

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047734**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.09.02**

(21) Номер заявки  
**202091945**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.02.15**

(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

**(54) СОЛИ, КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**(31) **62/710,416**(32) **2018.02.16**(33) **US**(43) **2021.01.18**(86) **PCT/US2019/018265**(87) **WO 2019/161238 2019.08.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**СУНОВИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Бауер Андреа, Бхогл Нандкумар  
Нивритти, Чэнь Сяося, Джамзад  
Шахла, Прытко Роберт Джозеф,  
Сарантеас Костас, Уилкинсон  
Харольд Скотт, Чжан Хайтао (US)**

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

(56) **WO-A2-2011069063**

CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC:  
"Crystalline Polymorphism of Organic Compounds",  
TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN  
CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN,  
DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages  
163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 abstract  
Passage bridging p165-166 Chapter 3.1

FUJIMA YOSHITO ET AL. "Synthesis  
of (S)-3-(N-Methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol:  
Revisiting Eli Lilly's Resolution-Racemization-  
Recycle Synthesis of Duloxetine for Its Robust  
Processes", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND  
DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 10, no.  
5, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 905-913,  
XP002447767, Scheme 1; page 906

(57) Представлены соли (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин и их разные кристаллические формы и композиции, лекарственные средства, их фармацевтически приемлемые составы и способы их получения. Кроме того, представлены соединения, содержащие определенное распределение частиц по размерам кристаллического (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина HCl, и способы получения и модулирования распределения частиц по размерам.

**B1****047734****047734 B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

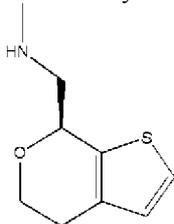
По данной заявке испрашен приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/710,416, поданной 16 февраля 2018, содержание которой включено сюда в качестве ссылки полностью.

### Область техники

Здесь представлены соли (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и его полиморфные формы, содержащие их составы, способы их получения и способы их применения для лечения различных заболеваний и расстройств. Здесь представлены фармацевтические композиции, содержащие гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и его полиморфные формы, способы получения композиций и способы их применения для лечения разных заболеваний и расстройств.

### Уровень техники

(S)-(4,5-Дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин описан в патенте США № 8,710,245 (патент '245). Он имеет следующую химическую структуру:



Применение (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в лечении, профилактике или управлении аффективными расстройствами и другими разными расстройствами ЦНС также описано в патенте '245.

Лекарственные вещества чаще всего вводят перорально в виде твердых дозированных форм, таких как таблетки и капсулы. Таблетки остаются популярными как дозированная форма из-за преимуществ, предоставляемых как производителю (например, простота и экономичность приготовления, стабильность и удобство в упаковке, транспортировке и дозировании), так и субъекту (например, точность дозировки, компактность, портативность, мягкость вкуса и простота применения). Для приготовления таблеток почти всегда требуется, чтобы активный фармацевтический ингредиент (АФИ) был твердым. При производстве твердых АФИ необходимо получать продукты с воспроизводимыми свойствами, включая химическую чистоту и состав. Для кристаллических твердых АФИ, которые проявляют полиморфизм, важно получить желаемый полиморф, чтобы гарантировать биодоступность и стабильность лекарственного вещества. Помимо соображений полиморфизма, производство таблеток часто зависит от размера и морфологии кристалла. Хотя целью многих операций кристаллизации является получение кристаллов, достаточно больших, чтобы их можно было легко изолировать на стандартном фильтровальном оборудовании, часто желательны частицы меньшего размера, чтобы повысить скорость растворения, улучшить биодоступность и облегчить формирование таблеток. Надежный, воспроизводимый способ получения стабильных при хранении, легко биодоступных фармацевтических дозированных форм для (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина был бы очень желательным.

### Сущность изобретения

В данном описании представлены соли (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, составы или композиции, содержащие эти формы, способ получения соединения, солей, составов или композиций, а также полиморфы солей. В разных аспектах, данное изобретение относится к по существу чистым кристаллическим формам гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, способам их получения, композициям, лекарственным средствам и составам, содержащим их, и способам лечения разных заболеваний и расстройств с их применением.

В разных аспектах представлены кристаллические формы гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, ((S)-ТПМА HCl). В разных вариантах, представлены кристаллические формы гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина кристаллической формы А. В разных вариантах, кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы А характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-θ, при 9,6±0,2°, 14,9±0,2°, 20,5±0,2° и 25,1±0,2°, в разных вариантах дополнительно содержащей пики при 20,2±0,2° и 20,8±0,2°, и в разных вариантах дополнительно содержащей пики при 20,2±0,2° и 20,8±0,2° и выступающие пики при двух или более из 17,9±0,2°, 24,8±0,2° и 27,1±0,2°.

В разных вариантах, в данном изобретении представлены по существу энантимерно чистые кристаллические формы (S)-ТПМА HCl формы А. Например, в разных вариантах, в данном изобретении представлены кристаллические формы ТПМА HCl, которые содержат более около 90% (S)-ТПМА HCl и менее около 10% (R)-ТПМА HCl, более около 95% (S)-ТПМА HCl и менее около 5% (R)-ТПМА HCl, более около 97% (S)-ТПМА HCl и менее около 3% (R)-ТПМА HCl, более около 99% (S)-ТПМА HCl и

менее около 1% (R)-ТПМА HCl, более около 99,5% (S)-ТПМА HCl и менее около 0,5% (R)-ТПМА HCl, более около 99,7% (S)-ТПМА HCl и менее около 0,3% (R)-ТПМА HCl или более около 99,9% (S)-ТПМА HCl и менее около 0,1% (R)-ТПМА HCl.

В разных вариантах, в данном изобретении представлены по существу химически чистые кристаллические формы (S)-ТПМА HCl формы А. Например, в разных вариантах, в данном изобретении представлен кристаллический (S)-ТПМА HCl формы А, которая имеет более около 80% химической чистоты, более около 90% химической чистоты, более около 95% химической чистоты, более около 97% химической чистоты, более около 99% химической чистоты, более около 99,5% химической чистоты, более около 99,7% химической чистоты или более около 99,9% химической чистоты. В разных вариантах, представлен кристаллический (S)-ТПМА HCl формы А, который имеет менее около 8000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 6000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 4000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 2000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 1000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 800 ч./млн остаточных растворителей или менее около 500 ч./млн остаточных растворителей. Части на миллион (ч./млн) основаны на массе растворителя как доли массы соединения и растворителя, как обычно понимается. (См. USP 40, раздел <467>.)

В разных аспектах, представлены способы получения гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в виде кристаллической формы А.

В различных вариантах способ включает:

- (a) растворение свободного основания (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в системе растворителей, содержащей алкиловый спирт, имеющий 4 атома углерода или меньше;
- (b) добавление избытка HCl в алкиловый спирт, имеющий 4 атома углерода или меньше; и
- (c) выделение кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В разных вариантах, алкиловым спиртом является один или более из n-пропанола, изопропанола и n-бутанола, и в разных вариантах, алкиловым спиртом предпочтительно является изопропанол.

В различных вариантах способов получения гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в виде формы А, способ включает:

- (a) объединение рацемического-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина со стехиометрическим избытком (R)-миндальной кислоты в растворителе;
- (b) выделение R-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина;
- (c) высвобождение (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина из (R)-миндалята;
- (d) растворение (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в системе растворителей, содержащей алкиловый спирт, имеющий 4 атома углерода или меньше;
- (e) добавление HCl в алкиловый спирт, имеющий 4 атома углерода или меньше;
- (f) выделение кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В разных вариантах, алкиловым спиртом является один или более из n-пропанола, изопропанола и n-бутанола, и в разных вариантах, алкиловым спиртом предпочтительно является изопропанол.

В разных аспектах, представлены твердые пероральные дозированные формы, содержащие сердцевину таблетки и необязательное покрытие. Сердцевина таблетки содержит: от около 30 мг до около 120 мг кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы А; и один или более из: (a) одного или более наполнителей, таких как, например, маннит и микрораскристаллическая целлюлоза, и подобные; (b) разрыхлителя; и (c) смазывающего агента. В разных вариантах, необязательное покрытие таблетки содержат один или более из (a) полимерной покрывающей системы; и (b) полирующего агента, такого как, например, карнаубский воск.

В разных аспектах, данное описание относится к способам лечения неврологических заболеваний или расстройств композицией, составом и/или лекарственным средством, содержащим (S)-ТПМА, его соли или полиморфы. В разных аспектах, данное изобретение относится к способам лечения неврологических заболеваний или расстройств композицией, составом и/или лекарственным средством, содержащим кристаллический (S)-ТПМА HCl. В разных предпочтительных вариантах, кристаллический (S)-ТПМА HCl содержит кристаллический (S)-ТПМА HCl формы А. Неврологические заболевания и расстройства включают, но не ограничены ими: расстройство шизофренического спектра, негативные симптомы шизофрении, продромальную шизофрению, бредовое расстройство, психоз, синдром ослабленного психоза, психоз при болезни Паркинсона, психотическое расстройство, делирий, синдром Туретта, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство поведения, аффективное расстройство, депрессию, биполярную депрессию, клиническую депрессию, дистимию, биполярное расстройство, маниакальное расстройство, сезонное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, наркоманию, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, злоупотребление или зависимость от психоактивных веществ, болезнь Леша-Нихана, болезнь Вильсона, аутизм, болезнь Альцгеймера с возбуждением и/или психозом и хореей Хантингтона.

Эти и другие объекты, особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из

следующего подробного описания различных аспектов и вариантов изобретения, взятых вместе с прилагаемыми таблицами и чертежами.

### Краткое описание чертежей

На прилагаемых чертежах одинаковые ссылочные численные значения обозначают одинаковые элементы и признаки на различных чертежах. Для наглядности не каждый элемент может быть обозначен на каждом чертеже. Кроме того, чертежи не обязательно являются полными при просмотре без ссылки на текст, вместо этого акцент делается на иллюстрации принципов изобретения.

Здесь применяют следующие аббревиатуры. Аббревиатура ДСК относится к дифференциальной сканирующей калориметрии; аббревиатура РД относится к рентгеновской дифракции; аббревиатура ПРД относится к порошковой рентгеновской дифракции; аббревиатура ЯМР относится к ядерному магнитному резонансу; аббревиатура ДСП относится к динамической сорбции пара; аббревиатура ИКОСП относится к измерению коэффициента отражения сфокусированного пучка; аббревиатура ВЭЖХ относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии; и аббревиатура ГХ относится к газовой хроматографии; аббревиатура РЧР относится к распределению частиц по размерам; аббревиатуры D4,3 и D(4,3) относятся к среднеобъемному диаметру объемного процента РЧР; аббревиатура D50 относится к медиане распределения, где половина популяции находится выше этого значения, и половина находится ниже; аббревиатура D10 относится к точке распределения, где 10% популяции находится ниже этого значения; аббревиатура D90 относится к точке распределения, где 90% популяции находится ниже этого значения; аббревиатура обзору и измерению частиц; аббревиатура ТПМА относится к (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамину. Другие аббревиатуры, явно не описанные здесь, имеют свои обычные значения в данной области техники.

На фиг. 1А, фиг. 1В, фиг. 1С и фиг. 1D представлены Изображения СЭМ кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина; полиморфной формы А (фиг. 1А и фиг. 1В) и полиморфной формы В (фиг. 1С и фиг. 1D).

На фиг. 2А и фиг. 2В представлены рентгенограммы ПРД для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы А; на фиг. 2А представлена ПРД, измеренная в режиме передачи и на фиг. 2В в режиме отражения.

На фиг. 2С представлена рентгенограмма ПРД для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы В.

На фиг. 3А представлена ДСК термограмма для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А.

На фиг. 3В и фиг. 3С представлены ДСК термограммы для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы В.

На фиг. 4А, фиг. 4В, фиг. 4С, фиг. 4D и фиг. 4Е представлены разные типы спектра Рамана для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина полиморфа формы А и полиморфа формы В; где на фиг. 4А представлен спектр Рамана формы А; где на фиг. 4В представлен спектр Рамана формы В; где на фиг. 4С представлен спектр Рамана обеих форм А (нижняя линия) и формы В (верхняя линия); на фиг. 4D представлен спектр Рамана в терагерцах (ТГц) пика формы А при  $1089\text{ см}^{-1}$  (номера волн); и на фиг. 4Е представлен спектр Рамана в терагерцах (ТГц) пика формы В при  $1162\text{ см}^{-1}$  (номера волн).

На фиг. 5 представлена изотерма ДСП сорбции воды для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А.

На фиг. 6А и фиг. 6В представлены разные профили дозирования HCl из примера 2 для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А.

На фиг. 7А и фиг. 7В представлены данные разного РЧР (распределения частиц по размерам) из примера 2 для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А.

На фиг. 8А, фиг. 8В и фиг. 8С представлены данные разного РЧР (распределения частиц по размерам) из примера 2 для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А.

На фиг. 9А представлены данные разного РЧР (распределения частиц по размерам) из примера 2 для гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А.

На фиг. 9В и фиг. 9С представлены изображения СЭМ кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А.

На фиг. 10 представлен  $^1\text{H}$  ЯМР спектр гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А.

На фиг. 11 представлена рентгенограмма ПРД для R-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

На фиг. 12 представлена ДСК термограмма для R-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

На фиг. 13 представлена изотерма ДСП для R-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-

ил)-N-метилметанамина.

На фиг. 14 представлена рентгенограмма ПРД для L-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

На фиг. 15 представлена ДСК термограмма для L-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

На фиг. 16 представлена ДСП изотерма для L-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

На фиг. 17 представлена ПРД рентгенограмма для D-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы DA.

На фиг. 18 представлена ПРД рентгенограмма для D-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина форм DB.

На фиг. 19 представлена ПРД рентгенограмма для D-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы DC.

На фиг. 20 представлена ДСК термограмма для D-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы DA.

На фиг. 21 представлена ДСК термограмма для D-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы DB.

На фиг. 22 представлена ДСК термограмма для D-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы DC.

На фиг. 23 представлена ДСП изотерма для D-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина DA.

На фиг. 24 представлена ДСП изотерма для мезилата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

На фиг. 25 представлена ПРД рентгенограмма для безилата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы BA.

На фиг. 26 представлена ДСК термограмма для безилата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы BA.

На фиг. 27 представлена ДСП изотерма для безилата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы BA.

На фиг. 28 представлена ПРД безилата (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина формы BA, показывающая индексированные результаты.

На фиг. 29 представлена схематическая диаграмма, показывающая контролируемое приповерхностное добавление потока кислоты в область зоны высокого смешивания рядом с лопастью.

На фиг. 30 представлен профиль дозирования раствора HCl в ИПС (мл) в течение времени (минуты).

На фиг. 31 представлен график распределения частиц по размерам для профилей дозирования, объем (%) к размеру частицы (мкм).

