 2 : 1	Свободное основание типа А
822904-06-A10	Метилацетат / EtOH, 1 : 4	Свободное основание типа А*
822904-06-A11	EtOAc / н-гептан, 1 : 9	Свободное основание типа А
822904-06-A12	ДМСО/Н ₂ О, 1:9	Свободное основание типа А
822904-06-A13	МЭК / н-гептан, 1 : 4	Свободное основание типа А
822904-06-A14	СНCl ₃ / н-гексан, 1 : 9	Свободное основание типа А
822904-06-A15	1,4-диоксан / н-гексан, 1 : 4	Свободное основание типа А
822904-06-A16	Толуол / н-гексан, 1 : 4	Свободное основание типа А
822904-06-A17	2-МеТГФ / циклогексан, 1 : 4	Свободное основание типа А
822904-06-A18	ДХМ / циклогексан, 1 : 9	Свободное основание типа А
822904-06-A19	Ацетон	Свободное основание типа А***
822904-06-A20	Ацетон / Н ₂ О, 98 : 2	Свободное основание типа А***
822904-06-A21	Ацетон / Н ₂ О, 95 : 5	Свободное основание типа А***
822904-06-A22	Ацетон / Н ₂ О, 86 : 14	Свободное основание типа А***
822904-06-A23	Ацетон / Н ₂ О, 6 : 4	Свободное основание типа А
822904-06-A24	Н ₂ О	Свободное основание типа А

*: Перенос в суспензию при 5 °С;

** : Перенос в суспензию при 5 °С → суспензия при -20 °С;

5 ***: Перенос в суспензию при 5 °С → суспензия при -20 °С → медленное испарение при КТ (3 отверстия).

5. Преобразование суспензии при 50 °С

[0188] Эксперименты по преобразованию суспензии проводили при 50 °С в десяти системах растворителей. Около 20 мг свободного основания типа А суспендировали в стеклянном флаконе для ВЭЖХ с 0,5 мл соответствующих растворителей, перечисленных в таблице 10. Суспензию продолжали перемешивать при 50 °С. При отсутствии видимых твердых веществ после суспензии образец дополнительно перемешивали при КТ. Если образец все еще был прозрачным, его суспендировали при –20 °С. Образцы, для которых все еще не получали видимых осадков, оставляли медленно испаряться при КТ. Полученные твердые вещества выделяли для анализа XRPD. Результаты обобщены в таблице 10.

Таблица 10. Сводные данные экспериментов по преобразованию суспензии при 50 °С

ID эксперимента	Растворитель, об. : об.	Твердая форма
822904-07-A1	ИПС	Свободное основание типа А
822904-07-A2	EtOH	Свободное основание типа А*
822904-07-A3	H ₂ O	Свободное основание типа А
822904-07-A4	МТБЭ	Свободное основание типа А
822904-07-A5	Метилацетат / н-гексан, 2 : 1	Свободное основание типа А**
822904-07-A6	CHCl ₃ / н-гептан, 2 : 1	Свободное основание типа А***
822904-07-A7	МЭК / н-гексан, 2 : 1	Свободное основание типа А**
822904-07-A8	АН / н-гексан, 2 : 1	Свободное основание типа А***
822904-07-A9	Циклогексан	Свободное основание типа А
822904-07-A10	н-гептан	Свободное основание типа А

*: Перенос в суспензию при КТ;

** : Перенос в суспензию при КТ → суспензия при –20 °С;

***: Перенос в суспензию при КТ → суспензия при –20 °С → медленное испарение при КТ (3 отверстия).

6. Диффузия паров твердых веществ

[0189] В различных растворителях проводили в общей сложности двенадцать экспериментов по диффузии паров твердых веществ. Около 20 мг свободного основания типа А взвешивали в стеклянном флаконе объемом 4 мл. Затем этот флакон осторожно помещали негерметизированным в стеклянный флакон объемом 20 мл,

содержащий 4 мл соответствующих растворителей, перечисленных в таблице 11. Флакон объемом 20 мл герметизировали и выдерживали при КТ в течение 2~3 недель, чтобы обеспечить достаточное взаимодействие между паром растворителя и твердым веществом. Полученные твердые вещества тестировали с помощью XRPD. При
5 получении вместо этого прозрачного раствора образец оставляли медленно испаряться при КТ. Результаты обобщены в таблице 11.

Таблица 11. Сводные данные экспериментов по диффузии паров твердых веществ

ID эксперимента	Растворитель	Твердая форма
822904-08-A1	H ₂ O	Свободное основание типа А
822904-08-A2	ДХМ	Свободное основание типа А*
822904-08-A3	CHCl ₃	Свободное основание типа А*
822904-08-A4	MeOH	Свободное основание типа А
822904-08-A5	EtOH	Свободное основание типа А
822904-08-A6	АН	Свободное основание типа А*
822904-08-A7	Ацетон	Свободное основание типа А*
822904-08-A8	EtOAc	Свободное основание типа А*
822904-08-A9	МТБЭ	Свободное основание типа А
822904-08-A10	МЭК	Свободное основание типа А*
822904-08-A11	ТГФ	Свободное основание типа А*
822904-08-A12	ДМСО	Свободное основание типа А

*: Перенос для замедления испарения при КТ (3 отверстия).

10 7. Диффузия паров жидкости

[0190] Эксперименты по диффузии жидкости проводили в девяти условиях. Около 20 мг свободного основания типа А растворяли в соответствующих растворителях, перечисленных в таблице 12. После фильтрации прозрачный раствор переносили в
15 стеклянный флакон объемом 4 мл. Затем этот флакон осторожно помещали негерметизированным в стеклянный флакон объемом 20 мл, содержащий 4 мл соответствующих антирастворителей, перечисленных в таблице 12. Флакон объемом 20 мл герметизировали и выдерживали при КТ, чтобы обеспечить достаточное

взаимодействие между паром растворителя и раствором образца. Полученные твердые вещества выделяли для анализа XRPD и результаты обобщали в таблице 12.

Таблица 12. Сводные данные экспериментов по диффузии паров растворов

ID эксперимента	Растворитель	Антирастворитель	Результаты
822904-09-A1	2-МеТГФ		Свободное основание типа А
822904-09-A2	МЭК	н-Гексан	Свободное основание типа А
822904-09-A3	EtOAc		Свободное основание типа А
822904-09-A4	1,4-Диоксан	H ₂ O	Гель
822904-09-A5	Толуол		Свободное основание типа А
822904-09-A6	ИПС	Циклогексан	Свободное основание типа А
822904-09-A7	Анизол		Свободное основание типа А
822904-09-A8	EtOH		Свободное основание типа А
822904-09-A9	CHCl ₃	н-Пентан	Свободное основание типа А

5 8. Эксперименты по кристаллизации, вызванной полимером

[0191] Эксперименты по кристаллизации, вызванной полимером, проводили при КТ в восьми системах растворителей. Около 20 мг свободного основания типа А суспендировали в флаконе объемом 3 мл с 0,5 мл соответствующих растворителей, перечисленных в таблице 18. Образцы суспендировали при КТ. После фильтрации прозрачный раствор переносили в стеклянный флакон объемом 3 мл, содержащий 2 мг соответствующей полимерной смеси, перечисленной в таблице 13. Затем флакон герметизировали с помощью Parafilm®, прокалывали маленькое отверстие для содействия медленному испарению при КТ. Затем твердое вещество выделяли для анализа XRPD. Результаты обобщены в таблице 13.

15 Таблица 13. Сводные данные экспериментов по кристаллизации, вызванной полимером

ID эксперимента	Растворитель, об. : об.	Полимерная Смесь	Результаты
822904-10-A1	ИПС		Свободное основание типа А
822904-10-A2	H ₂ O / АН, 1 : 1		Аморфный
822904-10-A3	EtOH / CHCl ₃ , 2 : 1	А	Свободное основание типа А
822904-10-A4	н-гексан / ацетон, 2 : 1		Свободное основание типа А

822904-10-A5	CHCl ₃		Свободное основание типа А
822904-10-A6	МЭК		Свободное основание типа А
822904-10-A7	МТБЭ / ДХМ, 2 : 1	В	Свободное основание типа А
822904-10-A8	1,4-диоксан / H ₂ O, 2 : 1		Свободное основание типа А

Полимерная смесь А: Поливинилпирролидон (ПВП), поливинилового спирта (ПВС), поливинилхлорида (ПВХ), поливинилацетата (ПВА), гипромеллозы (ГПМЦ), метилцеллюлоза (МЦ) (массовое соотношение 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1).

5 Полимерная смесь В: Поликапролактон (ПКЛ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), полиметилметакрилат (ПММА), альгинат натрия (АН) и гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ) (массовое соотношение 1 : 1 : 1 : 1 : 1).

9. Эксперименты по истиранию

[0192] Эксперименты по истиранию проводили в двух условиях (сухих и с H₂O).

10 Сухие: около 20 мг свободного основания типа А вручную истирали в течение ~15 минут, и полученное твердое вещество тестировали с помощью XRPD. Влажные: около 20 мг свободного основания типа А вручную истирали с 2 каплями H₂O в течение ~15 мин, а затем полученное твердое вещество тестировали с помощью XRPD. Результаты обобщены в таблице 14, а наложение XRPD показано на ФИГ. 5Б.

15 Таблица 14. Сводные данные экспериментов по истиранию

ID эксперимента	Растворитель	Твердая форма
822904-14-A1	H/A	Свободное основание типа А
822904-14-A2	H ₂ O	Свободное основание типа А

Процедуры оценки кинетической растворимости

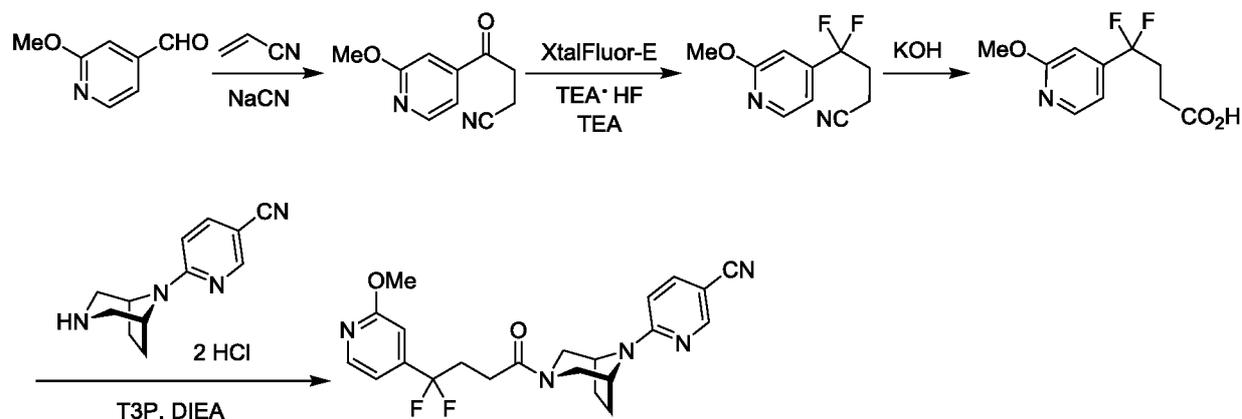
Подробные процедуры оценки кинетической растворимости приведены в таблице 15.