На фиг. 32 представлена ПРД рентгенограмма для свободного основания (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

#### Подробное описание

Все опубликованные документы, цитируемые здесь, полностью включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Ссылка в описании на "один вариант", "вариант", "один аспект" или "аспект" означает, что конкретная особенность, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом или аспектом, включены по меньшей мере в один вариант или аспект идеи. Используемые здесь формы единственного числа предназначены для включения также форм множественного числа, если контекст явно не указывает иное.

Если не указано иное, слово "включает" (или любой его вариант, например, "включать", "включая" и т. д.) предназначено быть не исчерпывающим. Например, "A включает 1, 2 и 3" означает, что A включает, но не ограничивается ими, 1, 2 и 3.

Используемый здесь термин "субъект", которому предполагается введение, включает, но не ограничивается, людей (то есть мужчин или женщин любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого человека, человека среднего возраста или пожилого человека)) и/или других приматов (например, яванских макаков, макаков-резусов); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индюки. В некоторых вариантах, термин "субъект" относится к пациенту, такому как человек.

Используемые здесь термины "лечение", "лечить" и "обработка" относятся к обращению вспять, облегчению, отсрочке начала или ингибированию развития заболевания или расстройства, или одного или нескольких их симптомов, включая, но не ограничиваясь ей, терапевтическую пользу. В разных вариантах, лечение может быть назначено после развития одного или нескольких симптомов. В других

вариантах, лечение может проводиться при отсутствии симптомов. Например, лечение может проводиться субъекту до появления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их рецидива.

Терапевтический эффект включает устранение и/или облегчение основного заболевания, подлежащего лечению; он также включает устранение и/или облегчение одного или нескольких симптомов, связанных с основным заболеванием, так что улучшение наблюдается у субъекта, несмотря на то, что субъект все еще может страдать от основного расстройства. В некоторых вариантах "лечение" или "обработка" включает одно или несколько из следующих: (а) ингибирования расстройства (например, уменьшения одного или нескольких симптомов, вызванных расстройством, и/или уменьшения степени расстройства); (b) замедления или остановки развития одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством (например, стабилизации расстройства и/или задержки ухудшения или прогрессирования расстройства); и/или (с) облегчения расстройства (например, регресса клинических симптомов, облегчения расстройства, замедления прогрессирования расстройства и/или повышения качества жизни).

Используемый здесь термин "терапевтическое эффективное количество" или "эффективное количество" относится к количеству, которое эффективно для того, чтобы вызвать желаемый биологический или медицинский ответ, включая количество соединения, которое, при введении субъекту для лечения расстройства, является достаточным для того, чтобы осуществить такое лечение расстройства. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, расстройства и его тяжести, а также возраста, массы тела и т.д. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может быть в одной или нескольких дозах (например, для достижения желаемой конечной точки лечения может потребоваться однократная доза или несколько доз). Эффективное количество можно считать введенным в эффективном количестве, если в сочетании с одним или несколькими другими агентами может быть или достигнут желаемый или полезный результат. Подходящие дозы любых совместно вводимых соединений необязательно могут быть снижены из-за комбинированного действия, аддитивного или синергетического, соединения.

Используемый здесь термин "отсрочка" развития расстройства означает отсрочку, затруднение, замедление, стабилизацию и/или отодвигание развития расстройства. Отсрочка может быть различной продолжительности в зависимости от истории болезни и/или человека, которого лечат.

Используемый здесь термин "профилактика" или "предотвращать" относится к режиму, который защищает от начала расстройства, так что клинические симптомы расстройства не развиваются. Соответственно, "профилактика" относится к введению терапии, включая введение соединения, описанного здесь, субъекту до того, как у субъекта будут обнаружены признаки заболевания (например, введение соединения, описанного здесь, субъекту в отсутствие определяемого симптома расстройства). Субъектом может быть человек из группы риска, или у которого развивается заболевание.

Используемый здесь термин "подверженный риску" означает человека, который подвержен риску развития заболевания, подлежащего лечению. Это может быть показано, например, одним или несколькими факторами риска, которые являются измеряемыми параметрами, которые коррелируют с развитием расстройства и известны в данной области.

Композиции в соответствии с данным изобретением могут быть введены перорально, парентерально, ингаляцией, местно, ректально, назально, буккально, сублингвально, вагинально или через имплантированный резервуар. Используемый здесь термин "парентеральный" включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудные, интратекальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или методы инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные формы для инъекций композиций в соответствии с данным изобретением могут быть водными или масляными суспензиями. Эти суспензии могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с данным изобретением могут вводиться перорально в любой перорально приемлемой дозированной форме, включая капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы.

Полиморфизм является способностью элемента или соединения кристаллизоваться в отчетливые кристаллические фазы. Хотя термин полиморф подразумевает более одной морфологии, этот термин все еще используется в данной области техники, и здесь, для обозначения кристаллической структуры соединения как полиморфа, даже если в настоящее время известна только одна кристаллическая фаза. Таким образом, полиморфы представляют собой отдельные твердые вещества, имеющие такую же молекулярную формулу, что и другие полиморфы и аморфная (не кристаллическая) фаза, однако, поскольку

свойства любого твердого вещества зависят от его структуры, полиморфы часто проявляют физические свойства, отличные друг от друга и от аморфной фазы, такие как разные профили растворимости, разные температуры плавления, разные профили растворения, разная тепловая стабильность, разная фотостабильность, разные гигроскопические свойства, разный срок хранения, разные свойства суспензии и разные скорости физиологической абсорбции. Добавление растворителя в кристаллическое твердое вещество дает сольваты, а в случае воды в качестве растворителя, гидраты, часто дающие отдельные кристаллические формы с одним или несколькими физическими свойствами, которые явно отличаются от не сольватированных и не гидратированных (например, безводных) кристаллических форм.

Используемый здесь термин "полиморф" относится к различным кристаллическим структурам, образуемым определенным химическим соединением. Используемый здесь термин "сольват" относится к кристаллической форме, в которой стехиометрическое или не стехиометрическое количество растворителя или смеси растворителей включено в кристаллическую структуру. Точно так же, термин "гидрат" относится к кристаллической форме, в которой стехиометрическое или не стехиометрическое количество воды включено в кристаллическую структуру.

Используемый здесь термин "размах", относящийся к РЧР, оценивают следующим образом: Размах= $[(D90-D10)/D50]$ , для значений D распределения РЧР на основе объема.

Используемый здесь термин "выступающий пик" в контексте ПРД означает пик с относительной интенсивностью более около 15%. Используемый здесь термин "незначительный пик" в контексте ПРД означает пик с относительной интенсивностью менее около 2%.

Используемый здесь термин "чистота полиморфа" относится к мас.%, который составляет указанная форма полиморфа. Например, когда кристаллический (S)-ТПМА HCl формы A характеризуется как имеющий чистоту полиморфа более 95%, это означает, что более 95 мас.% вещества составляет кристаллический (S)-ТПМА HCl формы A и менее 5 мас.% составляет любой другой полиморф (например, форма B) или аморфная форма (S)-ТПМА HCl.

Используемые здесь термины "хиральная чистота" и "энантиомерная чистота" используются взаимозаменяемо и относятся к мас.%, которые составляет указанный энантиомер. Например, когда вещество, содержащее (S)-ТПМА (такое как соединение или кристалл) характеризуется как имеющее хиральную чистоту более 90%, это означает, что более 95 мас.% ТПМА в веществе составляет (S)-ТПМА и менее 5 мас.%, имеет любую другую энантиомерную форму ТПМА.

Используемый здесь термин "химическая чистота" относится к мас.%, который составляет указанное химическое соединение, включая указанную энантиомерную или полиморфную форму. Например, когда кристаллический (S)-ТПМА HCl формы A характеризуется как имеющий более 95% химической чистоты, это означает, что более 95 мас.% вещества составляет (S)-ТПМА HCl формы A и менее 5 мас.% любого другого соединения, включая другие энантиомеры и полиморфы.

"Фармацевтически приемлемое" или "физиологически приемлемое" относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, подходящей для ветеринарного или фармацевтического применения человеком.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобного, и измеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Berge et al., подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с данным изобретением включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат и подобные. Хотя фармацевтически приемлемые противоионы будут предпочтительны для приготовления фармацевтических составов, другие анионы вполне приемлемы в качестве промежуточных продуктов синтеза. Таким образом, X может быть фармацевтически нежелательными анионами, такими как йодид, оксалат, трифторметансульфонат и подобные, когда такие соли являются химическими промежуточными соединениями.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" включает, без ограничений, любой связующий агент, наполнитель, адъювант, носитель, эксципиент, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, пигмент/краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель, эмульгатор, агент против слеживания, ароматизатор, осушители, пластификаторы, разрыхлители, смазывающий агент, полимерную матричную систему и полирующие агенты, которые были одобрены United States Food and Drug Administration как приемлемые для использования у людей или домашних животных.

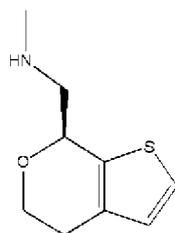
Следует понимать, что в разных вариантах фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением содержат один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, включая, но не ограничиваясь ими, один или более связующих агентов, наполнителей, буферов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, разбавителей, разрыхлителей, повышающих или снижающих вязкость агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, замутнителей, глидантов, технологических добавок, красителей, подсластителей, агентов, маскирующие вкус, отдушек, ароматизаторов, полирующих агентов, полимерных матричных систем, пластификаторов и другие известных добавок для обеспечения элегантного внешнего вида лекарственного средства или вспомогательного средства при производстве лекарственного средства или фармацевтического продукта, содержащего композицию в соответствии с данным изобретением. Примеры носителей и эксципиентов хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны в, например, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005.

В разных вариантах, неограничивающие примеры наполнителей включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, №№ 2208, 2906, 2910), гидроксипропилцеллюлозу, диоксид титана, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, декстраты, каолин, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия крахмалгликолят, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновая кислота, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар, силоидный силикагель (AEROSIL200 (коллоидный диоксид кремния, производимый Evonik), коагулированный аэрозоль синтетического оксида кремния (продаваемый Evonik Degussa), CAB-O-SIL (пирогенетический диоксид кремния, продаваемый компанией Cabot Co. из Boston, MA), красители и их смеси.

В разных вариантах, композиции составлены с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами в соответствии с известной и установленной практикой. В разных вариантах описанные здесь композиции описываются в виде состава или лекарственного средства. Таким образом, в разных вариантах композиция составлена в виде, например, жидкости, порошка, эликсира, раствора для инъекций или суспензии. Составы для перорального применения являются предпочтительными и могут быть предоставлены, например, в виде таблеток, капсуловидных таблеток или капсул, в которых фармакологически активные ингредиенты смешаны с инертным твердым разбавителем. В разных вариантах, описанные здесь композиции составлены в виде таблеток. В разных вариантах пероральной дозированной формой является твердая пероральная дозированная форма. В разных вариантах твердая пероральная дозированная форма включает таблетку, и в разных вариантах твердая пероральная дозированная форма включает капсулу. Таблетки могут также включать гранулирующие и разрыхляющие агенты и могут быть покрыты оболочкой или не покрыты. Составы для местного применения могут быть предоставлены, например, в виде местных растворов, лосьонов, кремов, мазей, гелей, пен, пластырей, порошков, твердых веществ, губок, пластырей, паров, паст или настоек.

Соответственно, в разных аспектах и вариантах, представленных здесь, представлены способы получения конкретной соли определенного энантиомера в кристаллической полиморфной форме, которая пригодна для фармацевтических дозированных форм. Кроме того, в разных аспектах и вариантах представлены составы для полиморфа соли для уникальной дозированной формы, которая проявляет полезные свойства в качестве лекарственного средства.

Здесь представлено соединение (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин, имеющее следующую структуру:



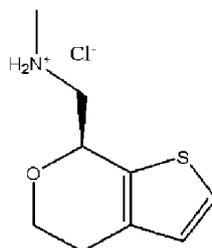
(S)-ТПМА

(S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин называют или идентифицируют с применением общепризнанных номенклатурных систем. Например, соединение может быть названо или идентифицировано обычными наименованиями, систематическими наименованиями или не систематическими наименованиями. Номенклатурные системы, которые общепризнаны в области химии, включают, но не ограничены ими, Chemical Abstract Service (CAS) и International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Наименование IUPAC, предоставленное ChemDraw Professional 15,0, применяют здесь для соединения 1.

(S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин обозначен здесь для краткости как (S)-ТПМА. В некоторых вариантах, (S)-ТПМА может быть получен в виде фармацевтически приемлемой соли. Не ограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гидрохлориды, малаты, тартраты, цитраты, фосфаты, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себакаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, тозилаты, ксилосульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, лактаты, гамма-гидроксibuтираты и миндалаты. Списки других подходящих фармацевтически приемлемых солей даны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

В некоторых вариантах, здесь представлен гидрохлорид (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, безилат (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, R-миндалат (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, L-тартрат (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, D-тартрат (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, мезилат (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и L-малат (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Авторы данного изобретения обнаружили, что ангидрат гидрохлорида (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, далее обозначенный как гидрохлорид (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, также обозначенный здесь для краткости как (S)-ТПМА HCl,



(S)-ТПМА HCl

имеет желаемую растворимость в физиологических условиях, является химическим стабильным и кристаллическим твердым веществом, физически хорошо подходящим для составления.

Авторы данного изобретения также обнаружили, что (S)-ТПМА HCl существует в двух полиморфных формах, полиморф форма А и полиморф форма В. Кроме того было обнаружено, что форма А является термодинамически стабильной, по существу не превращается в другие полиморфы или аморфные формы. Было обнаружено, что получение формы В является кинетически более благоприятным, чем формы А. Однако было обнаружено, что форма В является менее термодинамически стабильной, чем форма А; форма В превращается в форму А, если форму В хранят в виде суспензии и незначительно нагревают.

Кристаллические формы (S)-ТПМА и (S)-ТПМА HCl и кристаллические формы других солей, гидратов и сольватов, включая формы в соответствии с данным изобретением, могут быть охарактеризованы и дифференцированы с применением множества обычных аналитических методов, включая, но не огра-

ничиваясь ими, рентгенограммы порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР), спектр Рамана, спектр инфракрасной (ИК) абсорбции, динамическую сорбцию паров (ДСП), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) и температуру плавления. Химическая чистота может быть охарактеризована с применением множества обычных аналитических методов, включающих, но не ограниченных ими, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и газовую хроматографию (ГХ). Хиральная чистота (также известная как энантиомерная чистота) может быть охарактеризована с применением множества обычных аналитических методов, включающих, но не ограниченных ими, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ).

В разных вариантах, кристаллические формы (S)-ТПМА HCl охарактеризованы порошковой рентгеновской дифракцией (ПРД). ПРД является методом характеристики порошкового образца материала через измерение дифракции рентгеновских лучей материалом. Результатом эксперимента ПРД является дифрактограмма. Каждое кристаллическое твердое вещество дает характерную дифрактограмму, содержащую острые пики как функцию от угла рассеяния  $2\theta$  (2-тэта). Оба положения (соответствующие постоянной решетке) и относительная интенсивность пиков в дифрактограмме являются показателями конкретной фазы и материала. Это дает "отпечаток" для сравнения с другими материалами. В отличие от рентгенограммы кристалла, содержащей ряд острых пиков, аморфные материалы (жидкости, стекла и т.д.) дают широкий фоновый сигнал в дифрактограмме.