20 Таблица 15. Подробные процедуры оценки кинетической растворимости

Пункты	Условия
Подготовка сред	<p>SGF: Взвешивали 201,3 мг хлорида натрия (NaCl) и 103,2 мг Triton X-100 в мерную колбу объемом 100 мл. Добавляли соответствующий объем очищенной воды и подвергали воздействию ультразвука до полного растворения всех твердых веществ. Добавляли около 1,632 мл 1 М HCl и в достаточной степени очищенную воду близко к целевому объему и доводили до pH 1,81. Доводили до объема очищенной водой и тщательно перемешивали.</p> <p>FaSSIF: Растворяющий буфер FaSSIF: взвешивают 339,7 мг одноосновного фосфата натрия, 43,0 мг</p>

Пункты	Условия
	<p>гидроксида натрия и 620,7 мг хлорида натрия в мерную колбу объемом 100 мл. Добавляли соответствующий объем очищенной воды и подвергали воздействию ультразвука до полного растворения всех твердых веществ. Добавляли в достаточной степени очищенную воду близко к целевому объему и доводили до pH 6,49. Доводили до объема очищенной водой и тщательно перемешивали.</p> <p>Взвешивали 220,0 мг порошка SIF в мерную колбу объемом 100 мл. Добавляли соответствующий объем растворяющего буфера FaSSIF и подвергали воздействию ультразвука до полного растворения порошка SIF. Затем разбавляли до объема растворяющим буфером FaSSIF и в достаточной степени перемешивали. Раствор FaSSIF может храниться при 4 °C в течение 7 дней и перед использованием должен отстояться в течение 2 ч до комнатной температуры.</p> <p>FeSSIF: Растворяющий буфер FeSSIF: взвешивают 0,82 мл ледяной уксусной кислоты, 403,1 мг гидроксида натрия и 1,188 г хлорида натрия в мерную колбу объемом 100 мл. Добавляли соответствующий объем очищенной воды для растворения твердых веществ. Затем добавляли в достаточной степени очищенную воду близко к целевому объему и доводили до pH 5,01. Доводили до объема очищенной водой и тщательно перемешивали.</p> <p>Взвешивали 1120,1 мг порошка SIF в мерную колбу объемом 100 мл. Добавляли соответствующий объем растворяющего буфера FeSSIF и подвергали воздействию ультразвука до полного растворения порошка SIF. Затем разбавляли до объема растворяющим буфером FeSSIF и в достаточной степени перемешивали. Раствор FeSSIF может храниться при 4 °C в течение 7 дней и перед использованием должен отстояться в течение 2 ч до комнатной температуры.</p> <p>H₂O: Вода качества Milli-Q</p>
Процедуры	<ol style="list-style-type: none"> 1. ~20 мг исходного материала (822904-01-A) добавляли к 4 мл среды в стеклянном флаконе объемом 5 мл. 2. Выдерживали флакон при 37±1 °C в инкубаторе со скоростью 25 об/мин. Образец в течение 1 ч, 4 ч, 24 ч. После центрифугирования и фильтрации переносили фильтрат для ВЭЖХ и испытания pH. Проверили XRPD остаточных твердых веществ.

Получение 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила

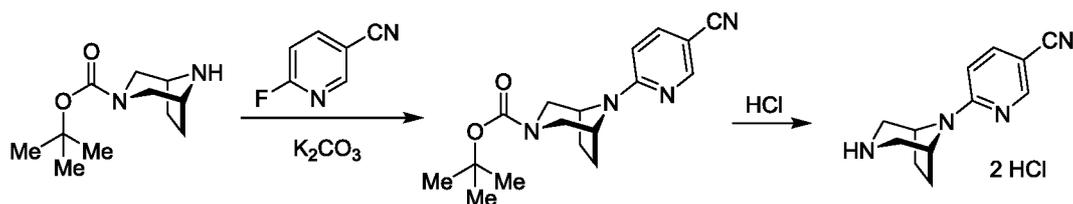


- [0193] Стадия 1. В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-метоксиизоникотинальдегид (1 экв., *PharmmaBlock, inc*) и цианид натрия (0,25 экв., *Sigma-Aldrich*) в MeCN (0,3 M). Полученную суспензию деоксигенировали посредством подповерхностной продувки азотом в течение 15 мин перед добавлением акрилонитрила (0,95 экв., 14 M раствор в MeCN, *Acros*) по каплям в течение 5 мин. Через 3,5 часа перемешивания при КТ реакционную смесь осторожно гасили ледяной уксусной кислотой (1 экв., *Sigma-Aldrich*), разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2 x). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщ. водн. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрации фильтрата в вакууме получали 4-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-оксобутаннитрил в виде твердого вещества (выход 92%).
- [0194] Стадия 2. В бутылке Nalgene®, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли в дихлорметане (0,5 M) 4-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-оксобутаннитрил (1 экв.) с предыдущей стадии. С этой целью последовательно добавляли триэтиламина тригидрофторид (5 экв., *Sigma-Aldrich*), триэтиламин (2,5 экв., *Sigma-Aldrich*) и, в завершение, XtalFluor-E® (5 экв., *Sigma-Aldrich*). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и затем осторожно добавляли в лед. Органический слой отделяли, затем промывали водой, насыщ. водн. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Очистка полученного таким образом сырого продукта методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Гекс. → EtOAc), получали 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаннитрил в виде белого твердого вещества (выход 72%).

[0195] Стадия 3. В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаннитрил (1 экв.) с предыдущей стадии и гидроксид калия (4 экв., *Alfa Aesar*) в растворе воды и этанола 9 : 1 (об./об.) (0,30 М). Полученный раствор нагревали при 80 °С в течение 12 ч. Затем реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и промывали трет-бутилметиловым эфиром. Водный слой отделяли, обрабатывали активированным углем и фильтровали через слой целита. Полученный таким образом фильтрат охлаждали до 0 °С и его рН осторожно доводили до ~2, по каплям добавляя 3 М водн. HCl. Затем указанное в заголовке соединение выделяли посредством вакуумной фильтрации, промывали водой и гексанами и высушивали в вакууме до тех пор, пока масса не становилась постоянной (выход 80%).

[0196] Стадия 4. В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутановую кислоту (1 экв.) с предыдущей стадии и 6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил бис-гидрохлорид (1,05 экв., см. ниже) в ТГФ (0,43 М). Затем полученную реакционную смесь охлаждали до 0 °С до добавления по каплям DIEA (5 экв., *Sigma-Aldrich*) в течение 30 минут. Через 30 минут перемешивания между 0 °С и 10 °С пропилфосфоновый ангидрид (1,5 экв., 50% масс. раствора в EtOAc, *Sigma-Aldrich*) по каплям добавляли к реакционной смеси в течение 30 минут. Полученный желтый раствор оставляли перемешиваться при КТ в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду и органический слой отделяли. Водный слой снова экстрагировали с помощью *трет*-бутилметилового эфира. Органические экстракты объединяли и обрабатывали активированным углеродом. После 12 ч энергичного перемешивания при КТ черную суспензию фильтровали через слой целита. Полученный таким образом фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток поглощали теплым изопропанолом. После 12 ч энергичного перемешивания при КТ требуемый продукт кристаллизовали в виде белого твердого вещества. Это твердое вещество выделяли посредством вакуумной фильтрации, промывали холодным изопропанолом и сушили в условиях вакуума до постоянной массы (выход 80%). ЖХМС: $m/z = 428,1$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): $\delta = 8,50$ (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J = 5,0, 1,0$ Гц, 1H), 3,93 (с, 1H), 6,91 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,69 (уш. с, 2H), 4,06 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,62 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 3,22 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,73 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,61 ~2,51 (м, 1H), 2,49 ~2,37 (м, 2H), 2,36 ~2,28 (м, 1H), 1,94 ~1,83 (м, 2H), 1,81 ~1,77 (м, 1H), 1,61 ~1,53 (м, 1H).

[0197] Получение 6-(3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил бис-гидрохлорида



- [0198] Стадия 1. В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой и конденсатором с обратным холодильником, растворяли *tert*-бутил -3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 экв., *PharmaBlock, Inc.*) и 5-циано-2-фторпиридина (1,2 экв., *Combi-Blocks*) в ацетонитриле (0,45 М). Затем к этому добавляли карбонат калия (2 экв., *Sigma-Aldrich*) одной быстрой частью и полученную суспензию перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч.
- Затем реакционную суспензию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Нерастворимое вещество дополнительно промывали ацетонитрилом и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и дополнительно промывали водой (2 x) и солевым раствором. Объединенные водные промывки обратно экстрагировали EtOAc (2 x).
- Затем экстракты EtOAc объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное масло, которое затвердевает при отстаивании, поглощали в теплом EtOAc и затем добавляли равный объем гексанов. После охлаждения до КТ наблюдали медленное осаждение белого кристаллического твердого вещества. Данную твердую примесь удаляли посредством фильтрации и отбрасывания.
- Затем фильтрат концентрировали в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Гекс. → 1 : 1 (об./об.) гекс. : EtOAc) с получением *tert*-бутил 8-(5-цианопиридин-2-ил)-3,8-дизабицикло [3.2.1]октан-3-карбоксилата в виде белого, кристаллического твердого вещества (выход 94%).
- [0199] Стадия 2. В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли в дихлорметане (0,42 М) *tert*-бутил-8-(5-цианопиридин-2-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 экв.) с предыдущей стадии. Затем к этому добавляли при 0 °С HCl (4 экв., 4 М раствор в диоксане, *Sigma-Aldrich*) тремя частями в течение периода 30 мин. Полученную суспензию перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и затем давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли *tert*-бутилметилловый эфир и полученную

густую суспензию энергично перемешивали при КТ в течение 1 ч. Наконец, суспензию фильтровали, дополнительно промывали *трет*-бутилметиловым эфиром и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества (выход 96%).

5 **Биологические оценки**

Функциональный анализ активности ацетилхолинового мускаринового рецептора *in vitro*

- [0200] Клетки СН-К1, стабильно экспрессирующие человеческий рецептор M₁ с помощью экворина (*Perkin Elmer*) выращивали в среде F12 (*Gibco*), содержащий 10% FBS (*ATCC*), 0,4 мг/мл генетицина (*Sigma-Aldrich*) и 0,25 мг/мл зеоцина (*Invitrogen*). Клетки выращивали в соответствии с протоколом производителя. Для тестирования соединения клетки выращивали до конfluence и осторожно отделяли с помощью аккутазы (*Sigma-Aldrich*) с последующим центрифугированием в течение 5 мин при 150 x g. Затем клетки повторно суспендировали в буфере для анализа (т. е. DMEM/F-12
- 15 NEPERES без фенолового красного (*Invitrogen*) с 0,1% BSA (*Sigma-Aldrich*)) при плотности 5×10^6 клеток/мл. В стерильных условиях 5 мкМ коэлентеразин (*Invitrogen*) добавляли к клеткам, смешивали, затем инкубировали при комнатной температуре, в защищенных от света условиях при осторожном перемешивании в течение 4 ч.
- [0201] Планшеты для первичных соединений готовили в 100% ДМСО в
- 20 непрозрачных 96-луночных планшетах (*VWR*) и последовательно разбавляли с шагом полулогарифмического приращения. Планшеты для вторичных соединений готовили в концентрации 3 x в буфере для анализа. Соединение (6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил) добавляли в белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном для культивирования
- 25 тканей (*Fisher Scientific*). Затем добавляли коэлентеразин-нагруженные клетки при 5×10^5 клеток/лунка.
- [0202] Соединение и клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин в темноте. Добавляли ацетилхолин в концентрации EC₈₀ и измеряли поток кальция с помощью FlexStation 3 (*Molecular Devices*). Сигмовидные кривые доза-ответ получали
- 30 путем измерения люминесценции в течение 40 секунд и расчета площади под кривой. Кривые доза-ответ и значения IC₅₀ генерировали с использованием Prism (*GraphPad*). Соединение тестировали в конечном диапазоне концентрации от 100 пМ до 10 мкМ в 0,1% ДМСО.

[0203] Клетки СН-К1, стабильно экспрессирующие человеческие рецепторы M_2 , M_3 и M_4 , соответственно, с экворином (*Perkin Elmer*) использовали для оценки способности исследуемого соединения дозозависимо изменять EC_{80} ответ ацетилхолина. IC_{50} соединения рассчитывали по кривой зависимости ответа от дозы.

5 **[0204]** Результаты (IC_{50}) для рецепторов M_1 , M_2 , M_3 и M_4 для соединения показаны в таблице 16.

Таблица 16

	$M_1 IC_{50}$	$M_2 IC_{50}$	$M_3 IC_{50}$	$M_4 IC_{50}$
Соединение	A	D	C	C

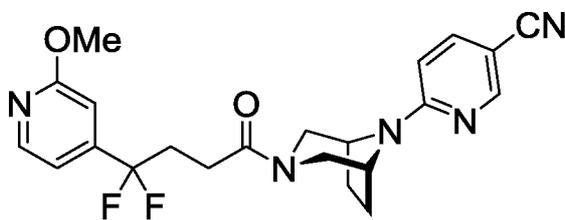
10 A = IC_{50} менее 10 нМ; B = IC_{50} менее 100 нМ, но больше или равно 10 нМ; C = IC_{50} менее 1 μ М (1000 нМ), но больше или равно 100 нМ; D = IC_{50} менее 10 μ М (10 000 нМ), но больше или равно 1 μ М (1000 нМ); E = IC_{50} более 1 μ М (1000 нМ)

15 **[0205]** Хотя вышеизложенное описано достаточно детально с использованием иллюстраций и примеров для четкости и понятности, специалистам в данной области будет понятно, что возможно внесение многочисленных и разнообразных модификаций без отклонения от сущности настоящего описания. Следовательно, необходимо четко понимать, что формы, описанные в настоящем документе, являются лишь иллюстративными, и предполагается, что они не должны ограничивать объем настоящего описания, а скорее охватывать все модификации и альтернативные варианты в рамках истинного объема и сущности изобретения.

20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическое соединение, имеющее формулу:



5 характеризующееся порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$ и $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

2. Кристаллическое соединение по п. 1, которое характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, при $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$ и $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

3. Кристаллическое соединение по п. 1, которое характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

4. Кристаллическое соединение по п. 1, которое характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками при $6,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $13,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $16,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,4 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $18,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $21,2 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $24,1 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,3 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $26,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,0 \pm 0,15^\circ 2\theta$, $27,8 \pm 0,15^\circ 2\theta$, и $30,6 \pm 0,15^\circ 2\theta$.

25 5. Кристаллическое соединение по п. 1, которое дополнительно характеризуется наличием начала эндотермы дифференциальной сканирующей калориметрии при около 117°C .

6. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение по п. 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.
7. Способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического соединения по п. 1.
8. Способ по п. 7, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.
9. Способ по п. 8, в котором один или более иммуномодулирующих агентов выбирают из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон; финголимод или FTY720 или другой функциональный модулятор S1P1; диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаб; антитело против CD52 или алектумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы или терифлуномид.
10. Способ лечения демиелинизирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического соединения по п. 1.
11. Способ по п. 10, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.
12. Способ по п. 11, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз.
13. Способ по п. 10, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

14. Способ по п. 10, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

5 15. Способ по п. 14, в котором один или более иммуномодулирующих агентов выбирают из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон; финголимод или FTY720 или другой функциональный модулятор S1P1; диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-
10 субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаб; антитело против CD52 или алектумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы или терифлуномид.

15 16. Способ лечения нейрогенной артропатии, необязательно периферической нейропатии, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллического соединения по п. 1.

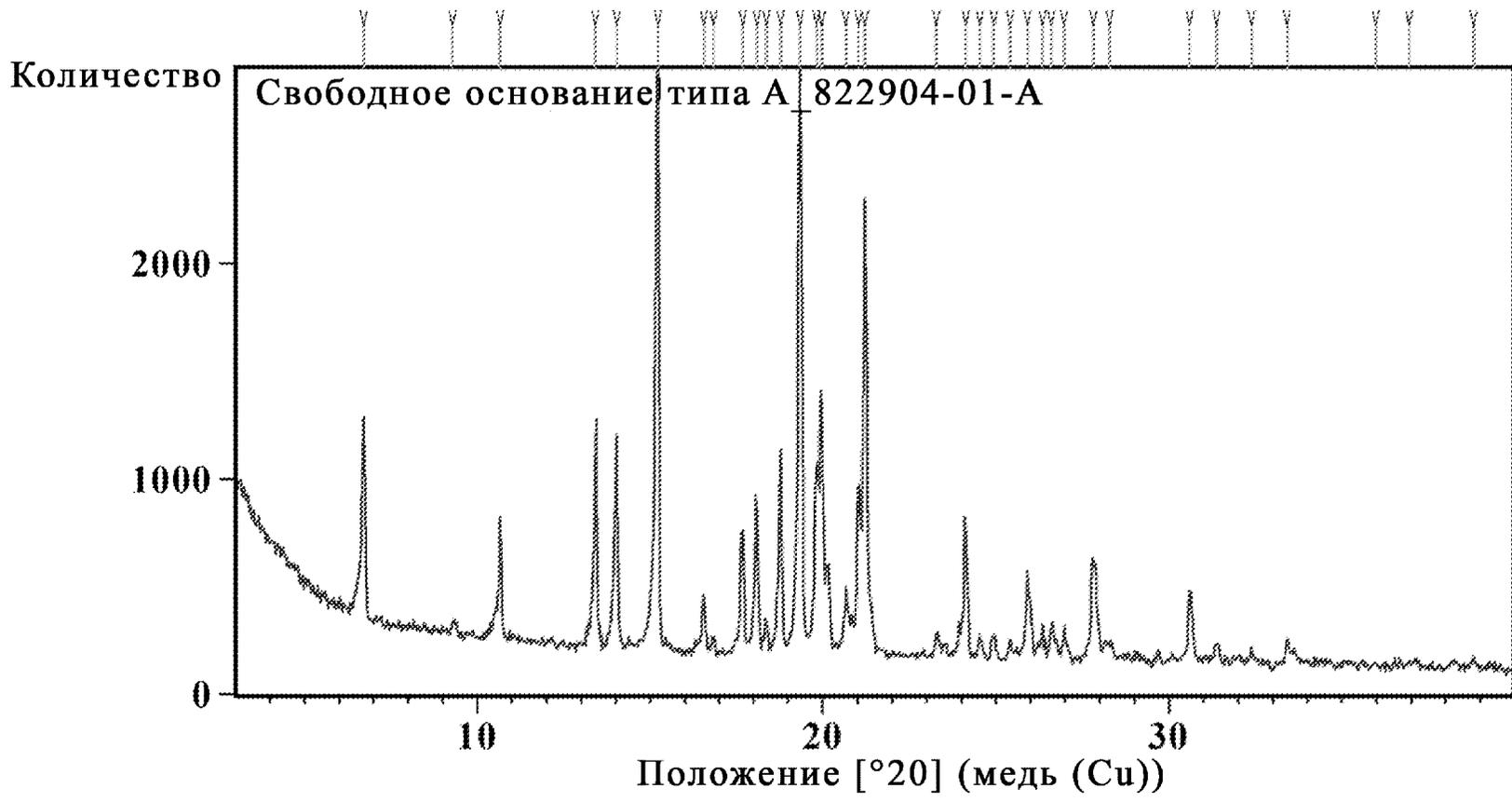
17. Способ по п. 16, в котором нейрогенная артропатия представляет собой
20 диабетическую нейропатию.