Должно быть понятно, что применяемый аппарат, влажность, температура, ориентация кристаллов порошка и другие параметры, вовлеченные в получение рентгенограммы ПРД, могут вызвать некоторую вариабельность во внешнем виде, интенсивности и положениях линий на дифрактограмме. Рентгенограмма ПРД, которая "по существу соответствует" Фигурам, представленным здесь (например, фиг. 2А), является ПРД рентгенограммой, которая будет рассматриваться специалистом в данной области техники как представляющая соединение, обладающее той же кристаллической формой, как и соединение, которое дало ПРД рентгенограмму на этой Фигуре. То есть, ПРД рентгенограмма может быть идентичной той, которая показана на Фигуре, или более вероятно, она может незначительно отличаться. Такая ПРД рентгенограмма может не обязательно показывать каждую из линий дифрактограмм, представленных здесь, и/или может показывать незначительные изменения внешнего вида, интенсивности или сдвига в положении указанных линий, возникающие из различий в условиях, вовлеченных в получение данных. Специалист в данной области техники способен определить, имеет ли образец кристаллического соединения ту же форму, или имеет форму, отличную от формы, описанной здесь, при сравнении их ПРД рентгенограмм.

Например, специалист в данной области техники может применять ВЭЖХ для определения энантиомерной идентичности образца гидрохлорида (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина (ТПМА HCl) и если, например, образец идентифицирован как (S)-ТПМА HCl, специалист в данной области техники может наложить ПРД рентгенограмму образца на фиг. 2А и/или фиг. 2В, и использовать экспертизу и знания в данной области техники, для простого определения того, соответствует ли по существу ПРД рентгенограмма образца ПРД рентгенограмме кристаллического (S)-ТПМА HCl формы А, представленной на фиг. 2А, или (S)-ТПМА HCl формы В, представленной на фиг. 2В, или нет. Если, например, ВЭЖХ идентифицирует образец как (S)-ТПМА HCl и ПРД рентгенограмма образца по существу соответствует фиг. 2А, образец может быть легко и точно идентифицирован как (S)-ТПМА HCl формы А.

В разных вариантах, кристаллические формы (S)-ТПМА HCl характеризуются рамановской спектроскопией и ТГц рамановской спектроскопией. Положения и относительная интенсивность пиков являются показателями вибрационного и другого режимов низкой частоты, соединения и может давать "отпечаток" для сравнения с другими соединениями. ТГц рамановская спектроскопия дает дополнительную информацию "отпечатка" расширением интервала в терагерцевую область частоты сигналов Стокса и не Стокса, и ТГц рамановская спектроскопия в общем обеспечивает больше структурной информации, такой как разница между полиморфами, чем рамановская спектроскопия.

В разных вариантах, кристаллические формы (S)-ТПМА HCl характеризуются температурой плавления. Температуры плавления определяют обычными методами, такими как капиллярная трубка, и могут демонстрировать интервал, в котором происходит полное плавление, или в случае единственного числа, точку плавления этой температуры  $\pm 1^\circ\text{C}$ .

В разных вариантах, кристаллические формы (S)-ТПМА HCl характеризуют дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК). ДСК является термоаналитическим методом, в котором разницу между количеством тепла, требуемым для повышения температуры образца, и ссылочным значением измеряют как функцию от температуры. Образец и ссылочный образец выдерживают при, по существу, одинаковой температуре в течение эксперимента. Результатом ДСК эксперимента является кривая потока тепла к температуре, называемая ДСК термограммой.

В разных вариантах, гигроскопичность кристаллических форм (S)-ТПМА HCl характеризуется динамической сорбцией паров (ДСП). ДСП является гравиметрическим методом, который измеряет, как много растворителя адсорбируется образцом при измерении концентрации пара, окружающего образец

(например, относительной влажности), и измерение изменения в массе. В данной заявке, ДСП применяют для создания изотерм сорбции воды, которые представляют равновесное количество сорбированного пара как функцию от относительного давления пара в установившемся режиме при постоянной температуре.

Используемый здесь термин "по существу не гигроскопичное" относится к соединению, демонстрирующему менее 1% максимального изменения массы в изотермах сорбции воды, при 25°C, сканированного при 0-90% относительной влажности, измеренного динамической сорбцией паров (ДСП).

В разных аспектах и вариантах, данное изобретение относится к новым кристаллическим формам (S)-ТПМА HCl, форме А и форме В. Было обнаружено, что форма А является полиморфом, отличным от формы В, имеющим явно другую структуру и ПРД рентгенограмму, а также другой ТГц спектр Рамана.

На фиг. 1А и 1В представлены изображения СЭМ кристаллов (S)-ТПМА HCl формы А и на фиг. 1С и 1D представлены изображения СЭМ кристаллов (S)-ТПМА HCl формы В. Наблюдают, что форма А образует плоские кристаллы и определяется ПРД как имеющая моноклинную кристаллическую систему, в то время как наблюдают, что форма В образует полые игольчатые кристаллы и определяется ПРД как имеющая орторомбическую кристаллическую систему. Выделенный обычным синтезом или превращением соли, гидроклорид (S)-ТПМА обычно является смесью форм А и В.

Форму В определяют как менее термодинамически стабильную, чем форма А, и может быть превращена превращением в твердом состоянии в форму А. Превращение в твердом состоянии игл полиморфа формы В в блоки полиморфа формы А может отслеживаться рентгеновской дифракцией, и неожиданно было обнаружено, что видимая морфология сохраняет форму игл, хотя кристаллическая матрица меняется на матрицу формы А.

ПРД рентгенограмму с фиг. 2А получают в режиме передачи на Stoe Stadi P (G,52.SYS.S072) с детектором MythenK, применяя облучение Cu K $\alpha$ ; с измерениями в режиме передачи; 40 кВ и 40 мА мощность трубки; изогнутый детектор Ge монохроматора; 0,02° 2 $\theta$  размер шага, со временем шага 12 с и интервалом сканирования 1,5-50,5° 2 $\theta$ . Режим детектора был установлен на: пошаговое сканирование с 1° 2 $\theta$  шагом детектора и подготовка образца представляют собой 20 мг образец, размещенный между двумя ацетатными пленками и зажатый в передающем держателе образца Stoe. Образцы вращают во время измерения.

ПРД рентгенограммы на фиг. 2В и 2С получают на Bruker 08 Advance, облучение Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54180$  Å), с измерениями в режиме отражения; 40 кВ/40 мА мощностью трубки; детектор LynxEye, 0,02° размер шага в 2 $\theta$ , используя 37 с на шаг, и 2,5-50° 2 $\theta$  интервалом сканирования. Образец готовят на силиконовых держателях монокристаллического образца глубиной 1,0 мм и покрывают пленкой Kapton. Образец вращают во время измерения.

Другие подробности параметров сбора кристаллических данных и кристаллографических данных суммированы в табл. 1, и перечисление пиков ПРД с фиг. 2А перечислены в табл. 2А, пики ПРД с фиг. 2В перечислены в табл. 2В, и пики ПРД с фиг. 2С перечислены в табл. 2С.

Таблица 1

(S)-ТПМА гидрохлорид форма А и форма В. Параметры монокристаллических данных и сбора данных

	Форма А, блоки	Форма В, иглы
Эмпирическая формула	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NOSCl	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NOSCl
Молекулярная формула	[C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NOS] <sup>+</sup> [Cl] <sup>-</sup>	[C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NOS] <sup>+</sup> [Cl] <sup>-</sup>
Масса формулы	219,72	219,72
Температура	100(2)К	100(2)К
Длина волны	1,54184Å	1,54184Å
Кристаллическая система	Моноклинная	Орторомбическая
Пространственная группа	P21 (#4)	P212121 (#19)
Параметры решетки	a=9,1719(2) Å; α = 90°.	a=5,10405(5) Å; α = 90°.
	b=11,2183(3)Å; β = 92,146(2)°.	b=10,2114(1) Å; β = 90°.
	c=10,2092(2) Å; γ = 90°.	c=20,5496(2) Å; γ = 90°.
Объем	1049,72(4) Å <sup>3</sup>	1071,035(18) Å <sup>3</sup>
Z	4	4
Плотность (рассчитанная)	1,390 мг/м <sup>3</sup>	1,363 мг/м <sup>3</sup>
Коэффициент абсорбции	4,765 мм <sup>-1</sup>	4,670 мм <sup>-1</sup>
F(000)	464	464
Размер кристалла	0,0823×0,0529×0,0396 мм <sup>3</sup>	0,3254×0,0539×0,0366 мм <sup>3</sup>
Интервал Тэта для сбора данных	от 4,33 до 76,58°.	от 4,30 до 76,77°.
Диапазоны индекса	-11<h<=10, -13<=k<=14, -12<=l<=12	-6<=h<=6, -12<=k<=12, -25<=l<=25
Собранные отражения	11895	22468
Независимые отражения	4211 [R(вн) = 0,0362]	2261 [R(вн) = 0,0532]
Законченность до θ = 76,58°	99,50%	100,00%
Коррекция абсорбции	Аналитическая	Аналитическая
Max и min передача	0,860 и 0,776	0,864 и 0,435
Способ рафинирования	Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2	Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2
Данные/ограничения/параметры	4211/1/237	2261/3/136
Критерии согласия по F2	1,041	1,085
Конечные индексы R [I>2σ(I)]	R1=0,0264, wR2=0,0587	R1=0,0270, wR2=0,0665
Индексы R (все данные)	R1=0,0289, wR2=0,0601	R1=0,0291, wR2=0,0680
Параметр абсолютной структуры	-0,001(10)	-0,032(18)
Наибольший пик дифференциации и впадина	0,260 и -0,188 е.Å <sup>-3</sup>	0,329 и -0,573 е.Å <sup>-3</sup>

В некоторых вариантах, представлен кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, характеризуемый моноклинной пространственной группой P21. В некоторых вариантах, кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет размеры решетки: а около 9,2 Å, b около 11,2 Å, c около 10,2 Å, α около 90°, β около 92° и γ около 90°.

В некоторых вариантах, представлен кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, характеризуемый орторомбической пространственной группой P212121. В некоторых вариантах, кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет размеры решетки: а около 5,1 Å, b около 10,2 Å, c около 20,5 Å, α около

90°, β около 90° и γ около 90°.

Таблица 2а  
 ПРД (S)-ППМА гидрохлорида формы А (фиг. 2А), список пиков

2-Тэта	Относительная высота
9,55	22,61
11,63	3,1
12,35	11,47
12,65	8,6
14,89	20,7
15,27	9,77
15,67	5,44
17,91	24,67
18,38	12,71
19,00	28,32
19,16	25,92
19,49	4,49
20,19	27,17
20,48	33,87
20,72	15,32
24,84	19,16
25,11	100
25,57	76,5
26,11	3,05
26,56	2,56
26,86	6,74
27,07	16,04
27,24	4,78
27,52	2,28
28,60	2,32
28,91	5,9
29,22	2,58
29,98	2,52
30,55	3,87
30,81	6,64
31,63	23,29
32,00	2,86
32,84	4,04
33,05	5,83
34,37	1,81
34,98	2,25
35,41	2,97
36,61	1,82
37,02	3,83
37,59	1,99
38,46	1,71
39,47	4,25

Таблица 2В  
 ПРД (S)-ТПМА гидрохлорида формы А (фиг. 2В), список пиков

2-Тэта	Относительная высота
9,59	27,73
11,70	3,44
12,35	17,88
12,69	11,1
13,12	3,52
14,93	22,25
15,31	11,24
15,71	4,04
17,28	7,28
17,95	18,38
18,41	14,03
19,16	91,74
19,53	9,85
20,23	31,95
20,51	42,51
20,76	27,67
21,60	3,41
22,25	3,33
22,77	3,87
24,82	77,41
25,14	100
25,59	82
26,13	7,25
26,58	6,46
27,10	19,49
27,55	6,3
28,87	27,5
29,24	5,41
29,99	8,48
30,55	8,74
30,83	12,69
31,63	24,78
32,02	5,46
33,03	12,75
34,31	5,42
34,93	9,12
35,45	5,72
35,99	4,93
36,68	6,56
37,58	8,48
38,49	4,42
39,47	6,41

Таблица 2С  
 ПРД (S)-ТПМА гидрохлорида формы В (фиг. 2С), список пиков

2-Тэта	Относительная высота
8,54	9,1
8,89	0,3
11,76	0,8
12,12	21,6
12,45	0,2
15,46	1,8
17,12	100
17,48	1,7
17,82	2,6
18,32	0,5
19,18	14,2
21,56	0,5
23,16	9,5
24,80	0,9
25,80	6,6
26,20	0,2
27,26	2,1
27,62	0,6
29,06	1,2
31,50	15,4
31,81	0,4
32,42	0,5
33,87	0,6
34,68	1
35,00	1,9
35,76	1,6
36,94	0,9
37,24	0,4
39,28	0,1
40,00	0,7
40,20	1,1
43,08	5,8
43,74	2
44,60	0,6

Спектр Рамана и ТГц спектр Рамана.

Рамановский и ТГц рамановский спектроскопический анализ проводят с применением системы Kaiser Raman RXN-Hybrid-785 с длиной волны лазера 785 нм, со спектральным покрытием от +100 см<sup>-1</sup> до +1875 см<sup>-1</sup> для спектра Рамана и спектральным покрытием от -200 см<sup>-1</sup> до +200 см<sup>-1</sup> для ТГц спектра Рамана; спектральное разрешение составляет 4 см<sup>-1</sup>. Спектр Рамана с фиг. 4А, 4В и 4С собирают с помощью стандартного погружного зонда Рамана, и ТГц спектр Рамана с фиг. 4D и 4Е собирают с помощью зонда THz-Raman®.

Согласно фиг. 4А и 4С, кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl применяют в виде порошка, и спектр измеряют в темной камере. Согласно фиг. 4В и 4С, кристаллы формы В (S)-ТПМА HCl получают свежими растворением кристаллов формы А в изопропанолем с последующим роторным выпариванием растворителя, затем кристаллы формы В применяют в виде порошка, и спектр измеряют в темной камере. Список разных пиков в спектре с фиг. 4А перечислен в табл. 3А, и разные пики в спектре с фиг. 4В перечислены в табл. 3В.

Согласно фиг. 4D, кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl суспендируют в изопропанолем при комнатной температуре, и зонд THz-Raman® применяют для получения спектра в суспензии. Согласно фиг. 4Е,

кристаллы формы В (S)-ТПМА HCl получают обратным разгружающим добавлением свободного основания (S)-ТПМА в раствор HCl, и зонд THz-Raman® сразу же применяют для получения спектра в суспензии.

Спектр Рамана и ТГц спектр Рамана получают с применением: (а) фильтрации космических лучей и (b) фоновой поправки и сглаживания для получения интерпретируемых данных, при необходимости; и для ТГц спектра Рамана вычитания фона ячейки, заполненной ИПС, собранным при тех же условиях.