18. Способ по п. 16, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

25 19. Способ по п. 18, в котором один или более иммуномодулирующих агентов выбирают из следующего: молекула IFN- β 1; кортикостероид; полимер глутаминовой кислоты, лизин, аланин и тирозин или глатирамер; антитело или его фрагмент против альфа-4 интегрина или натализумаб; молекула антрацендиона или митоксантрон; финголимод или FTY720 или другой функциональный модулятор S1P1; диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2; антитело к альфа-
30 субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаб; антитело против CD52 или алектумаб; антитело против CD20 или окрелизумаб; и ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы или терифлуномид.

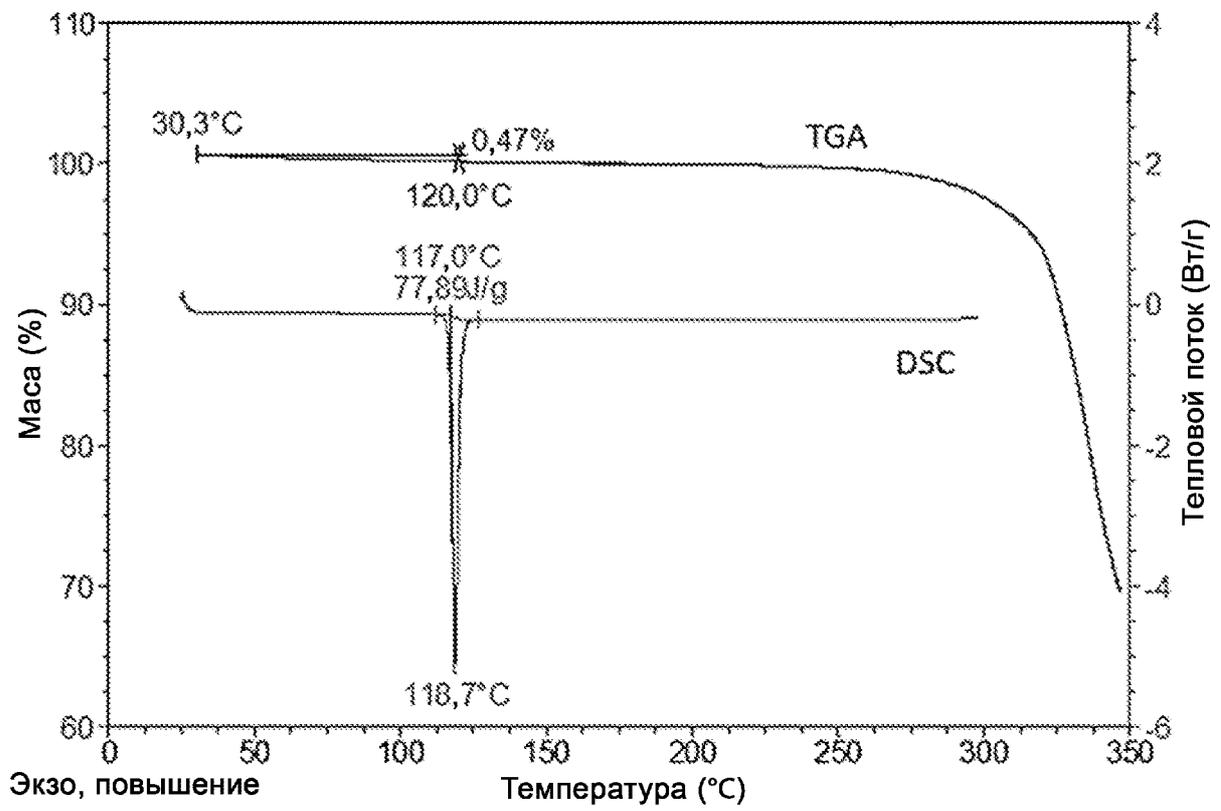
20. Способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M_1 у субъекта, включающий введение субъекту кристаллического соединения по п. 1.

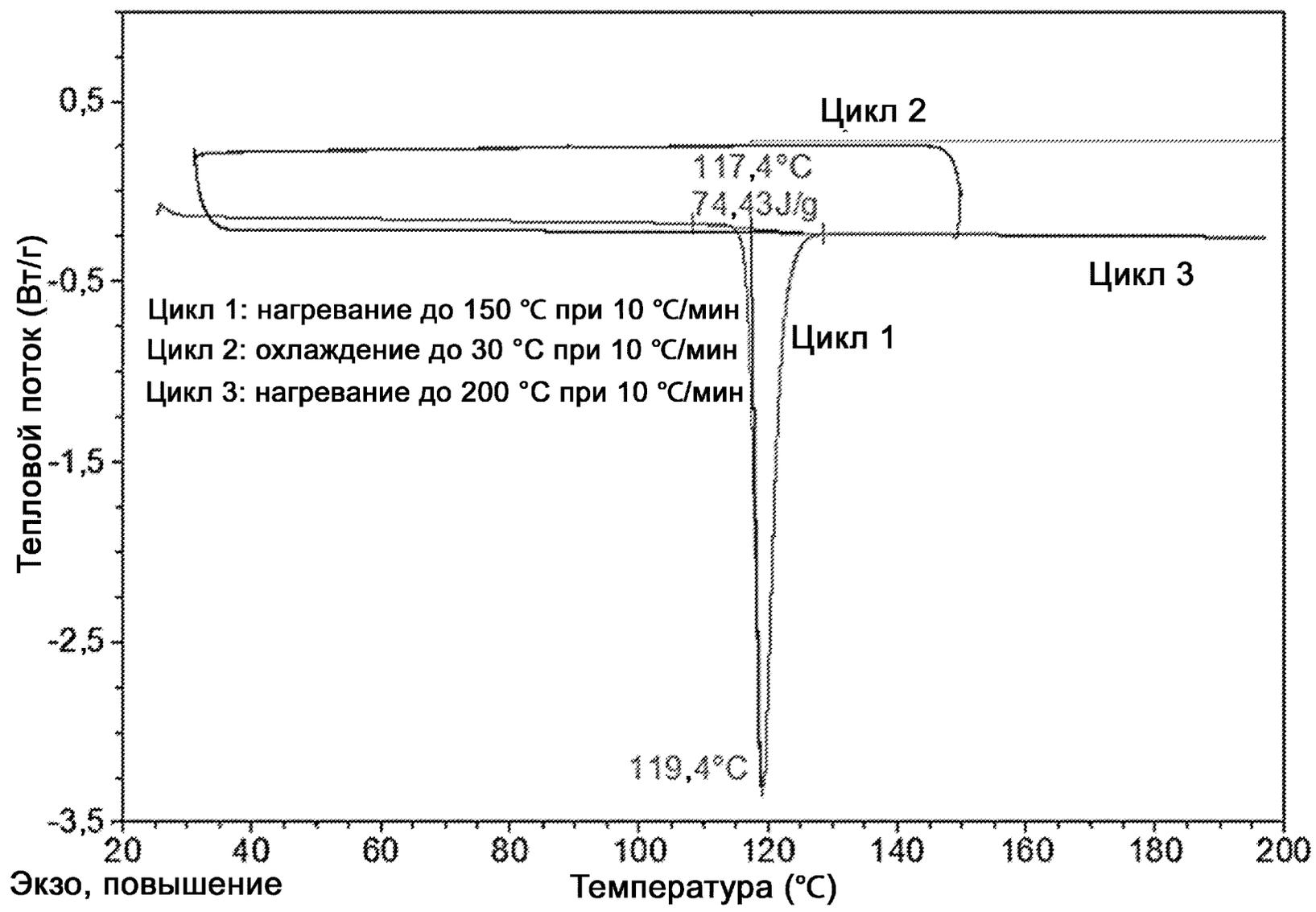
21. Способ по п. 20, в котором указанное соединение действует как селективный антагонист M_1 .



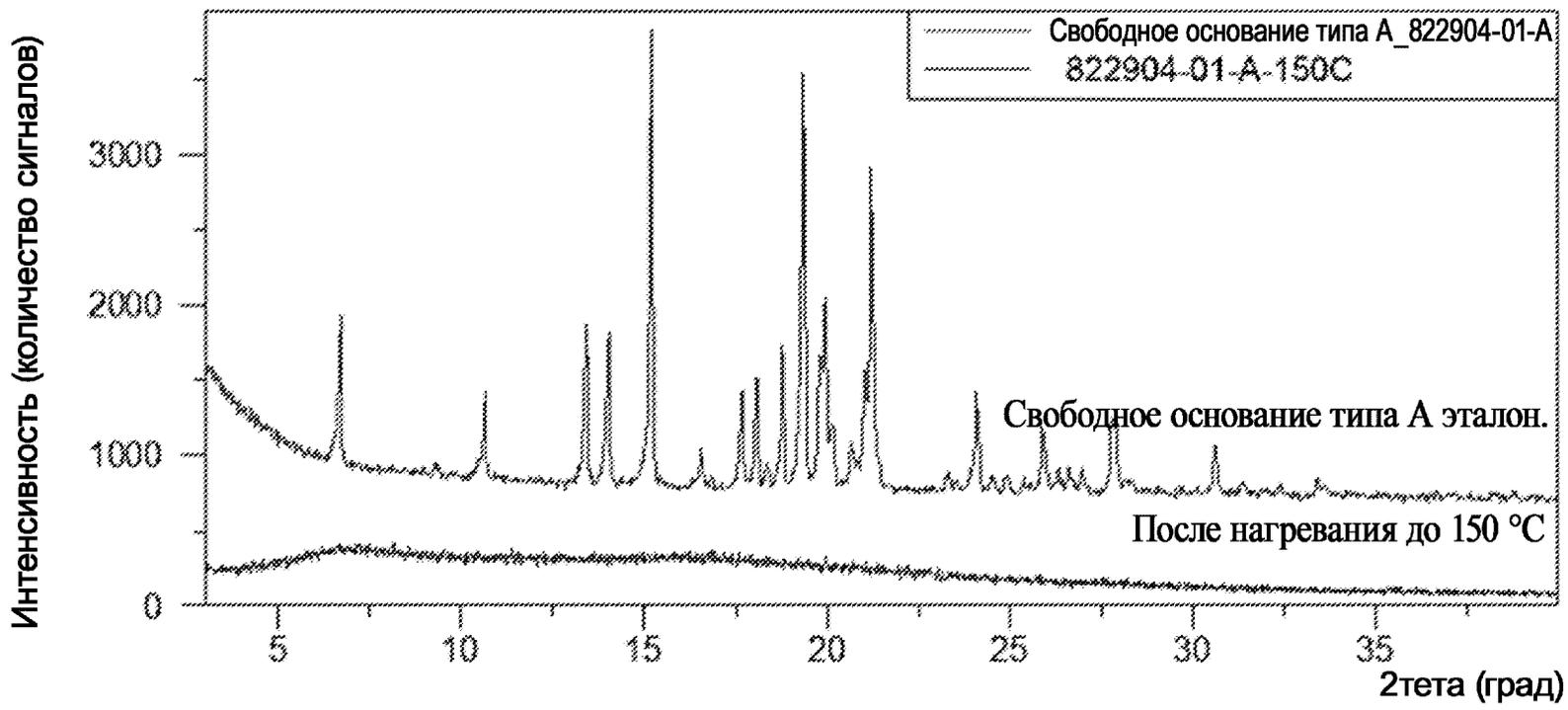
ФИГ. 1

ФИГ. 2А

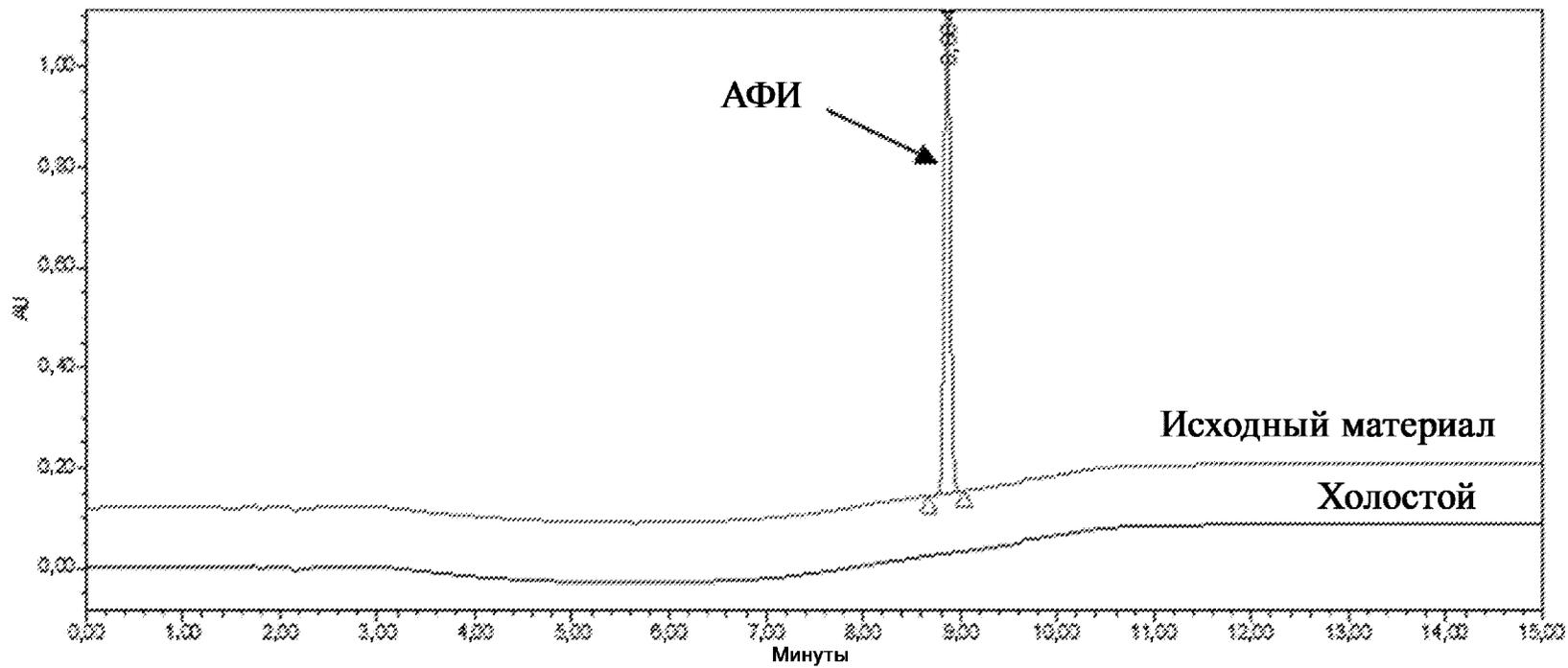




ФИГ. 2Б



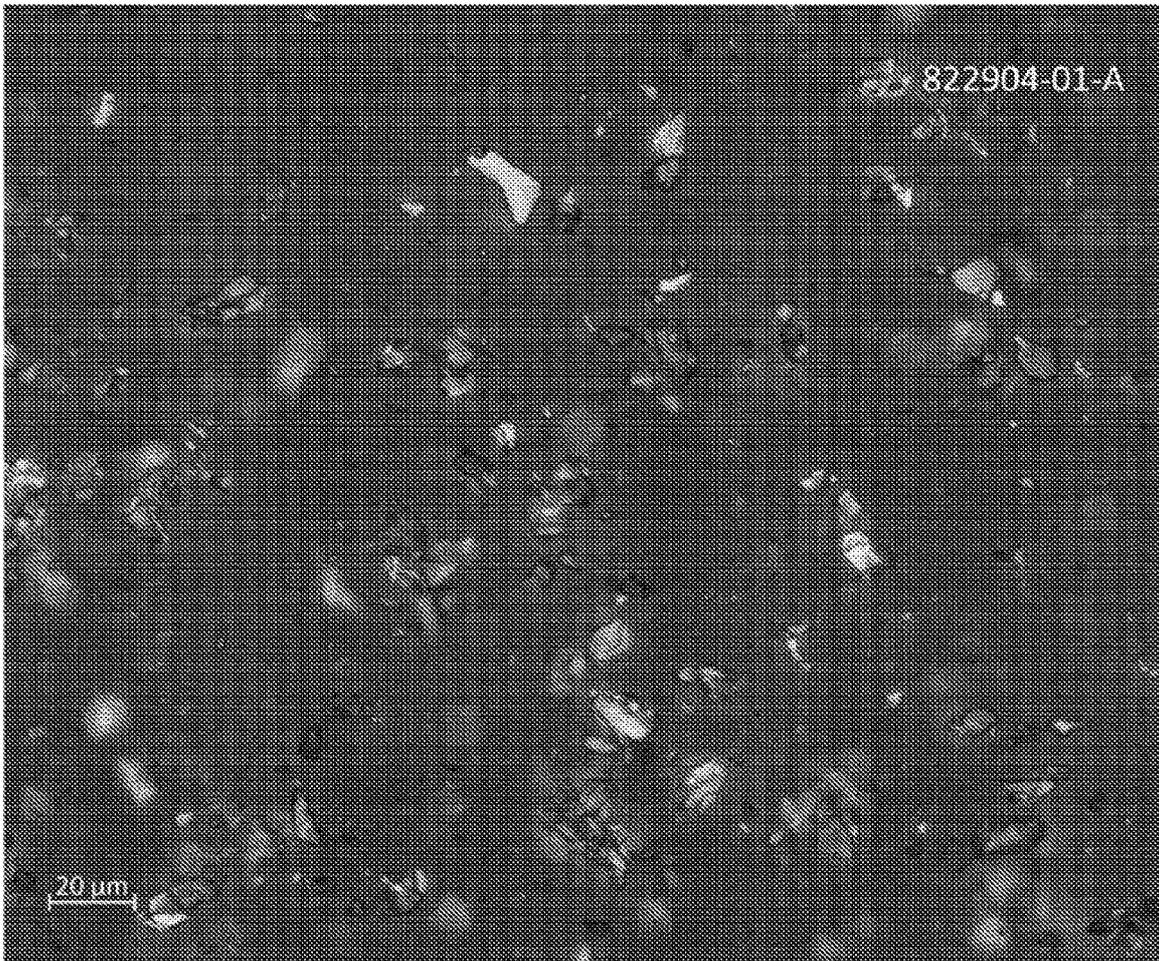
ФИГ. 2В



----- Название образца: 822904-01-A Описание канала DAD: Сигнал А. 210,0 нм/Вw:4,0 нм
----- Название образца: BLK-ACN/H2O 1:1 Описание канала: DAD: Сигнал А. 210,0 нм/Вw: 4.0nm