Таблица 3А

Спектр Рамана (S)-ТПМА гидрохлорида формы А (фиг. 4А), список пиков

Рамановский сдвиг, см <sup>-1</sup>	Относительная высота пика
378,9	31,53
417,6	100,00
430,2	36,77
448,8	35,97
576,9	44,40
620,7	31,18
750,0	66,84
1001,1	48,84
1030,8	35,65
1080,9	48,59
1439,1	37,41
1602,3	41,81

Таблица 3В

Спектр Рамана (S)-ТПМА гидрохлорида формы В (фиг. 4В), список пиков

Рамановский сдвиг, см <sup>-1</sup>	Относительная высота пика
378,9	33,95
417,6	100,00
429,6	39,79
448,8	38,43
577,2	48,47
620,4	33,63
750,3	68,58
1001,1	49,14
1030,8	37,64
1080,6	50,10
1445,1	44,63

Согласно фиг. 4D и 4E, ТГц спектры Рамана двух полиморфов значительно отличаются. Например, в разных вариантах, ТГц спектр Рамана рамановского пика формы В при 1162 см<sup>-1</sup> и ТГц спектр Рамана рамановского пика формы А при 1089 см<sup>-1</sup> может применяться для различения этих полиморфов.

Кристаллические (S)-ТПМА HCl формы А и В демонстрируют разные свойства и разные "отпечатки". Различные измерения, проведенные для этих полиморфов, суммированы в табл. 4.

Таблица 4

	Форма А	Форма В
Изображение СЭМ	Фиг. 1А, Фиг. 1В	Фиг. 1С, Фиг. 1D
ПРД рентгенограмма	Фиг. 2А, Фиг. 2В	Фиг. 2С
ДСК термограмма	Фиг. 3А	Фиг. 3В-3С
Раман	Фиг. 4А	Фиг. 4В
ТГц Раман	Фиг. 4D	Фиг. 4Е

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА НСI, характеризуемая ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $9,6\pm 0,2^\circ$ ,  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,5\pm 0,2^\circ$  и  $25,1\pm 0,2^\circ$ , и ДСК термограммой, имеющей пик при  $214\pm 2^\circ\text{C}$ .

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА НСI, характеризуемая ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $9,6\pm 0,2^\circ$ ,  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,5\pm 0,2^\circ$  и  $25,1\pm 0,2^\circ$ , и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии по существу в соответствии с фиг. 3А.

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА НСI, характеризуемая ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $9,6\pm 0,2^\circ$ ,  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,5\pm 0,2^\circ$  и  $25,1\pm 0,2^\circ$ , и спектром Рамана по существу соответствующим фиг. 4А и/или ТГц спектром Рамана по существу соответствующим фиг. 4D.

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА НСI, характеризуемая ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $8,6\pm 0,2^\circ$ ,  $17,2\pm 0,2^\circ$  и  $25,9\pm 0,2^\circ$ , и ДСК термограммой, имеющей пик при  $215\pm 2^\circ\text{C}$ .

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА НСI, характеризуемая ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $8,6\pm 0,2^\circ$ ,  $17,2\pm 0,2^\circ$  и  $25,9\pm 0,2^\circ$ , и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии по существу в соответствии с фиг. 3В или фиг. 3С.

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА НСI, характеризуемая ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $8,6\pm 0,2^\circ$ ,  $17,2\pm 0,2^\circ$  и  $25,9\pm 0,2^\circ$ , и спектром Рамана по существу соответствующим фиг. 4В и/или ТГц спектром Рамана по существу соответствующим фиг. 4Е.

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА НСI, которая по существу не гигроскопична. В разных вариантах, в данном изобретении представлен кристаллический (S)-ТПМА НСI формы А, который имеет максимальное изменение массы менее около 1%, менее около 0,5%, менее около 0,3%, менее около 0,2% или менее около 0,1% на изотермах сорбции воды, измеренное динамической сорбцией паров (ДСП) при  $25^\circ\text{C}$  и сканировании при 0-90% относительно влажности.

На фиг. 5 и в табл. 5 представлены изотермы ДСП сорбции воды для кристаллического (S)-ТПМА НСI формы А. Изотермы сорбции паров получают с применением анализатора динамической сорбции паров VTI SGA-100. Образцы сушат перед анализом при  $25^\circ\text{C}$  с критерием равновесия 0,0000 мас.%, изменений за 5 мин или максимум 180 мин. Критерий равновесия изотермы составляет менее 0,01 мас.%, изменения за 5 мин или 180 мин при каждой стадии относительной влажности (ОВ). Температуру фиксируют  $25^\circ\text{C}$  и стадии относительной влажности (5%-95%-5%) имеют шаг 5%. Исходный размер образца варьируется от 41 до 47 мг.

На фиг. 5 представлена ДСП сорбции воды для двух разных партий кристаллического (S)-ТПМА НСI формы А, и в табл. 5 перечислены данные, нанесенные на фиг. 5. Как можно увидеть, кристаллический (S)-ТПМА НСI формы А является по существу не гигроскопичным, демонстрируя максимальное изменение массы только 0,2% при 95% относительной влажности (ОВ), и менее 0,1% изменение массы при 90% ОВ и ниже.

Таблица 5  
Изотермы ДСП сорбции воды для (S)-ТПМА HCl формы А с фиг. 5

Относительная влажность (%)	Партия 1 (квадратные символы)		Партия 2 (символы треугольником вверх)	
	Изменение массы (%)	Прошедшее время (мин)	Изменение массы (%)	Прошедшее время (мин)
1	0,000	155,6	0,000	41,6
5	-0,002	329,5	0,001	52,2
10	-0,002	416,5	0,001	61,2
15	-0,001	425,0	0,001	69,7
20	-0,001	434,5	0,001	81,7
25	0,000	454,0	0,001	93,7
30	0,001	466,0	0,001	105,2
35	0,001	479,5	0,002	118,2
40	0,002	491,0	0,002	129,7
45	0,003	500,6	0,003	139,2
50	0,003	511,6	0,003	150,2
55	0,004	520,6	0,003	159,2
60	0,005	531,6	0,004	170,2
65	0,006	542,6	0,005	181,2
70	0,007	553,6	0,005	192,2
75	0,008	562,6	0,006	201,2
80	0,010	571,6	0,008	210,2
85	0,014	580,6	0,011	219,2
90	0,021	589,6	0,017	228,2
95	0,088	616,0	0,117	260,2

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА HCl, характеризуемая ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $9,6\pm 0,2^\circ$ ,  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,5\pm 0,2^\circ$  и  $25,1\pm 0,2^\circ$ ; в разных вариантах, дополнительно характеризуется пиками при  $20,2\pm 0,2^\circ$  и  $20,8\pm 0,2^\circ$ ; и в разных вариантах, дополнительно характеризуется двумя или более выступающими пиками в ПРД рентгенограмме, выбранными из пиков при  $17,9\pm 0,2^\circ$ ,  $24,8\pm 0,2^\circ$  и  $27,1\pm 0,2^\circ$ , по показателю 2-тэта. В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА HCl, характеризуемая ПРД рентгенограммой, по существу соответствующей фиг. 2В.

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА HCl формы, А характеризуемая следующими свойствами, ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $9,6\pm 0,2^\circ$ ,  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,5\pm 0,2^\circ$  и  $25,1\pm 0,2^\circ$ , температурой плавления  $214\pm 2^\circ\text{C}$ , хиральной чистотой более около 99%, химической чистотой более около 99%, содержанием остаточного растворителя менее около 8000 ч./млн и по существу отсутствием гигроскопичности.

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА HCl, характеризуемая следующими свойствами, ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $9,6\pm 0,2^\circ$ ,  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,5\pm 0,2^\circ$  и  $25,1\pm 0,2^\circ$  и одним или более из следующих:

(а) рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, дополнительно содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $20,2\pm 0,2^\circ$  и  $20,8\pm 0,2^\circ$ ;

(b) рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, дополнительно содержащей выступающий пик, по показателю 2-тэта, при двух или более из  $17,9\pm 0,2^\circ$ ,  $24,8\pm 0,2^\circ$  и  $27,1\pm 0,2^\circ$ ;

(с) температурой плавления  $214\pm 2^\circ\text{C}$ ;

(d) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пик при  $214\pm 2^\circ\text{C}$ ;

(е) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующей фиг. 3А;

(f) спектром Рамана, по существу соответствующим фиг. 4А, ТГц спектром Рамана, по существу соответствующим фиг. 4D, или обоими;

(g) хиральной чистотой более около: (i) 90%, (ii) 95%, (iii) 97%, (iv) 99%, (v) 99,5%, (vi) 99,7% или (vii) 99,9%;

(h) химической чистотой более около: (i) 80%, (ii) 90%, (iii) 95%, (iv) 97%, (v) 99%, (vi) 99,5%, (vii) 99,7% или (viii) 99,9%;

(i) остаточными растворителями, присутствующими в количестве менее около: (i) 8000 ч./млн, (ii) 6000 ч./млн, (iii) 4000 ч./млн, (iv) 2000 ч./млн, (v) 1000 ч./млн, (vi) 800 ч./млн или 500 ч./млн;

(j) измеренным динамической сорбцией паров (ДСП) при 25°C, сканированным при 0-95% относительной влажности, максимальным изменением массы по изотермам сорбции воды менее около (i) 2%, (ii) 1%, (iii) 0,5%, (iv) 0,4%, (v) 0,3%, (vi) 0,2% или (vii) 0,1%; и

(k) измеренным динамической сорбцией паров (ДСП) при 25°C сканированным при 0-90% относительной влажности, максимальным изменением массы по изотермам сорбции воды менее около (i) 1%, (ii) 0,5%, (iii) 0,4%, (iv) 0,3%, (v) 0,2% или (vi) 0,1%; и предпочтительно, менее около 0,2%.

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА HCl, характеризующаяся ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $8,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,2 \pm 0,2^\circ$  и  $25,9 \pm 0,2^\circ$ ; и, в разных вариантах, дополнительно характеризующаяся пиками в его ПРД рентгенограмме, выбранными при  $23,2 \pm 0,2^\circ$  и  $31,5 \pm 0,2^\circ$ , по показателю 2-тэта. В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА HCl, характеризующаяся ПРД рентгенограммой, по существу соответствующей фиг. 2С.

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА HCl формы В, характеризующаяся следующими свойствами, ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $8,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,2 \pm 0,2^\circ$  и  $25,9 \pm 0,2^\circ$  и температурой плавления  $215 \pm 2^\circ\text{C}$ .

В разных вариантах, в данном изобретении представлена кристаллическая форма (S)-ТПМА HCl, характеризующаяся следующими свойствами, ПРД рентгенограммой, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $8,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,2 \pm 0,2^\circ$  и  $25,9 \pm 0,2^\circ$  и одним или более из следующих:

(a) рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, дополнительно содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $23,2 \pm 0,2^\circ$  и  $31,5 \pm 0,2^\circ$ ;

(b) температурой плавления  $215 \pm 2^\circ\text{C}$ ;

(c) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пик при  $215 \pm 2^\circ\text{C}$ ;

(d) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующей фиг. 3В или 3С;

(e) спектром Рамана, по существу соответствующим фиг. 4В, ТГц спектром Рамана, по существу соответствующим фиг. 4Е или обоими;

(f) хиральной чистотой более около: (i) 90%, (ii) 95%, (iii) 97%, (iv) 99%, (v) 99,5%, (vi) 99,7% или (vii) 99,9%;

(g) химической чистоты более около: (i) 80%, (ii) 90%, (iii) 95%, (iv) 97%, (v) 99%, (vi) 99,5%, (vii) 99,7% или (viii) 99,9%; и

(h) остаточными растворителями, присутствующими в количестве менее около: (i) 8000 ч./млн, (ii) 6000 ч./млн, (iii) 4000 ч./млн, (iv) 2000 ч./млн, (v) 1000 ч./млн, (vi) 800 ч./млн. или 500 ч./млн; и

В некоторых вариантах, представлено соединение, выбранное из:

безилата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина,

R-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина,

L-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина,

D-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина,

мезилата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и

L-малата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Безилат (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина

Представлен безилат (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, который также обозначается (S)-ТПМА безилат. В некоторых вариантах, (S)-ТПМА безилат является кристаллическим.

В некоторых вариантах, кристаллическая форма (S)-ТПМА безилата характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $6,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,3 \pm 0,2^\circ$  и  $16,7 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $6,1 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $12,3 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $16,7 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат дополнительно характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции дополнительно содержащей пик, по показателю 2-тэта, при  $19,0 \pm 0,2^\circ$  и

24,7±0,2°. В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат дополнительно характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции дополнительно содержащей пик, по показателю 2-тэта, при двух или более из 21,9±0,2°, 22,4±0,2° и 22,8±0,2°.

В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующей фиг. 25.

В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую пик при 142±2°C. В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую фиг. 26.

В некоторых вариантах, кристаллическая форма (S)-ТПМА безилата характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при 6,1±0,2°, 12,3±0,2° и 16,7±0,2° и рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующей фиг. 25. В некоторых вариантах, кристаллическая форма (S)-ТПМА безилата характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при 6,1±0,2°, 12,3±0,2° и 16,7±0,2° и имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую пик при 142±2°C. В некоторых вариантах, кристаллическая форма (S)-ТПМА безилата характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при 6,1±0,2°, 12,3±0,2° и 16,7±0,2° и имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую фиг. 26.

В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат характеризуется моноклинной пространственной группой P21. В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА безилат имеет размеры решетки: a около 7,7 Å, b около 7,5 Å, c около 14,8 Å, α около 90°, β около 103° и γ около 90°.

В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА безилат, где хиральная чистота вещества составляет более около 90% (S)-ТПМА безилата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА безилат, где хиральная чистота вещества составляет более около 95% (S)-ТПМА безилата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА безилат, где хиральная чистота вещества составляет более около 97,5% (S)-ТПМА безилата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА безилат, где хиральная чистота вещества составляет более около 99% (S)-ТПМА безилата.

В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА безилат, где химическая чистота вещества составляет более около 90% (S)-ТПМА безилата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА безилат, где химическая чистота вещества составляет более около 95% (S)-ТПМА безилата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА безилат, где химическая чистота вещества составляет более около 97,5% (S)-ТПМА безилата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА безилат, где химическая чистота вещества составляет более около 99% (S)-ТПМА безилата.

R-миндалят (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина

Представлен R-миндалят (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин, который также обозначен как (S)-ТПМА R-миндалят. В некоторых вариантах, (S)-ТПМА R-миндалят является кристаллическим.

В некоторых вариантах, кристаллическая форма (S)-ТПМА R-миндалята характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при 9,4±0,2°, 14,3±0,2° и 16,3±0,2°. В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА R-миндалят характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при 9,4±0,2°. В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА R-миндалят характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при 14,3±0,2°. В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА R-миндалят характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при 16,3±0,2°. В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА R-миндалят дополнительно характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции дополнительно содержащей пик, по показателю 2-тэта, при 4,7±0,2° и 19,6±0,2°. В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА R-миндалят дополнительно характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции дополнительно содержащей пик, по показателю 2-тэта, при двух или более из 21,8±0,2°, 23,7±0,2° и 25,0±0,2°.

В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА R-миндалят характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующей фиг. 11.

В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА R-миндалят имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую пик при 129±2°C. В некоторых вариантах, кристаллический (S)-ТПМА R-миндалят имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую фиг. 12.

В некоторых вариантах, кристаллическая форма (S)-ТПМА R-миндалята характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при 9,4±0,2°, 14,3±0,2° и 16,3±0,2° и рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответ-







хиральная чистота вещества составляет более около 99% (S)-ТПМА мезилата.

В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА мезилат, где химическая чистота вещества составляет более около 90% (S)-ТПМА мезилата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА мезилат, где химическая чистота вещества составляет более около 95% (S)-ТПМА мезилата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА мезилат, где химическая чистота вещества составляет более около 97,5% (S)-ТПМА мезилата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА мезилат, где химическая чистота вещества составляет более около 99% (S)-ТПМА мезилата.

L-малат (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина

Представлен L-малат (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, который также обозначен как (S)-ТПМА L-малат.

В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА L-малат, где хиральная чистота вещества составляет более около 90% (S)-ТПМА L-малата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА L-малат, где хиральная чистота вещества составляет более около 95% (S)-ТПМА L-малата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА L-малат, где хиральная чистота вещества составляет более около 97,5% (S)-ТПМА L-малата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА L-малат, где хиральная чистота вещества составляет более около 99% (S)-ТПМА L-малата.

В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА L-малат, где химическая чистота вещества составляет более около 90% (S)-ТПМА L-малата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА L-малат, где химическая чистота вещества составляет более около 95% (S)-ТПМА L-малата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА L-малат, где химическая чистота вещества составляет более около 97,5% (S)-ТПМА L-малата. В некоторых вариантах, вещество содержит (S)-ТПМА L-малат, где химическая чистота вещества составляет более около 99% (S)-ТПМА L-малата.

Свободное основание (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина

Представлено свободное основание (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, который также обозначен как (S)-ТПМА или свободное основание (S)-ТПМА. В некоторых вариантах, свободное основание (S)-ТПМА является кристаллическим.

В некоторых вариантах, кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $13,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,0 \pm 0,2^\circ$  и  $20,4 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах, кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $13,6 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах, кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $16,4 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах, кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $20,0 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах, кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $20,4 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах, кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА дополнительно характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пик, по показателю 2-тэта, при  $22,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,2 \pm 0,2^\circ$  и  $27,3 \pm 0,2^\circ$ .

В некоторых вариантах, кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующей фиг. 32.

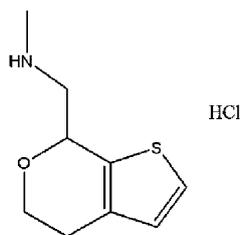
В некоторых вариантах, кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $13,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,0 \pm 0,2^\circ$  и  $20,4 \pm 0,2^\circ$  и рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции по существу соответствующей фиг. 32.

В разных аспектах, представлены способы получения гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в виде кристаллической формы А. В разных вариантах, способы получения (S)-ТПМА HCl формы А начинают с (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, различные другие варианты начинают с по существу рацемического (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

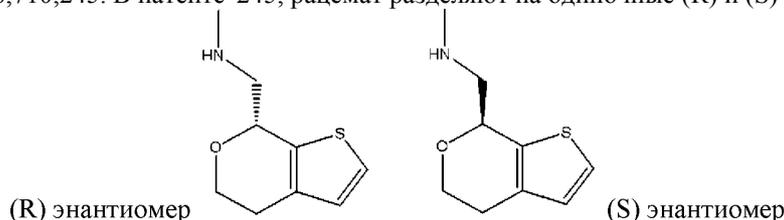
В разных аспектах, представлены способы получения гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в виде кристаллической формы А с разным распределением частиц по размерам.

В примере 1А-1С представлены и иллюстрированы разные варианты способов получения (S)-ТПМА HCl формы А. В примере 2 представлены и иллюстрированы разные варианты способов получения разного распределения частиц по размерам для (S)-ТПМА HCl формы А.

Синтез рацемического (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина HCl



описан в US 8,710,245. В патенте '245, рацемат разделяют на одиночные (R) и (S) энантиомеры:



хроматографией на колонке. Свободное основание (S)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина представляет собой желтое масло, которое разлагается в течение времени под воздействием воздуха.

В разных вариантах способов в соответствии с данным изобретением, баланс между полиморфами А и В сдвинут к по существу чистому полиморфу формы А контролируемым добавлением раствора, содержащего от около 5% до около 10% HCl в изопропанол в раствор свободного основания (S)-ТПМА в изопропанол при температуре 20-60°C, предпочтительно, около 40°C. В разных вариантах, контролируемое добавлением предпочтительно проводят в виде экспоненциального добавления, где раствор HCl сначала добавляют медленно, и скорость неуклонно повышают. Скорость добавления HCl, в разных вариантах, 10% раствора HCl добавляют в первый период времени от около 10 мин до около 90 мин, 30% раствора HCl добавляют во второй период времени от около 10 мин до около 90 мин и оставшийся раствор HCl добавляют в третий период времени от около 10 мин до около 90 мин.

В разных вариантах, медленное добавление раствора кислоты (например, медленная скорость перенасыщения) с экспоненциальным профилем добавления (примеры включают, но не ограничены ими, профиль добавления по типу Маллина-Нивлта, см., например, J.W. Mullin and J. Nyvlt, Chem Eng Sci. 1971; 26:3, 369-377), более высокая рабочая температура, более низкая концентрация исходного раствора свободного основания и более высокое содержание воды в кристаллизующей смеси благоприятствуют образованию больших кристаллов (S)-ТПМА HCl формы А; в то время как более низкая рабочая температура, более высокая концентрация исходного раствора свободного основания и более низкое содержание воды в кристаллизующей смеси благоприятствуют образованию меньших кристаллов (S)-ТПМА HCl формы А. Должно быть понятно, что средний, средний и/или срединный размер частиц обычно не является единственной определяющей желаемого РЧР, скорее ширина РЧР часто важна.

Авторы данного изобретения также обнаружили способ модулирования распределения частиц по размерам кристаллического (S)-ТПМА гидрохлорида и, в частности, кристаллического (S)-ТПМА гидрохлорида формы А, в желаемом интервале, например, РЧР, благоприятного для прессования таблеток и/или получения хорошей кинетики раствора. В разных вариантах, было обнаружено, что распределение частиц по размерам (S)-ТПМА гидрохлорида может быть модулировано: (i) скоростью добавления HCl во время образования (S)-ТПМА HCl (например, стадия 4b на схеме 4), (ii) концентрацией свободного основания (S)-ТПМА в растворе до добавления HCl (например, концентрацией соединения F на схеме 4 между стадиями 4a и 4b); (iii) температурой раствора во время добавления HCl; (iv) содержанием воды в кристаллизующей смеси; и (v) процессов реакции.

Согласно фиг. 7А, 7В, 8А, 8В, 8С и 9А, представлены разные данные РЧР для (S)-ТПМА HCl формы А, полученные в разных условиях, как далее обсуждается в примере 2. Данные РЧР с фиг. 7А, 7В, 8А, 8В и 8С получают с помощью метода лазерного дифракционного анализа размеров частиц с применением анализатора Malvern Mastersizer 2000, и данные РЧР с фиг. 9А получают с помощью метода лазерного дифракционного анализа размеров частиц с применением инструмента Horiba LA-920, и все данные представлены в виде % объемного как функции от размера частиц.

Было обнаружено, что на РЧР кристаллов (S)-ТПМА HCl формы А в разных вариантах может влиять скорость образования перенасыщения (например, контролируемая профилем дозирования раствора HCl на стадии 4b схемы 4), рабочая температура, содержание воды и реакционный процесс (например, смешивание, обработка ультразвуком и т.д.). Например, в разных вариантах, было обнаружено, что обработка ультразвуком во время добавления HCl с получением (S)-ТПМА HCl (например, стадия 4b на схеме 4) может значительно снизить конечный размер кристаллов (S)-ТПМА HCl (например, D50=20-30 мкм) формы А, за счет стимулирования зарождения кристаллов во время добавления HCl.

В разных вариантах реакционной кристаллизации (S)-ТПМА HCl, скорость образования перенасы-

щения может напрямую контролироваться скоростью добавления раствора HCl; более быстрым дозированием (добавлением HCl), благоприятствующим образованию меньших кристаллов, и медленным дозированием, благоприятствующим образованию больших кристаллов. Однако более быстрое добавление дает более широкое распределение РЧР.

В разных вариантах, рабочая температура может применяться для влияния на кинетическое поведение для образования и роста кристаллов, а также растворимость. Было обнаружено, что более высокая температура повышает средний размер кристалла и ширину РЧР.

В разных вариантах, исходная концентрация свободного основания (S)-(-)-ТПМА до реакционной перекристаллизации может применяться для влияния на кинетическое поведение для зарождения кристаллов и роста кристаллов. Было обнаружено, что более высокая исходная концентрация свободного основания (S)-(-)-ТПМА снижает и средний размер частиц, и ширину РЧР.

Хотя растворителем в экспериментах, описанных в примере 1А и выше, является изопропанол, температура/растворимость, в разных вариантах, могут применяться алкиловые спирты, имеющие 4 атома углерода или меньше, включая, но не ограничиваясь ими, n-пропанол, изопропанол и n-бутанол.

В разных вариантах, свободное основание (S)-ТПМА растворяют в системе растворителей, содержащей 90-100% изопропанола.

В разных вариантах, система растворителей содержит 90-99% изопропанола, и остаток является водой. В разных вариантах, система растворителей содержит 93-97% изопропанола, и остаток является водой.

В разных вариантах, система растворителей содержит >99% изопропанола. Присутствие воды, в разных вариантах, вплоть до 5% дает кристаллы (S)-ТПМА HCl полиморфа формы А, которые являются больше кубическими, чем шестигранными по морфологии. В разных вариантах, способы в соответствии с данным изобретением представляют (S)-ТПМА HCl кристаллы формы А с повышенной кубической морфологией. В разных вариантах композиций, лекарственных средств и составов в соответствии с данным изобретением, кристаллы (S)-ТПМА HCl формы А с повышенной кубической морфологией предпочтительны, как более текучие, чем шестигранная морфология, и как обладающие преимуществами в образовании определенных твердых пероральных дозированных форм, например, в некоторых операциях получения таблеток.

В примере 1А, гидрохлорид в изопропанолу получают в виде 6 мас.%, но могут применяться и другие концентрации; например, в разных вариантах, от около 4% до около 10%. В разных вариантах, HCl в алкиловом спирте, имеющем 4 атома углерода или меньше, например изопропанолу, может быть добавлена в соотношениях от 1,0 до 1 вплоть до 1,2 до 1 стехиометрии на основе амина в (S)-ТПМА.

Концентрация свободного основания (S)-ТПМА в алкиловом спирте, имеющем 4 атома углерода или меньше, например изопропанолу, по наблюдению является рабочей в широком интервале. В разных вариантах, концентрация раствора свободного основания (S)-ТПМА составляет от около 5,0% до 25,0 мас.%, и предпочтительно, от около 10% до около 15%. В разных вариантах, концентрация раствора свободного основания (S)-ТПМА составляет около 10,0%, около 11,0%, около 13,0%, или, в некоторых случаях, около 15,0 мас.%.

Обращаясь к представленным здесь идеям, квалифицированный специалист поймет, что очень разбавленные растворы свободного основания (S)-ТПМА вероятно дадут меньший выход из-за конечной растворимости (S)-ТПМА гидрохлорида в алкиловых спиртах, содержащих 4 атома углерода или менее, например изопропанолу.

В некоторых вариантах, распределение частиц по размерам кристаллов (S)-ТПМА HCl формы А может контролироваться балансом между скоростью добавления реагента, местным и общим перенасыщением, массообменом и площадью поверхности кристалла.

Было обнаружено, что медленное добавление раствора кислоты, например, по профилю добавления Муллина-Нивлта, более высокая рабочая температура, более низкая концентрация исходного раствора свободного основания, присутствие воды в системе растворителей, затравка благоприятствуют образованию больших кристаллов полиморфа формы А (S)-ТПМА HCl, и обработка ультразвуком во время перенасыщения благоприятствует образованию меньших кристаллов полиморфа форма А (S)-ТПМА HCl.

В разных вариантах представлены соединения, содержащие кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие распределение частиц по размерам (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50) от около 15 мкм до около 30 мкм, D10 более около 10 мкм и D90 менее около 40 мкм; и предпочтительно, с D50 от около 20 мкм до около 30 мкм.

В разных вариантах представлены соединения, содержащие кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие распределение частиц по размерам (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50) от около 15 мкм до около 30 мкм, (и, предпочтительно, от около 20 мкм до около 30 мкм) и разбросом менее около 1,75, менее около 1,5, менее около 1 или менее около 0,8.

В разных вариантах, представлены соединения, содержащие кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие распределение частиц по размерам (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50) от около 100 мкм до около 135 мкм (и, предпочтительно, D50 от около 100 мкм до около 110 мкм), D10 более около 60 мкм и D90 менее около 165 мкм; и предпочтительно, с

D10 более около 70 мкм и D90 менее около 150 мкм.

В разных вариантах, представлены соединения, содержащие кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие распределение частиц по размерам (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50) от около 100 мкм до около 135 мкм (и, предпочтительно, D50 от около 100 мкм до около 110 мкм) и разбросом менее около 1,75, менее около 1,5, менее около 1 или менее около 0,8.

В разных вариантах, представлены соединения, содержащие кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие распределение частиц по размерам (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50) от около 135 мкм до около 180 мкм (и, предпочтительно, D50 от около 160 мкм до около 170 мкм), D10 более около 100 мкм и D90 менее около 250 мкм; и предпочтительно, с D10 более около 110 мкм и D90 менее около 230 мкм.

В разных вариантах, представлены соединения, содержащие кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие распределение частиц по размерам (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50) от около 135 мкм до около 180 мкм (и предпочтительно D50 от около 160 мкм до около 170 мкм) и разбросом менее около 1,75, менее около 1,5, менее около 1 или менее около 0,8.

В разных вариантах, представлены соединения, содержащие кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие распределение частиц по размерам (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50) от около 180 мкм до около 230 мкм (и предпочтительно, D50 от около 190 мкм до около 220 мкм), D10 более около 110 мкм и D90 менее около 350 мкм; и предпочтительно, с D10 более около 120 мкм и D90 менее около 340 мкм.