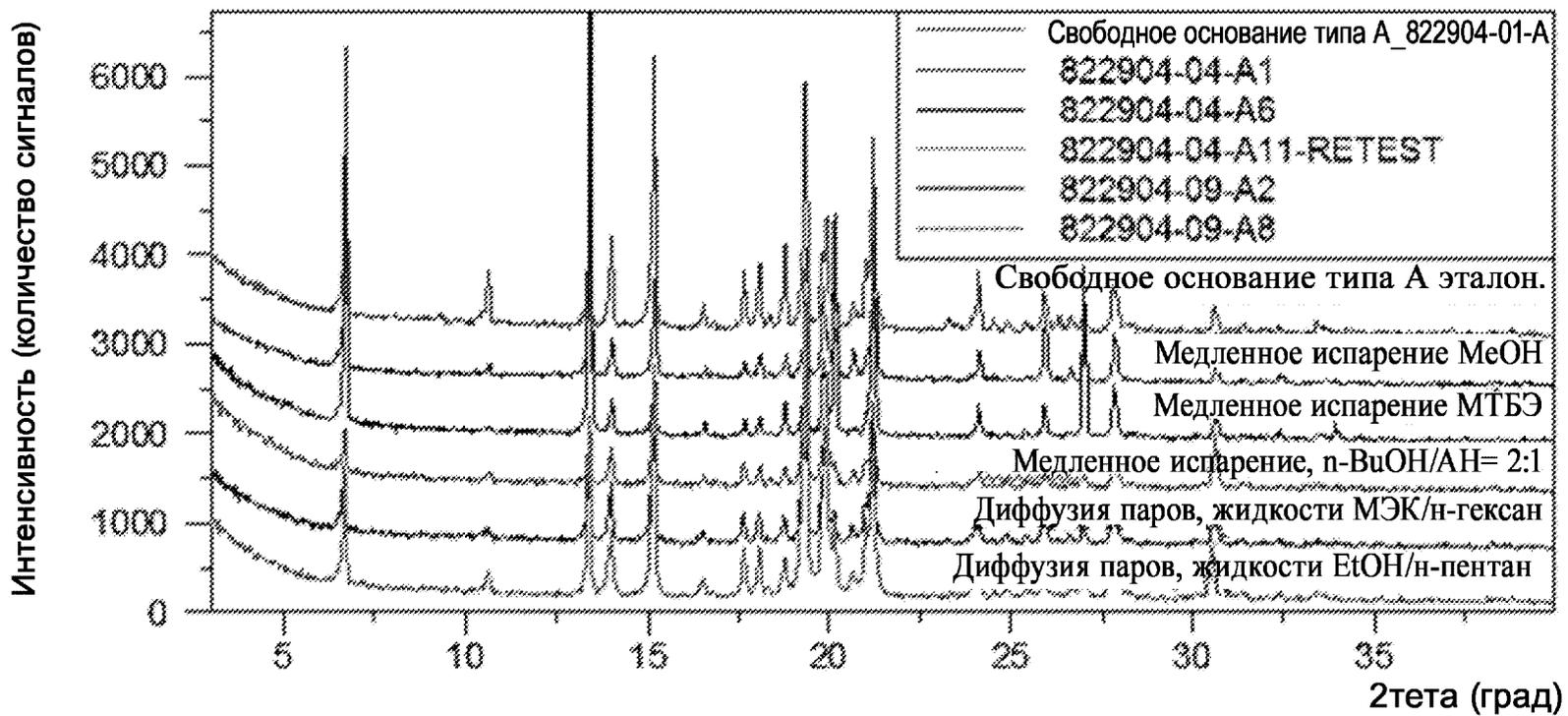
ФИГ. 2Г

ФИГ. 2Д



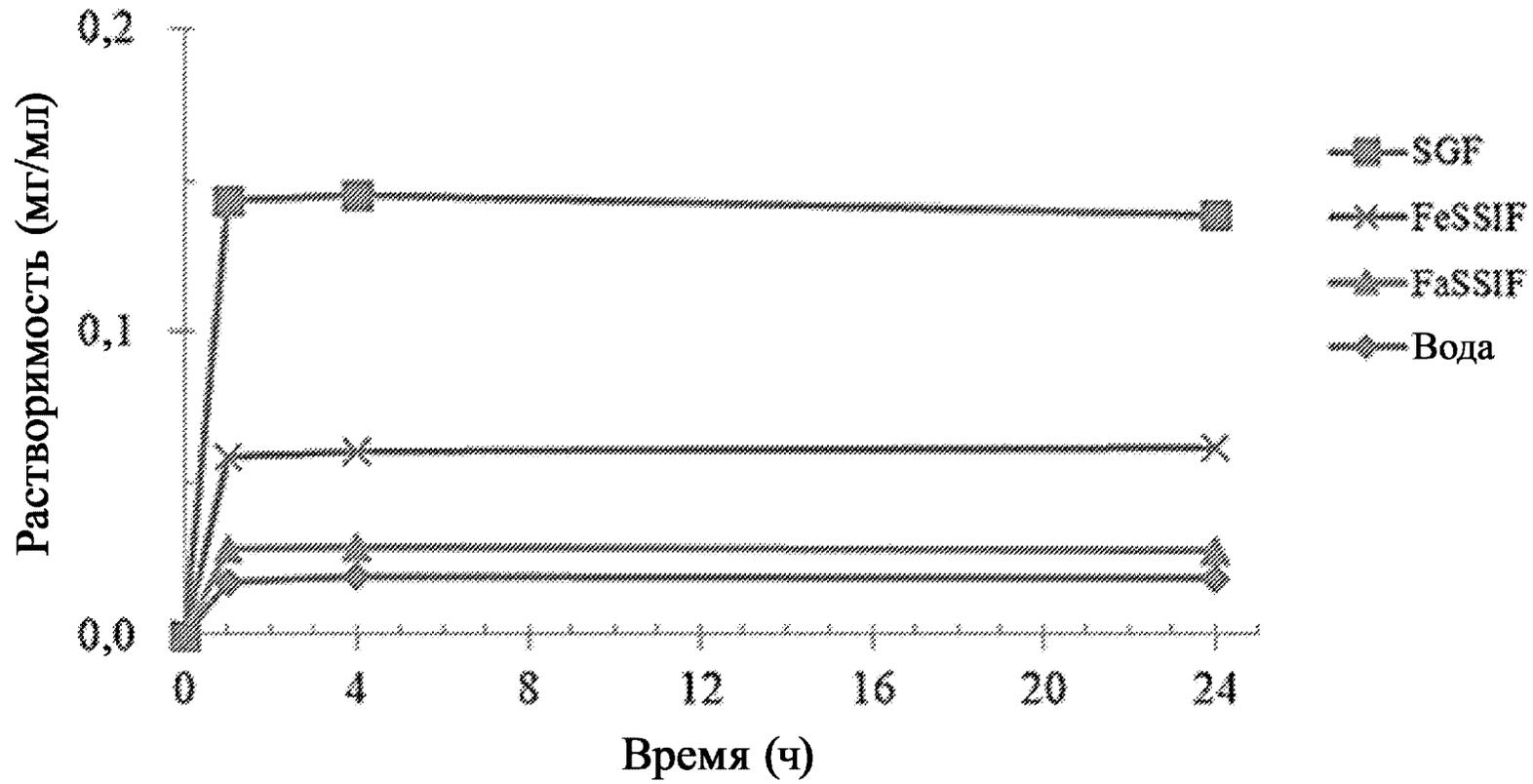


ФИГ. 3А

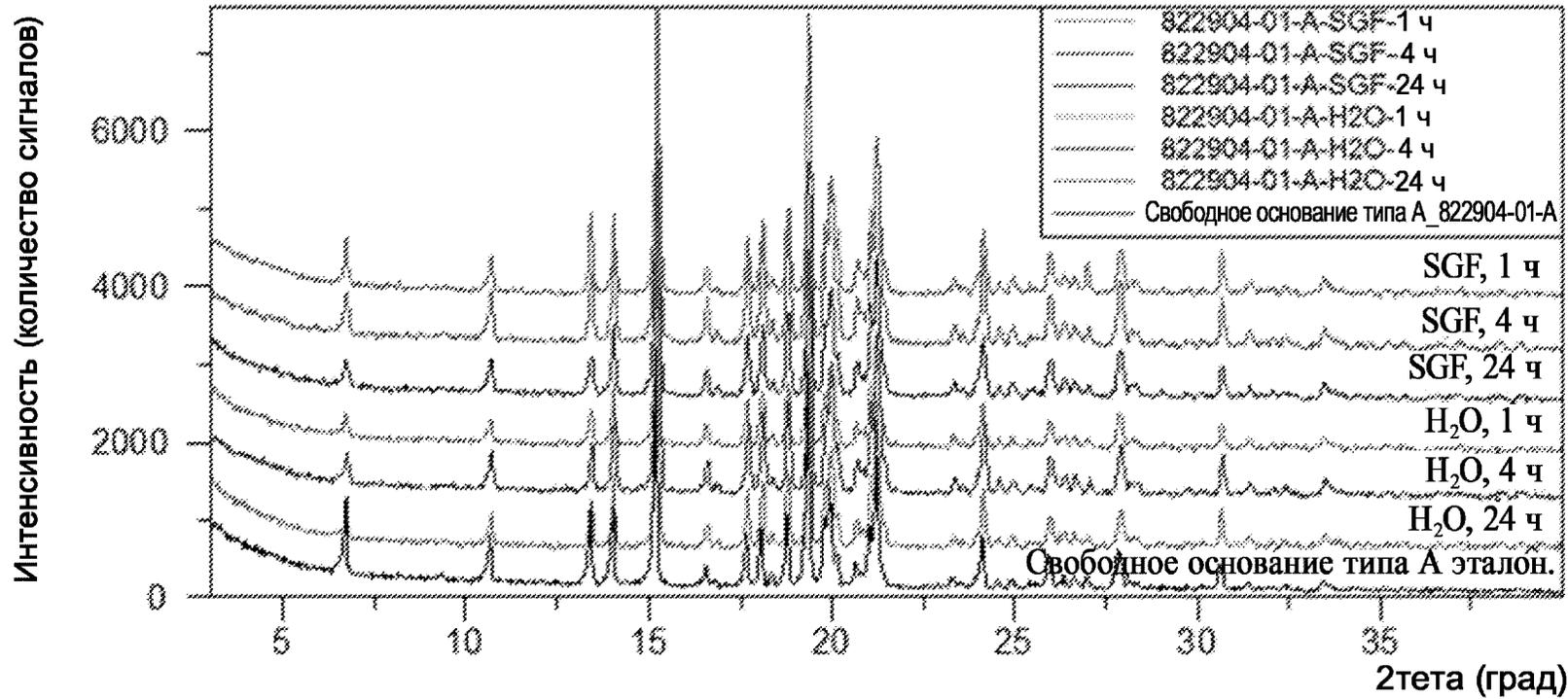


ФИГ. 3Б

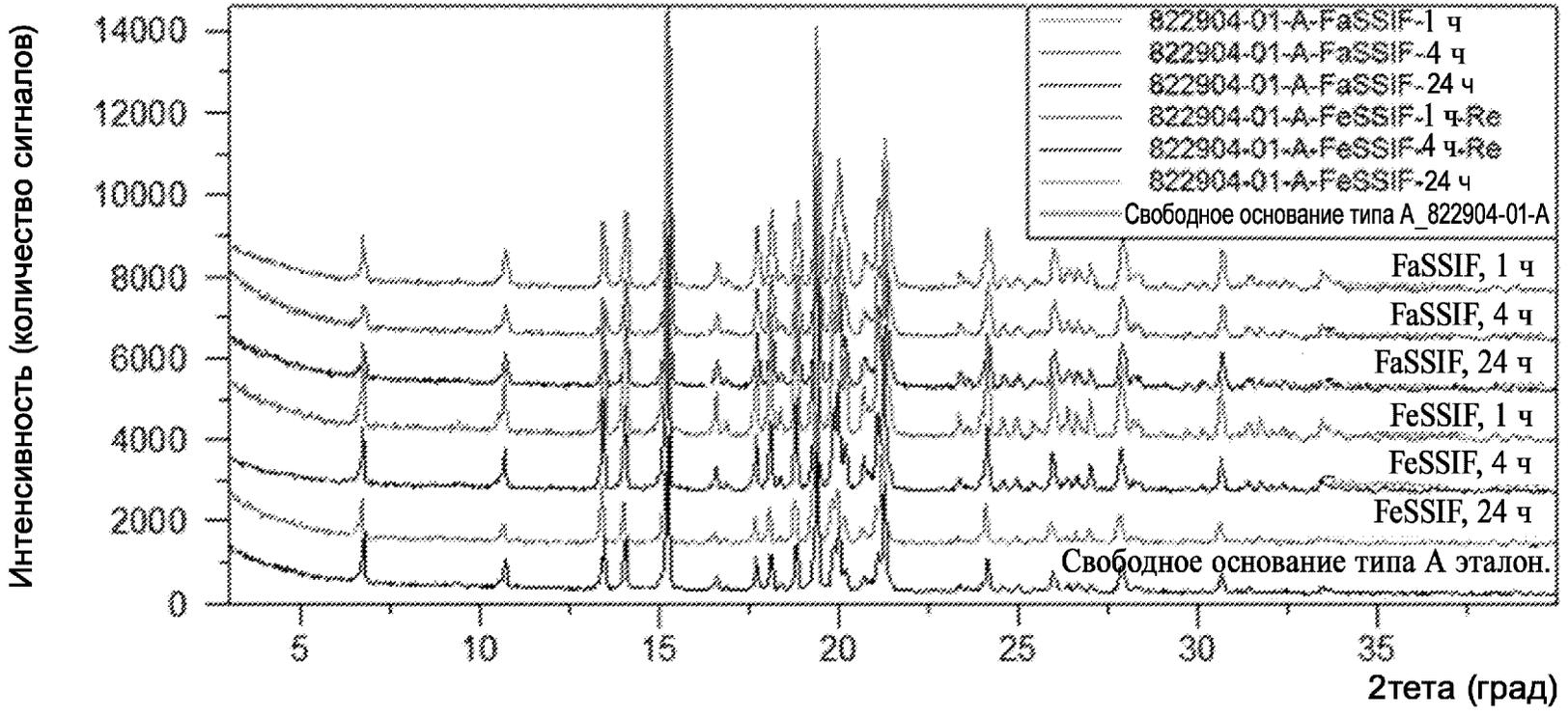
Кинетическая растворимость при 37 °С



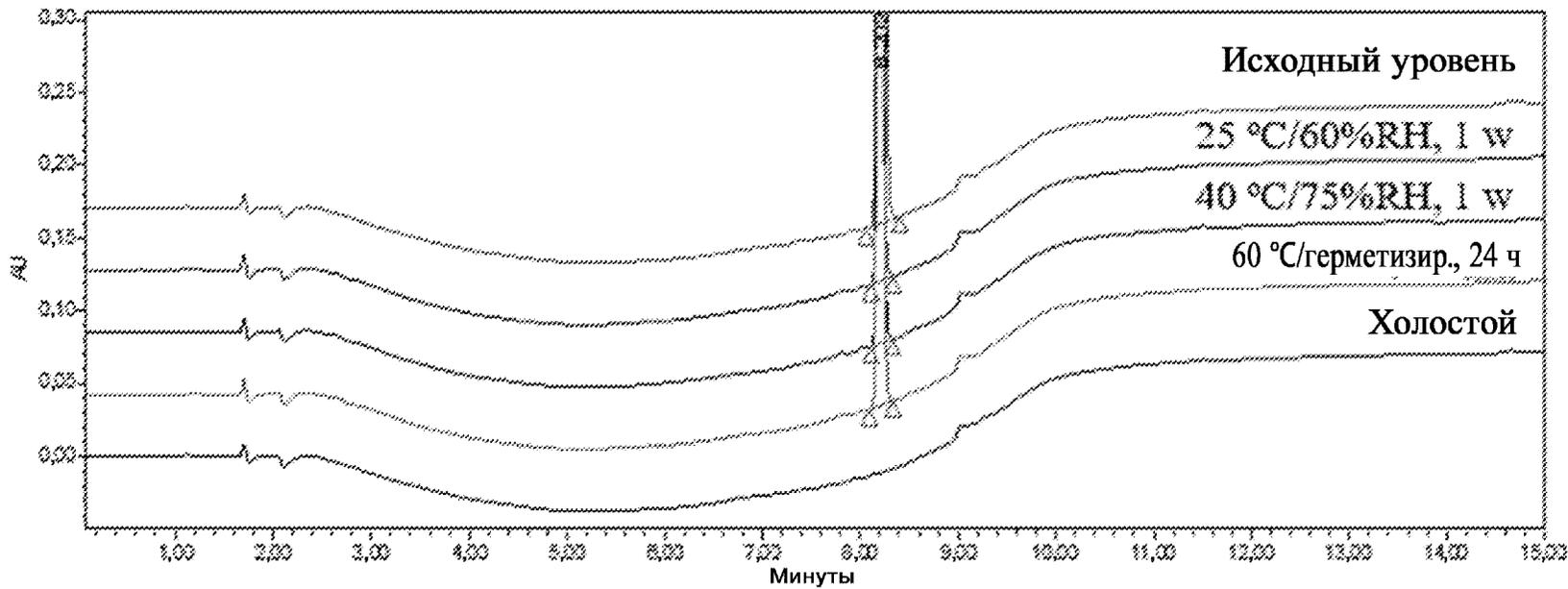
ФИГ. 4А



ФИГ. 4Б

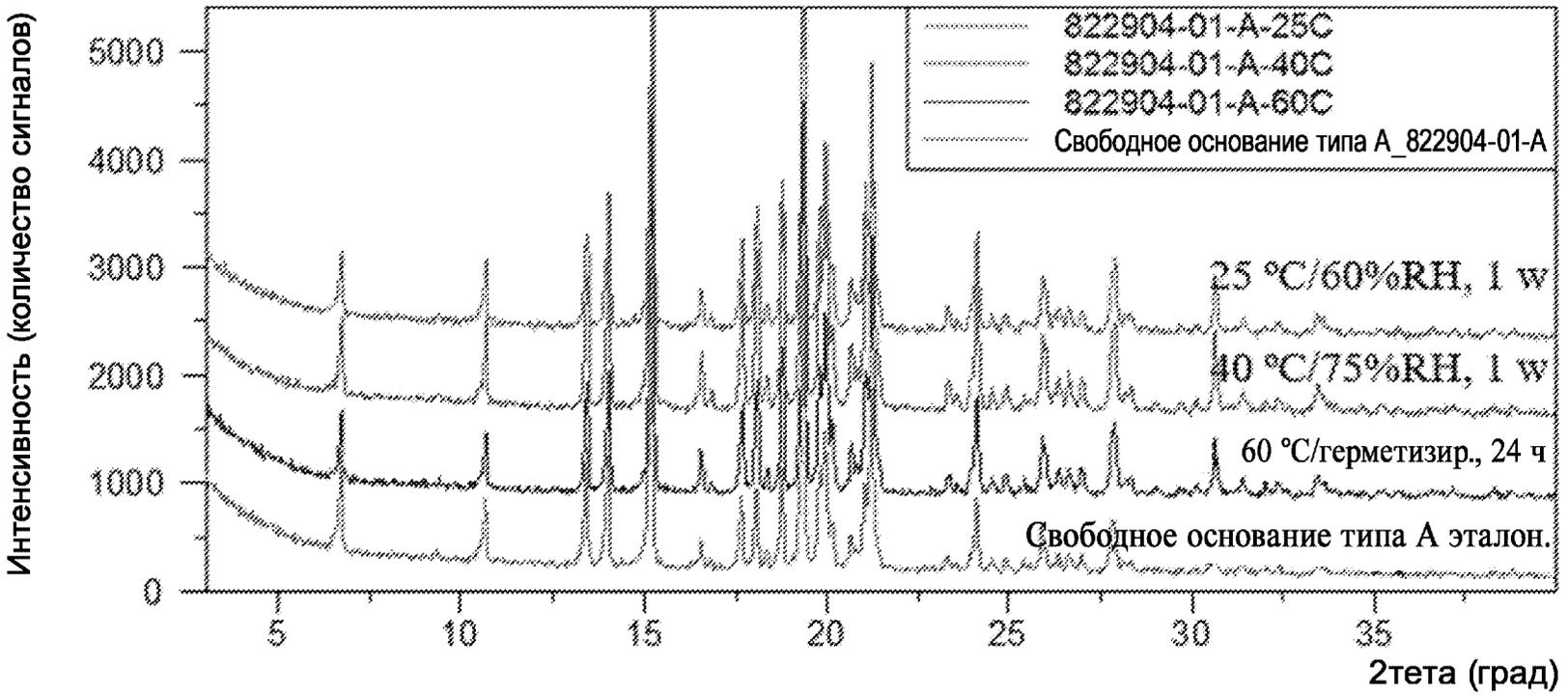


ФИГ. 4В



ФИГ. 4Г

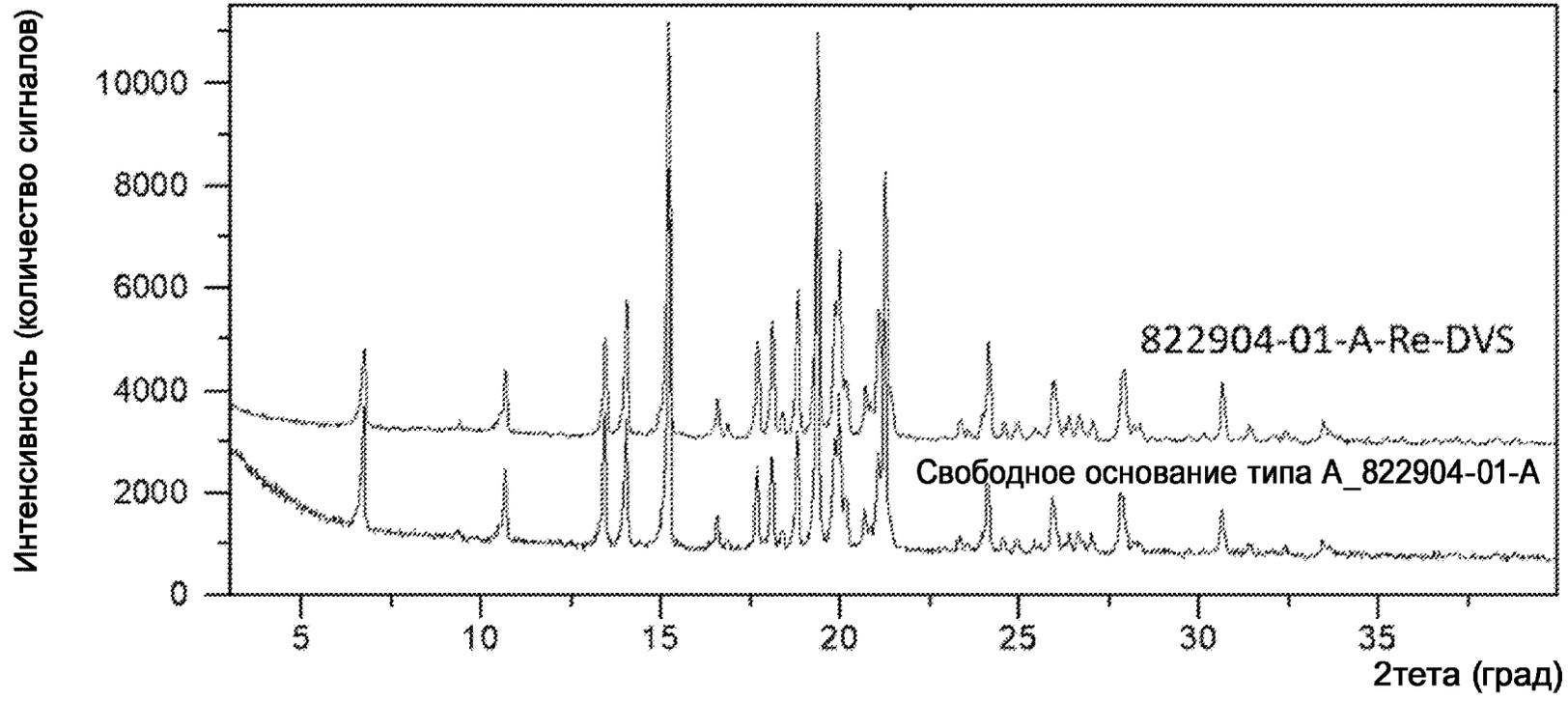
- Название образца: 822904-01-A-60C Описание канала: DA D: Сигнал A, 210нм/Bw: 4nm
- Название образца: 822904-01-A-40C Описание канала: DA D: Сигнал A, 210нм/Bw: 4nm
- Название образца: 822904-01-A-20C Описание канала: DA D: Сигнал A, 210нм/Bw: 4nm