В некоторых вариантах, D10 составляет более около 50 мкм. В некоторых вариантах, D10 составляет более около 75 мкм. В некоторых вариантах, D10 составляет более около 80 мкм. В некоторых вариантах, D10 составляет более около 90 мкм. В некоторых вариантах, D10 составляет более около 100 мкм. В некоторых вариантах, D10 составляет более около 110 мкм. В некоторых вариантах, D10 составляет более около 120 мкм. В некоторых вариантах, D10 составляет более около 130 мкм. В некоторых вариантах, D10 составляет более около 150 мкм. В некоторых вариантах, D90 составляет более около 200 мкм. В некоторых вариантах, D90 составляет более около 250 мкм. В некоторых вариантах, D90 составляет более около 300 мкм. В некоторых вариантах, D90 составляет более около 350 мкм. В некоторых вариантах, D90 составляет более около 400 мкм. В некоторых вариантах, медиана (D50) находится в интервале любого из вариантов, представленных здесь, например, от около 50 мкм до около 400 мкм, от около 100 мкм до около 300 мкм, от около 120 мкм до около 300 мкм, и т.д.

В разных вариантах, представлены соединения, содержащие кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие распределение частиц по размерам (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50) от около 180 мкм до около 230 мкм (и предпочтительно, D50 от около 190 мкм до около 220 мкм) и разброс менее около 1,75, менее около 1,5, менее около 1 или менее около 0,8.

В разных вариантах, способы в соответствии с данным изобретением дают кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие РЧР (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50) от около 15 мкм до около 30 мкм, D10 более около 10 мкм и D90 менее около 40 мкм; и предпочтительно, с D50 от около 20 мкм до около 30 мкм, D10 более около 10 мкм и D90 менее около 40 мкм; где способы включают обработку ультразвуком во время стадии перенасыщения раствора свободного основания (S)-ТПМА с получением (S)-ТПМА HCl.

В разных вариантах, способы в соответствии с данным изобретением дают кристаллы формы А (S)-ТПМА HCl, имеющие РЧР (при измерении лазерной дифракцией, например, как указано в примере 2) с медианой (D50), в разных вариантах, от около 100 мкм до около 230 мкм, от около 100 мкм до около 135 мкм, от около 135 мкм до около 180 мкм или от около 180 мкм до около 230 мкм; и имеющие разброс менее около 1,75, менее около 1,5, менее около 1 или менее около 0,8; где способы включают экспоненциальное добавление HCl во время реакционной перекристаллизации (S)-ТПМА с получением (S)-ТПМА HCl. В разных вариантах, экспоненциальное добавление включает добавление от около 10% до около 15% раствора HCl в течение первого периода времени, добавление от около 30% до около 40% раствора HCl в течение второго периода времени после первого периода времени и добавления остатка (от около 45% до около 60%) раствора HCl в течение третьего периода времени после второго периода времени. В разных вариантах, первый, второй и третий периоды времени составляют, независимо, от около 10 мин до около 90 мин. В разных вариантах, первый, второй и третий периоды времени по существу равны в пределах  $\pm 10\%$  друг от друга.

В разных аспектах, представлены способы получения гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в виде кристаллической формы А. В разных вариантах, способ включает:

- (a) растворение свободного основания (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в системе растворителей, содержащей алкиловый спирт, имеющий 4 атома углерода или меньше;
- (b) добавление избытка HCl в алкиловом спирте, имеющем 4 атома углерода или меньше; и

(с) выделение кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В разных вариантах, алкиловым спиртом является один или более из n-пропанола, изопропанола и n-бутанола, и в разных вариантах, алкиловым спиртом предпочтительно является изопропанол.

В разных вариантах способов получения гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в виде формы А, где способ включает:

(а) объединение рацемического-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина со стехиометрическим избытком (R)-миндальной кислоты в растворителе;

(b) выделение R-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина;

(с) высвобождение (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина из (R)-миндалята;

(d) растворение (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в системе растворителей, содержащей алкиловый спирт, имеющий 4 атома углерода или меньше;

(е) добавление HCl в алкиловом спирте, имеющем 4 атома углерода или меньше; и

(f) выделение кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В разных вариантах, алкиловым спиртом является один или более из n-пропанола, изопропанола и n-бутанола и в разных вариантах, алкиловым спиртом предпочтительно является изопропанол.

Синтез (S)-ТПМА гидрохлорид описан в US 8,710,245. Методику синтеза, описанную в патенте '245, используют для получения небольших количеств соединения. Эта методика требует хроматографических разделений, которые обычно не подходят для крупномасштабного производства. Например, хроматографические разделения с нормальной фазой или хиральной фазой не практикуются при крупномасштабном производстве. Методики разделения были разработаны для замены хиральных хроматографических разделений. Методы разделения надежны, практичны, легко масштабируются и обычно используются для получения хиральных соединений в различных масштабах. При крупномасштабном производстве (S)-ТПМА гидрохлорида, разработали медиированное R-миндальной кислотой отделение свободного основания (S)-ТПМА для замены хирального хроматографического разделения N-B<sup>o</sup>C-ТПМА.

Методику из патента '245 проводят в масштабе 1 г. Обработка реакционной смеси включает нейтрализацию продукта (S)-ТПМА трифлата с карбонатом калия, и полученное свободное основание обрабатывают метанольной HCl с получением (S)-ТПМА HCl соли, которую выделяют после добавления антирастворителя МТБЭ. Описанный здесь способ дает (S)-ТПМА трифлат с высокой чистотой. Обычно (S)-ТПМА трифлат получают с 76-80% выходом с >99,2% чистотой. Описанный здесь способ короче, так как нет необходимости получать свободное основание и затем превращать его в (S)-ТПМА HCl соль. 2-метил ТГФ является подходящим растворителем для этой стадии. МТБЭ используют в качестве антирастворителя для стадии кристаллизации. 2-метил ТГФ является зеленым растворителем, который желателен больше, чем растворитель II класса, 1,4-диоксан, применяемый в способе из патента '245.

В некоторых вариантах, представлен способ получения (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, где способ включает:

(а) взаимодействие 2-(тиофен-3-ил)этан-1-ола с N-метиламиноацетальдегидом диметилацеталем и трифлатной кислотой с получением трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина; и

(b) взаимодействие трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с основанием с получением (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

В некоторых вариантах, здесь представлен способ получения (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, где способ включает:

(а) взаимодействие 2-(тиофен-3-ил)этан-1-ола с N-метиламиноацетальдегидом диметилацеталем и трифлатной кислотой с получением трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина;

(b) взаимодействие трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с основанием с получением (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина;

(с) взаимодействие (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с (R)-миндальной кислотой с получением (R)-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина; и

(d) взаимодействие (R)-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с основанием с получением (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

В некоторых вариантах, представлен способ получения солей (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, где способ включает взаимодействие (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с кислотой. Например, взаимодействие (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с HCl даст соответствующую соль HCl.

В некоторых вариантах, представлен способ получения трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В некоторых вариантах, способ включает взаимодействие 2-(тиофен-3-ил)этан-1-ола с N-метиламиноацетальдегидом диметилацеталем и трифлатной кислотой с получением

трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В некоторых вариантах, взаимодействие может проводиться в присутствии растворителя. Растворителем может быть простой эфир, такой как 2-метилтетрагидрофуран. В некоторых вариантах, взаимодействие 2-(тиофен-3-ил)этан-1-ола с N-метиламиноацетальдегидом диметилацеталем и трифлатной кислотой проводят при температуре от около 50°C до 100°C. В некоторых вариантах, при температуре от около 75°C до 85°C, например, 80°C. В некоторых вариантах, способ включает взаимодействие 2-(тиофен-3-ил)этан-1-ола с серной кислотой, N-метиламиноацетальдегидом диметилацеталем и трифлатной кислотой.

В некоторых вариантах, представлен способ получения (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В некоторых вариантах, способ включает взаимодействие трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с основанием с получением (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В некоторых вариантах, основанием является основание щелочного металла, такое как КОН. В некоторых вариантах, взаимодействие проводят в присутствии растворителя. Растворителем может быть простой эфир, такой как метил т-бутиловый эфир.

В некоторых вариантах, представлен способ получения (R)-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В некоторых вариантах, способ включает взаимодействие (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с (R)-миндальной кислотой с получением (R)-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В некоторых вариантах, взаимодействие проводят в полярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил и ацетон или их смесь.

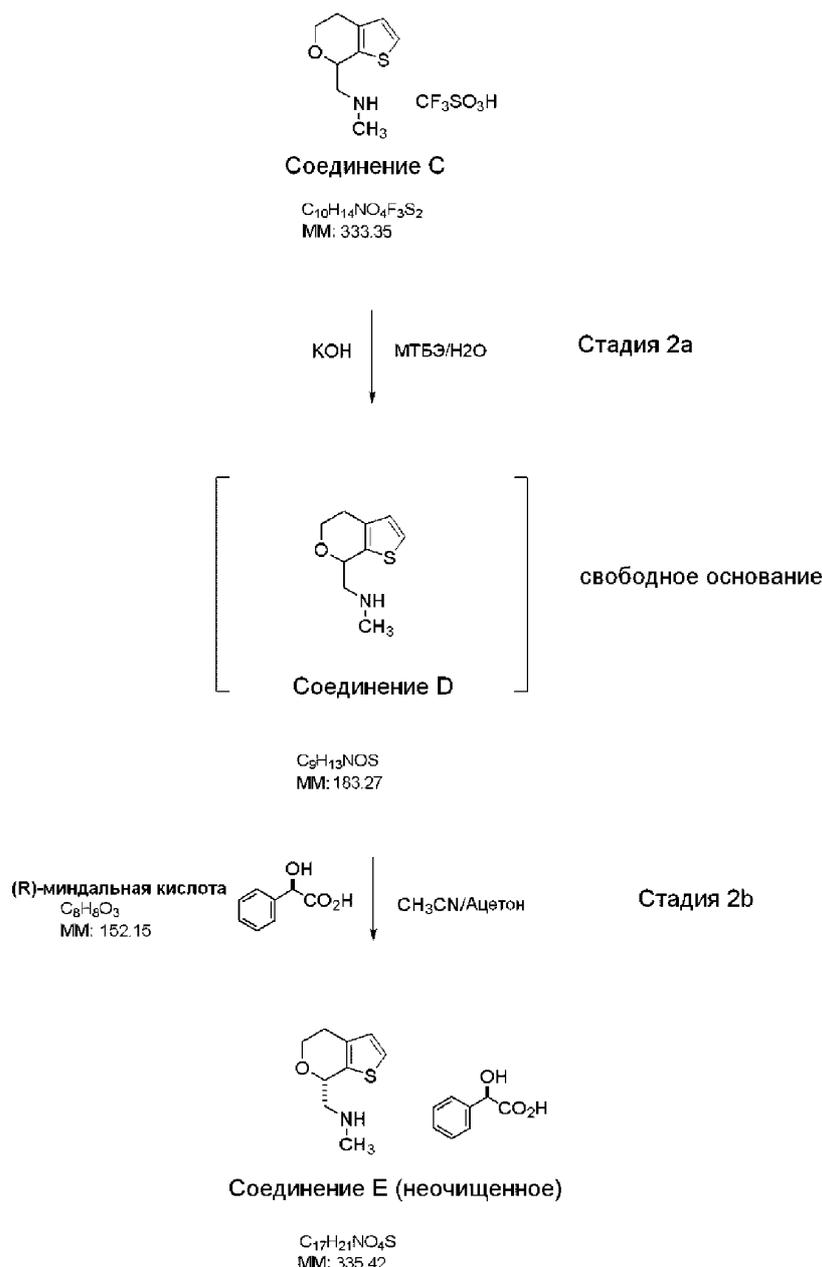
В некоторых вариантах, представлен способ получения (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В некоторых вариантах, способ включает взаимодействие (R)-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с основанием с получением (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина. В некоторых вариантах, основание является основание щелочного металла, такое как КОН. В некоторых вариантах, взаимодействие проводят в растворителе. Растворителем может быть простой эфир или вода или их смесь. В некоторых вариантах, простым эфиром является метил т-бутиловый эфир.

Пример 1А. Получение HCl (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина кристаллической формы А.

Схема 1. Получение трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.



намина.



В разных вариантах, ди-*p*-толуолил-*D*-винную кислоту (*D*-ДТВК) применяют в качестве разделяющего агента с получением (*S*)-ТПМА-*D*-ДТВК соли, и авторы данного изобретения обнаружили, что применение *D*-ДТВК является разделением на кинетической основе. Однако на схеме 2 данного примера представлено применение (*R*)-миндальной кислоты, и авторы данного изобретения обнаружили, что диастереомерная кристаллизация с (*R*)-миндальной кислотой является разделением на термодинамической основе.

К суспензии 555,3 г ТПМА трифлата (соединение 1С) в 1668 мл метил трет-бутилового эфира (МТБЭ) добавляют 1076 г 1,77 N водного КОН. После перемешивания в течение 10 мин pH проверяют, и если он меньше 13, добавляют небольшие порции 1,77 N КОН до получения pH 13 или больше. Водный и органический слои осаждают и разделяют и отдельно собирают. Слой органической фазы МТБЭ (верхний) берут для дальнейшей обработки. Слой водной фазы (нижний) экстрагируют дважды МТБЭ (сначала 835 мл и затем 150 мл), органический слой (МТБЭ) собирают каждый раз. Слой МТБЭ (органические слои) объединяют и промывают 20%-ным водным раствором NaCl (492,9 г), перемешивают, и фазы осаждают в течение 10 мин. Водный слой удаляют, и оставшийся органический слой МТБЭ дистиллируют при атмосферном давлении для снижения объема реакционной смеси до целевого уровня 1,9 л. После завершения поток охлаждают до около 45°C и концентрируют до целевого объема 890 мл вакуумной дистилляцией, сохраняя температуру 35-45°C. Содержание воды после вакуумной дистилляции составляет около 0,37 мас.%. Затем проводят фильтрацию для удаления нерастворимых материалов с применением промывки 204 мл МТБЭ, и поток (фильтрат) переносят в чистый реактор. Добавляют 2512 мл аце-

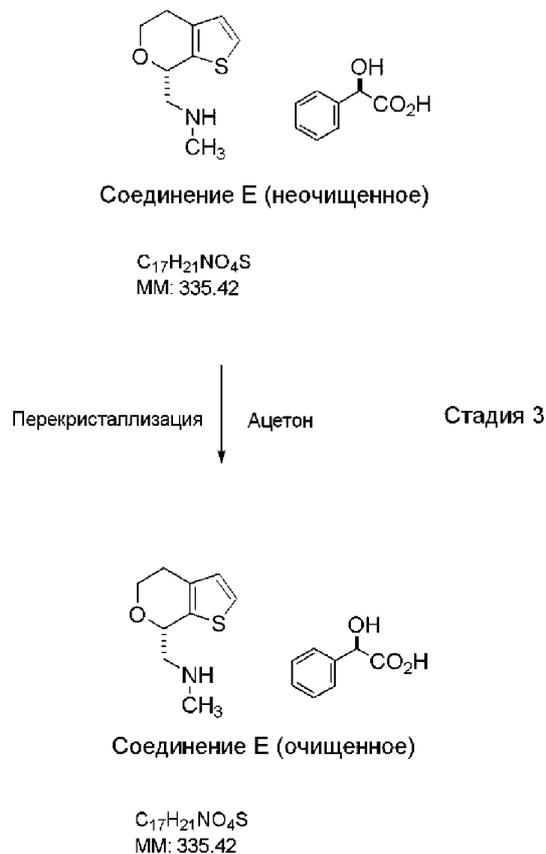
тонитрила, и производят смену растворителя через вакуумную дистилляцию при 35-45°C до целевого объема 800 мл, и реактор промывают 150 мл ацетонитрила и добавляют в проток. Затем добавляют ацетонитрил, при необходимости, в раствор свободного основания ТПМА (соединения D) в ацетонитриле до достижения около 33 мас.% соединения D.