- Название образца: 822904-01-A Описание канала: DA D: Сигнал A, 210нм/Bw: 4nm
- Название образца: BUC-ACN : H2O Описание канала: DAD: Сигнал A, 210нм/Bw: 4nm



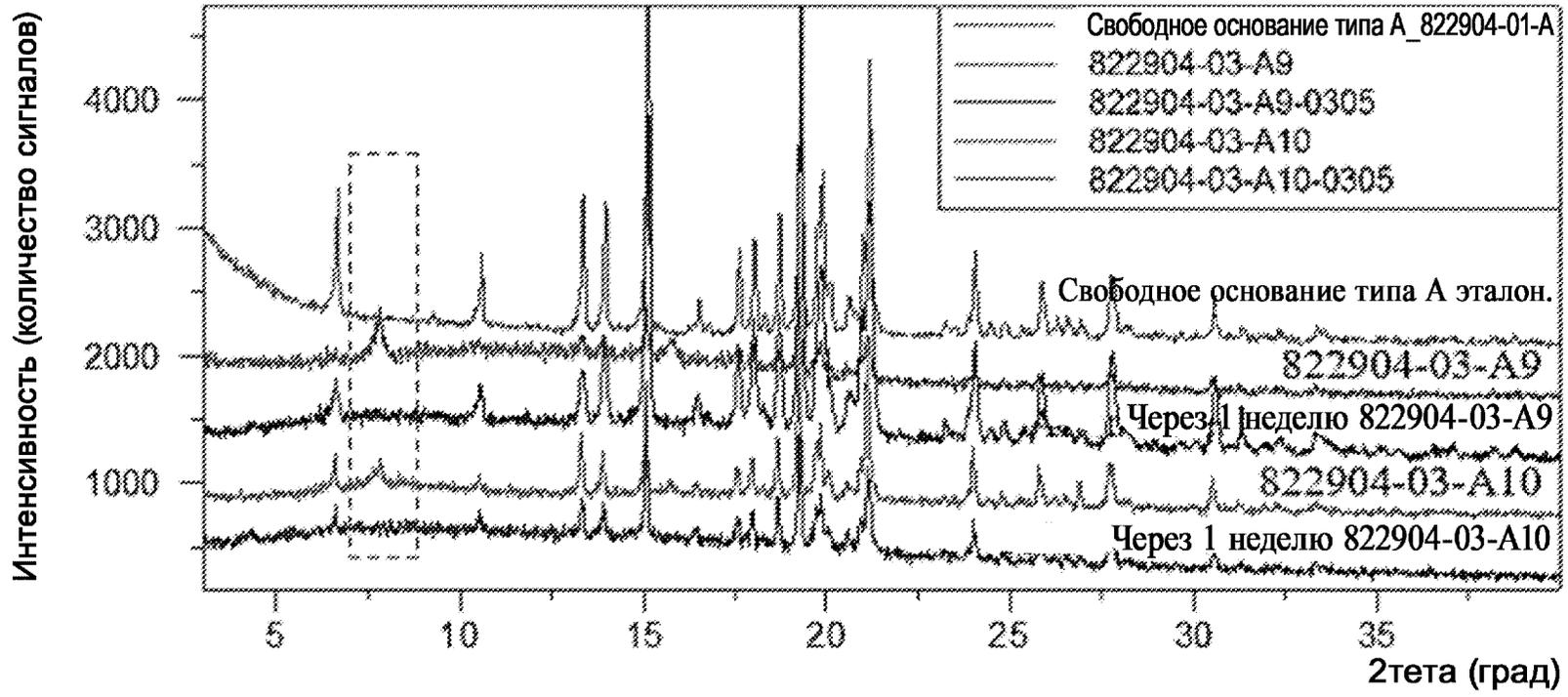
ФИГ. 4Д

ФИГ. 4Е

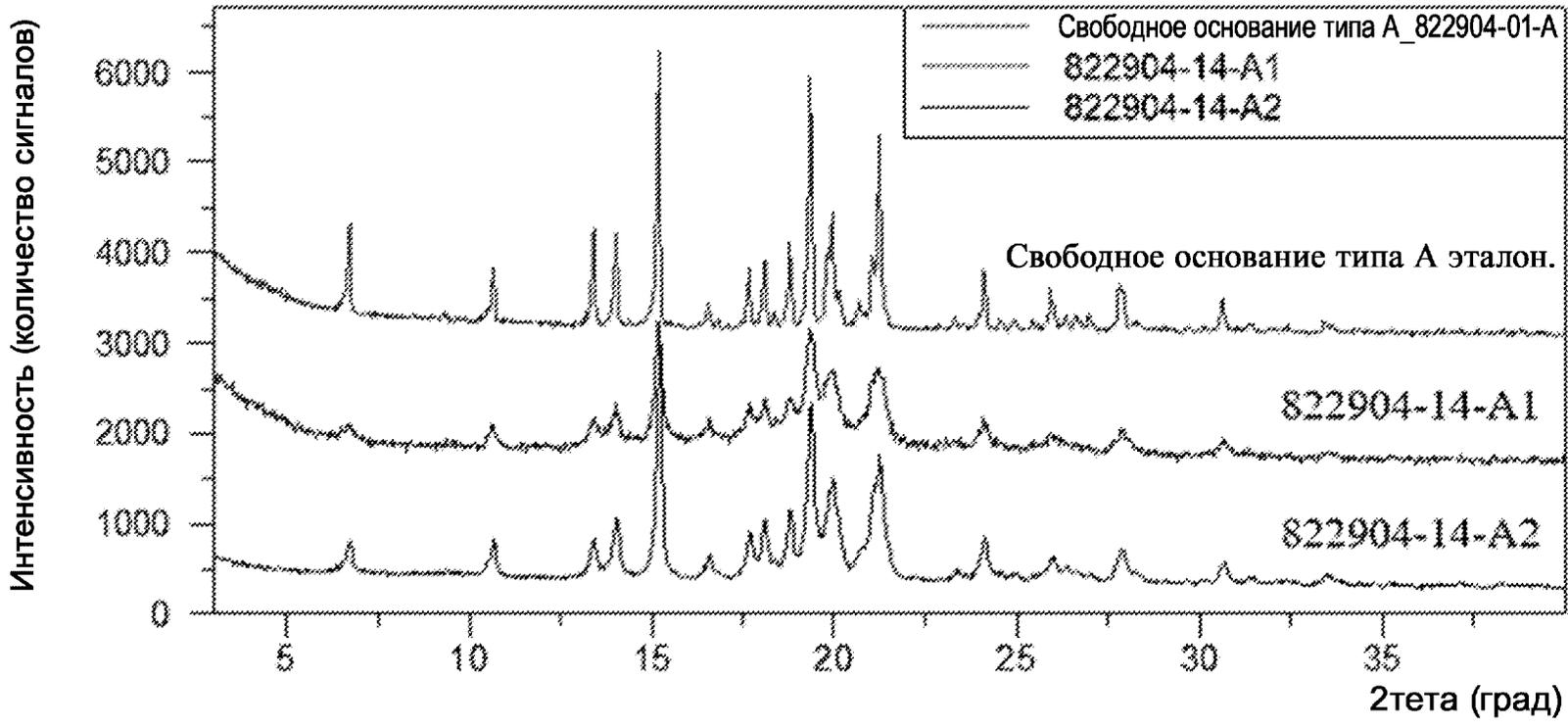




ФИГ. 4Ж



ФИГ. 5А



ФИГ. 5Б