Раствор 250,3 г (R)-миндальной кислоты в 1828 мл ацетона нагревают до 48±2°C. Ацетон может быть заменен ацетонитрилом. Раствор свободного основания ТПМА в ацетонитриле (917,7 г раствор 302,1 г соединения D в ацетонитриле) затем добавляют со скоростью, сохраняющей температуру реакции ниже 51°C. После перемешивания при 48±2°C в течение около 10 мин, поток охлаждают до 45±2°C и загружают 1,5 г затравочных кристаллов (S)-ТПМА (R)-миндалята. Поток перемешивают при 45±2°C в течение около 30 мин и линейно охлаждают до 21±2°C в течение более 90 мин. После выдерживания при 45±2°C в течение около 30 мин, поток линейно охлаждают до 10±2°C в течение более 45 мин. Реакционную суспензию затем перемешивают в течение 60 мин при 10±2°C, фильтруют, и лепешку продукта промывают смесью ацетон/CH<sub>3</sub>CN (2,3:1 мас./мас.). Влажную лепешку сушат в вакууме при 40±2°C до постоянной массы с получением неочищенного (S)-ТПМА (R)-миндалята (соединение E) в виде белого кристаллического твердого вещества и с выходом около 41%.

Схема 3. Перекристаллизация (R) миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Схема 3 представляет способ перекристаллизации (R) миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, ((S)-ТПМА (R)-миндалята). Должно быть понятно, что могут применяться разные другие растворители перекристаллизации. На схеме 3 из данного примера представлено применение ацетона, и авторы данного изобретения обнаружили, что ацетон может давать сочетание достаточно высокого выхода и эффективного отторжения ключевых примесей. В разных вариантах, количество ацетона выбирают на основе растворимости (S)-ТПМА (R)-миндалята в ацетоне при температуре кипения с обратным холодильником, предпочтительно, применяют минимальное количество ацетона, требуемое для растворения неочищенного (S)-ТПМА

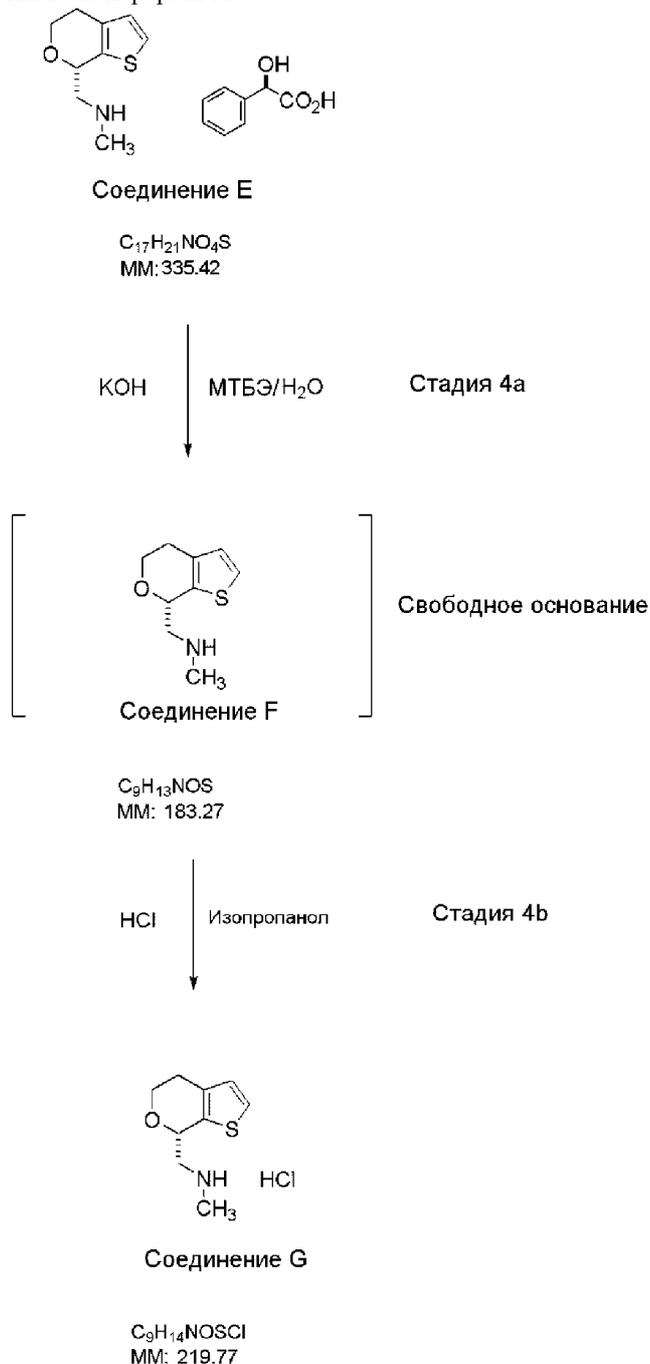
(R)-миндалята. В разных вариантах, растворителем является ацетонитрил вместо ацетона, где (S)-ТПМА (R)-миндалят растворяется при около 52±2°C. В разных вариантах, на схеме 3 представлена вызванная затравкой кристаллизация, которая проводится при линейном охлаждении от 47±2°C до 21±2°C в течение 90 мин с последующим выдерживанием в течение 30 мин при 21±2°C, с последующим линейным охлаждением до 10±2°C в течение 45 мин и выдерживанием при 10±2°C предпочтительно минимум 1 ч.



Суспензию неочищенного (S)-ТПМА (R)-миндалята (соединение E) со схемы 2 (200,1 г) в 4205 мл ацетона нагревают до около 56°C (температура кипения ацетона) и перемешивают до получения про-

зрачного раствора. После охлаждения раствора до  $47\pm 2^\circ\text{C}$  в течение приблизительно 20 мин добавляют затравочные кристаллы (S)-ТПМА (R)-миндалята. Поток перемешивают при  $47\pm 2^\circ\text{C}$  в течение около 30 мин и линейно охлаждают до  $21\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 90 мин. После выдерживания при  $21\pm 2^\circ\text{C}$  в течение около 30 мин, суспензию линейно охлаждают до  $10\pm 2^\circ\text{C}$  в течение более 45 мин и затем перемешивают в течение 1 ч при  $10\pm 2^\circ\text{C}$ , фильтруют, и лепешку продукта промывают ацетоном (дважды 401 мл каждый раз). Влажную лепешку сушат в вакууме при около  $40\pm 2^\circ\text{C}$  до постоянной массы с получением (S)-ТПМА (R)-миндалята (очищенного соединения E) в виде белого кристаллического твердого вещества с выходом около 77%.

Схема 4. Получение гидрохлорида (S)-(-)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина кристаллической формы А.



На схеме 4 данного примера представлена реакционная кристаллизация (S)-(-)-(4,5-дигидро-7H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина HCl, ((S)-ТПМА HCl), в виде кристаллической формы А. Авторы данного изобретения обнаружили, что при кристаллизации (S)-ТПМА HCl он демонстрирует две разных морфологии (полиморфа), первая в виде блочных кристаллов (форма А) и вторая в виде игольчатых кристаллов (форма В). На основе только исследований кристалла рентгеновской дифракцией, описанной здесь, форма А имеет моноклинную кристаллическую систему, а форма В имеет орторомбическую кристаллическую систему. Авторы данного изобретения обнаружили, что форма А является ста-

бильной формой в условиях реакции данного примера, и обнаружили, как избежать образования формы В. В разных вариантах, (S)-ТПМА (R)-миндалят сначала превращают в свободное основание, и HCl добавляют для получения суспензии.

К суспензии (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина (R)-миндалята (соединение E) со схемы 3 (100 г) в 305 мл МТБЭ добавляют 172,5 мл 10% водного раствора КОН. После перемешивания в течение 10 мин при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  водный и органический слои разделяют. Органический слой МТБЭ (верхний) сохраняют для дальнейшей обработки. Если pH водного слоя будет меньше 13, небольшие порции 10% раствора КОН добавляют для повышения pH до 13. Водный слой (нижний) снова дважды экстрагируют МТБЭ (сначала 208 мл МТБЭ, затем 155 мл МТБЭ), органический слой сохраняют для дальнейшей обработки каждый раз. Сохраненные органические слои объединяют, и объединенный органический слой подвергают азеотропной перегонке для удаления воды и дистиллируют при атмосферном давлении до целевого объема 140 мл. Поток затем фильтруют для удаления нерастворимого материала (например, соли, выпавшей в осадок из-за удаления воды) и фильтрат переносят в чистый реактор. Добавляют 775 мл изопропанола (с получением общего объема потока около 1030 мл), и замену растворителя проводят вакуумной дистилляцией при менее  $45^\circ\text{C}$  с получением 16-19%-ного раствора (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в изопропанол.

В разных вариантах, количество добавляемого изопропанола выбирают так, чтобы довести концентрацию % массового свободного основания (соединение F) до 16-19%. Реакционную смесь охлаждают до  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , доочищают на фильтре, фильтр промывают 78 мл изопропанола и фильтрат переносят в чистый реактор. Затем в реактор добавляют 201,6 г 6%-ного раствора HCl (мас./мас.) в изопропанол в течение 45 мин при около  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . Должно быть понятно, что в разных вариантах целевое количество HCl составляет около 10% избытка молярной эквивалентности относительно свободного основания (соединение F). HCl добавляют следующим образом, сначала 10% добавляют в течение 15 мин, затем 30% добавляют в течение 15 мин и остаток добавляют в течение 15 мин. Применяют обратную изогнутую мешалку при от 160 об./мин до 270 об./мин в 5 л реакторе, с объемом потока около 740 мл, и наблюдают полученные частицы разумного размера и распределение частиц без очевидной агломерации. Полученную суспензию нагревают до  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  линейно в течение 20 мин и выдерживают при  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение около 30 мин. Затем ее охлаждают линейно до  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. После перемешивания при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение около 30 мин суспензию фильтруют, и лепешку продукта промывают изопропанолом (сначала 86 мл, затем 92 мл). Лепешку сушат в вакууме при  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  до постоянной массы с получением (S)-(-)-ТПМА гидрохлорида (соединения G) в виде белого кристаллического твердого вещества с выходом около 84%.

На стадии 4b схемы 4, медленное добавление, которое дает низкую скорость образования перенасыщения, благоприятствует образованию желаемых блочных кристаллов (S)-(-)-ТПМА HCl (форма A), понижая образование нежелаемых игл (форма B). Более высокая температура также благоприятствует образованию блочных кристаллов формы A по сравнению с формой B.

<sup>1</sup>H ЯМР спектр гидрохлорида (S)-(-)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина (соединение G), полученного в примере 1A, показан на фиг. 10 и имеет следующие характеристики: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ч./млн): 2,53 (с, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,5-2,8 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 3,15-3,37 (2дд, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 3,77 и 4,13 (2дд, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 5,19 (дд, 1H, O-CH-C=); 6,95 (д, J=5 Гц, 1H, HC=); 7,49 (дд, J=5 Гц, 1H, HC=); 9,12 (ш, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

Пример 1B. Альтернативное получение (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина трифлата.

2-(Тиюфен-3-ил)этанол (40 г, 0,31 моль) помещают в 1 л реактор, оборудованный механической мешалкой, входом для N<sub>2</sub> и термопарой. Добавляют N-метиламиноацетальдегид диметилацеталь (38,8 г, 0,28 моль) и 600 мл 2-метилтетрагидрофурана. Полученный раствор охлаждают до около  $5^\circ\text{C}$ . Медленно добавляют серную кислоту (111,3 г, 1,13 моль), сохраняя температуру реакции ниже  $20^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь нагревают до  $35^\circ\text{C}$  и перемешивают в течение 4 ч. Исследование ВЭЖХ реакционной смеси показывает около 31% образования продукта (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина (ТПМА). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и растворитель удаляют в вакууме. Полученный остаток разбавляют 300 мл метил трет-бутилового эфира (МТБЭ). Смесь охлаждают до около  $10^\circ\text{C}$  и добавляют 500 мл 25 мас.% водн. NaOH, сохраняя температуру реакции ниже  $30^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивают в течение 20 мин, слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют (150 мл и 100 мл) МТБЭ. Объединенный органический слой затем концентрируют через удаление растворителя дистилляцией. Концентрированный органический слой затем охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и затем медленно добавляют 20 г (0,13 моль) трифлатной кислоты, сохраняя температуру реакции ниже  $10^\circ\text{C}$ . Полученную суспензию перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Суспензию фильтруют, и влажную лепешку промывают МТБЭ (2×20 мл), сушат в вакууме с получением ТПМА трифлата в виде белого твердого вещества (13,0 г, 13,75% выход с 97% чистотой).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 2,62 (с, 3H) 2,64-2,76 (м, 2H) 3,22 (дд, J=12,91, 9,78 Гц, 1H) 3,40 (дд, J=12,91, 2,74 Гц, 1H) 3,79 (ддд, J=11,54, 8,80, 4,30 Гц, 1H) 4,00-4,20 (м, 1H) 5,09 (дд, J=9,59, 1,76 Гц, 1H) 6,95 (д, J=5,09 Гц, 1H) 7,50 (д, J=5,02 Гц, 1H) 8,59 (шс, 2H)

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 25,53, 33,02, 52,19, 62,73, 70,23, 124,62, 127,54, 131,01, 134,87.

Пример 1С. Альтернативное получение (R) миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

К суспензии 1,0 г (3,0 ммоль) ТПМА трифлата в 3 мл МТБЭ добавляют 10% КОН (0,217 г в 2 мл воды, 3,8 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин. Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют МТБЭ (2×3 мл). Объединенный органический слой промывают 1×2 мл 20 мас.%, водного NaCl. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают досуха с получением свободного основания (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина в виде бесцветного масла (0,473 г, 86,2%). Его растворяют в 2,4 мл ацетонитрила и добавляют к раствору 0,392 г (2,5 ммоль) R-миндальной кислоты в 2,4 мл ацетонитрила. Полученный раствор нагревают до 38°C и засевают 15 мг кристаллов (R) миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, перемешивают в течение 30 мин при 38°C и охлаждают до КТ и затем до 10°C. Суспензию перемешивают при 10°C в течение 30 мин и фильтруют. Влажную лепешку промывают холодным (10°C) ацетонитрилом, 2×1 мл, сушат с получением неочищенного (S)-ТПМА (R)-миндалята в виде белого твердого вещества (0,292 г, 33,75% выход, 96% чистота, 9,3:91,7 отношение R:S изомеров).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 2,49 (с, 3H), 2,57-2,79 (м, 2H) 3,00-3,17 (м, 2H) 3,69 (ддд, J=11,64, 8,90, 4,50 Гц, 1H) 4,08 (ддд, J=11,35, 5,48, 3,52 Гц, 1H) 4,66 (с, 1H) 4,89-5,07 (м, 1H) 6,91 (д, J=4,70 Гц, 1H) 7,13-7,32 (м, 3H) 7,36-7,44 (м, 3H)

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 25,63, 33,72, 53,42, 62,70, 71,26, 73,20, 124,23, 126,36, 126,42, 127,29, 127,52, 132,48, 134,24, 142,85, 174,78.

Пример 2. Контроль распределения частиц по размерам кристаллов формы А (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина HCl.

Проводят ряд экспериментов для разных аспектов реакционной перекристаллизации (например, схема 4 в примере 1А) для разработки способов и получения разного распределения частиц по размерам кристаллов (S)-(-)-ТПМА HCl формы А. Условия реакции по существу такие же, как указаны в примере 1А в отношении схемы 4, за исключением модификаций, описанных в этом примере 2.

Данные РЧР этого примера 2 получают с применением лазерного дифракционного анализатора размера частиц образца, диспергированного в растворителе. Данные с фиг. 7А, 7В, 8А, 8В и 8С получают с применением анализатора Malvern Mastersizer 2000, и данные с фиг. 9А получают с применением лазерного дифракционного анализатора размера частиц Horiba LA-920. Все размеры частиц и значения D(4,3), D10, D50, D90 и т.д. указаны в микрометрах (мкм), и все распределения указанных в % объемных как функция от размера частиц.

Образец (S)-ТПМА HCl диспергируют в растворе Span®-85 (триолеата сорбитана) и гексане. В этом примере, раствор диспергатора содержит 2 г Span®-85 в 1 л гексана, с получением 0,2% (мас./об.) раствора Span®-85 в гексане. Все образцы аккуратно просеивают через сито #30 меш до добавления в раствор диспергатора.

Раствор суспензии для анализа получают добавлением приблизительно 5 мл раствора диспергатора 0,2% Span®-85 в гексане к 1,5-3 г просеянного образца (S)-ТПМА HCl, и раствор осторожно взбалтывают до увлажнения всех твердых веществ. Затем добавляют 35 мл раствора диспергатора 0,2% Span®-85 в гексане, и раствор смешивают в течение, по крайней мере, 1 мин до измерения с применением мешалки, установленной на 500 об./мин с получением раствора суспензии. Действительное количество образца (S)-ТПМА HCl, к которому добавляют раствор диспергатора, определяют экспериментально и доводят так, что 2-3 мл полученного раствора суспензии дают затухание излучения лазера от 10% до 20%, измеренное применяемым инструментом.

До измерения инструмент выверяют и измеряют фон, и 2-3 мл раствора суспензии переносят в лунку для образца измерительного инструмента.

Данные на фиг. 7А, 7В, 8А, 8В и 8С получают с применением анализатора Malvern Mastersizer 2000, и в табл. 6 представлены подробности уставок инструмента анализатора Malvern Mastersizer 2000, применяемого в этом примере. Соответствующие и похожие уставки применяют на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц Horiba LA-920, применяемом для получения данных с фиг. 9А, более конкретно, для РЧР данных, полученных на Horiba LA-920, применяют 3% лецитин в Isopag G.

Таблица 6  
Уставки анализатора Malvern Mastersizer 2000

Параметр	Уставка
Скорость мешалки/насоса	1750 об./мин.
Ультразвук	0
Показатель преломления образца	1,5 (красный и синий цвет)
Абсорбция образца	0 (красный и синий цвет)
Наименование диспергатора	0,2% Span 85 в гексане
Показатель преломления диспергатора	1,38
Модель	Общая цель - нормальная чувствительность
Время измерения образца	30 секунд
Снимки образца	30000
Время измерения фона	30 секунд
Снимки измерения фона	30000
Количество циклов измерения	1

Модулирование скоростью образования перенасыщения.

Раствор, содержащий свободное основание (S)-(-)-ТПМА (например, раствор соединения F на схеме 4) реакционно перекристаллизуют в виде кристаллической формы (S)-(-)-ТПМА HCl добавлением HCl в изопропанол (ИПС) с получением перенасыщенного (S)-(-)-ТПМА HCl, из которого происходит кристаллизация. На фиг. 6А и 6В даны различные профили добавления 6% HCl в ИПС, что также показано в табл. 7. Измеренные полученные РЧР для профилей добавления на фиг. 6А и 6В представлены, соответственно, на фиг. 7А и 7В. В табл. 8 представлены параметры разных РЧР данных РЧР, представленных на фиг. 7А и 7В.

Было обнаружено, что экспоненциальное добавление реагента (HCl в ИПС) отвечает за перенасыщение, благоприятствующее образованию кристаллов формы А, и что меньшая скорость добавления дает больший медианный размер частиц и меньший разброс для РЧР.

Таблица 7  
Профили дозирования раствора HCl ИПС

Профиль	Добавление раствора HCl ИПС
Профиль добавления 1 (АР#1)	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 15 минут (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 15 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 15 минут
Профиль добавления 2 (АР#2)	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 90 минут (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 45 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 45 минут
Профиль добавления 3 (АР#3)	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 10 минут (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 10 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 10 минут
Профиль добавления 4 (АР#4)	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 15 минут (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 15 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 15 минут
Профиль добавления 5 (АР#5)	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 20 минут (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 20 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 20 минут
Профиль добавления 6 (АР#6)	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 30 минут (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 30 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 30 минут

Таблица 8  
Параметры распределения частиц по размерам для профилей дозирования

Профиль	D(4,3) (мкм)	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)
Профиль добавления 1	109,50	74,66	105,41	149,78
Профиль добавления 2	170,79	114,16	164,31	236,27
Профиль добавления 3	149,43	55,23	131,21	273,25
Профиль добавления 4	185,80	79,73	167,51	323,92
Профиль добавления 5	209,45	103,82	199,11	335,44
Профиль добавления 6	222,06	129,01	209,38	334,41

Модулирование температурой.

Раствор, содержащий свободное основание (S)-(-)-ТПМА (например, раствор соединения F на схеме 4) реакционно перекристаллизуют в виде кристаллической формы (S)-(-)-ТПМА HCl добавлением HCl в изопропанол (ИПС) при двух разных температурах, 25°C и 40°C. В табл. 9 представлены разные параметры РЧР измеренных данных РЧР при этих двух температурах.

Было обнаружено, что повышение температуры увеличивает медианный и средний размер частиц кристаллов формы А (S)-(-)-ТПМА HCl, но повышенная температура также увеличивает разброс РЧР.

Таблица 9  
Параметры распределения частиц по размерам для разных температур

Температура	D(4,3) (мкм)	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)
40°C	180	86	164	302
25°C	109	65	102	167

Модулирование концентрацией свободного основания.

Раствор, содержащий свободное основание (S)-(-)-ТПМА (например, раствор соединения F на схеме

4) реакционно перекристаллизуют в виде кристаллической формы (S)-(-)-ТПМА HCl добавлением HCl в изопропанол (ИПС) при трех разных исходных концентрациях свободного основания (S)-(-)-ТПМА, 10,8%, 13,0% и 15,2%. В табл. 10 представлены разные параметры РЧР измеренных данных РЧР, представленных на фиг. 8А-8С; где на фиг. 8А представлены данные РЧР для 15,2% концентрации свободного основания (S)-(-)-ТПМА, на фиг. 8В представлены данные РЧР для 13,0% концентрации свободного основания (S)-(-)-ТПМА и на фиг. 8С представлены данные РЧР для 10,8% концентрации свободного основания (S)-(-)-ТПМА.

Было обнаружено, что повышение исходной концентрации свободного основания (S)-(-)-ТПМА снижает и медианный размер частиц, и разброс РЧР, и что снижение исходной концентрации свободного основания (S)-(-)-ТПМА повышает и медианный размер частиц, и разброс РЧР.

Таблица 10

Параметры распределения частиц по размерам для разных концентраций свободного основания

Концентрация свободного основания (% массовый)	D(4,3) (мкм)	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)
15,2%	104	66	99	148
13,0%	109	65	102	167
10,8%	134	55	124	228

Модулирование содержанием воды.

Раствор, содержащий свободное основание (S)-(-)-ТПМА (например, раствор соединения F на схеме 4) реакционно перекристаллизуют в виде кристаллической формы (S)-(-)-ТПМА HCl добавлением HCl в изопропанол (ИПС) из растворов свободного основания (S)-(-)-ТПМА с разным содержанием воды (т.е. содержанием воды перед зарождением кристаллов), варьирующемся 2-5,5%. В табл. 11 представлены разные параметры РЧР для измеренных данных РЧР для указанного содержания воды.

Было обнаружено, что повышенное содержание воды обычно дает увеличенный медианный размер частиц, но снижает разброс РЧР.

Таблица 11

Параметры распределения частиц по размерам для разного содержания воды

Содержание воды (до зарождения кристаллов)	D(4,3) (мкм)	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)
2%	189,0	120,8	179,6	268,7
2,5%	154,4	77,5	140,4	249,3
3%	160,6	97,2	148,4	236,7
3,5%	158,4	100,3	150,0	225,5
4%	201,1	116,8	192,3	294,6
5%	216,8	115,1	204,9	332,6
5%	191,9	105,9	173,9	297,9
5,5%	220,7	141,4	211,3	309,0

Модулирование способом реакции.

Реакционную перекристаллизацию проводят двумя разными способами, (i) способом 1 с применением реактора идеального вытеснения (РИВ) с применением ультразвука к реакционной смеси во время зарождения кристаллов (например, во время стадии 4b схемы 4); и (ii) способом 2 с многостадийной смешанной суспензией и удалением смешанного продукта (MSMPR).

Химия, например, химические соединения, концентрации и стехиометрия, применяемые в реакционной кристаллизации в способе 1 и способе 2 были по существу такие же, как в примере 1А, где способ 1 и способ 2 начинают с раствором свободного основания (S)-(-)-ТПМА (соединение F) со схемы 4 в примере 1А с разными концентрациями.

Реакционную перекристаллизацию по способу 1 проводят следующим образом. Раствор свободного основания (S)-(-)-ТПМА и раствор HCl/ИПС закачивают, с применением перистальтических растворов, в виде отдельных потоков сырья в трубчатый кристаллизатор через смеситель Tee при контролируемой температуре (например, 40°C) и времени пребывания, с получением стадии 4b схемы 4. Кристаллизация проходит при протекании потока через трубки после контакта в Tee. Систему впрыска N<sub>2</sub> интегрируют в оба потока сырья для обеспечения периодического ввода газа. Выходящий раствор, после смесителя Tee, пропускают через трубчатую батарею (1/8" трубки ПФА) определенной длины, в зависимости от желеа-

мого времени пребывания. Для времени пребывания около 2,5 мин длина батареи составляет 3,5 м, и для времени пребывания около 5 мин длина батареи составляет 7 м. Контроль температуры батареи осуществляют с применением водной бани, в которую погружены Тее, приблизительно 10 см каждой из трубок для входного потока и батарею, и обработку ультразвуком проводят обработкой ультразвуком водной бани во время прохождения потока.

Реакционную перекристаллизацию по способу 2 проводят следующим образом. При многостадийном способе MSMPR применяют три стадии с технологическими потоками, непрерывно закачивающими исходные материалы в первый реакционный сосуд (кристаллизатор первой стадии), непрерывно выкачивающими продукты из первого реакционного сосуда во второй реакционный сосуд (кристаллизатор второй стадии), непрерывно выкачивающими продукты из второго реакционного сосуда в третий реакционный сосуд (кристаллизатор третьей стадии) и непрерывно выкачивающими продукты из третьего реакционного сосуда в сосуд для сбора продукта. Рабочий объем и условия реакции поддерживают в стабильном состоянии во время процесса, и каждый реакционный сосуд перемешивают.

Исходный раствор свободного основания (S)-(-)-ТПМА в изопропанолу и 13% раствор HCl в изопропанолу закачивают на первую стадию с установленной скоростью потока для контроля времени пребывания и соотношения свободного основания (S)-(-)-ТПМА к HCl для каждой стадии. Суспензию из кристаллизатора первой стадии переносят в кристаллизатор второй стадии, и 37% раствора HCl в изопропанолу закачивают в кристаллизатор второй стадии. Суспензию из кристаллизатора второй стадии переносят в кристаллизатор третьей стадии, и остаток (50%) раствора HCl в изопропанолу закачивают в кристаллизатор третьей стадии. Закачивание проводят перистальтическими насосами. Разные условия потока и остальные условия для каждой стадии суммированы в табл. 12.

Таблица 12  
Условия и параметры стадии MSMPR

СТАДИЯ 1		
	Средний объем (мл)	65,00
	Т <sub>ау</sub> 1 (мин)	10,00
	Общая скорость потока на стадии 1 (мл/мин)	6,50
	Объем партии (мл)	10,00
	Интервал партии (мин)	1,54
	Скорость потока сырья (мл/мин)	6,12
	Скорость потока HCL в ИПС (мл/мин)	0,38

	Рабочая температура (°C)	40
	Скорость перемешивания, перемешивание реакционного сосуда (об./мин.)	300
STAGE 1		
	Средний объем (мл)	75,8
	Тау 1 (мин)	10,00
	Общая скорость потока на стадии 1 (мл/мин)	7,58
	Объем партии (мл)	11,66
	Интервал партии (мин)	1,54
	Скорость потока HCL в ИПС (мл/мин)	1,08
	Рабочая температура (°C)	40
	Скорость перемешивания, перемешивание реакционного сосуда (об./мин.)	300
STAGE 1		
	Средний объем (мл)	90,3
	Тау 1 (мин)	10,00
	Общая скорость потока на стадии 1 (мл/мин)	9,03
	Объем партии (мл)	13,89
	Интервал партии (мин)	1,54
	Скорость потока HCL в ИПС (мл/мин)	1,45
	Рабочая температура (°C)	40
	Скорость перемешивания, перемешивание реакционного сосуда (об./мин.)	300

В табл. 13 представлены разные параметры РЧР измеренных данных РЧР, представленных на фиг. 9А; и фиг. 9В и 9С представляют изображения СЭМ кристаллической формы А (S)-(-)-ТПМА HCl, полученной, соответственно, способом 2 и способом 1.

Было обнаружено, что обработка ультразвуком во время стадии перенасыщения дает РЧР с маленьким медианным размером частиц и приемлемый разброс РЧР. Кроме того, было обнаружено, что обработка ультразвуком во время стадии перенасыщения благоприятствует первичному зарождению кристаллов блочной кристаллической формы (формы А) (S)-(-)-ТПМА HCl и помогает избежать образования игольчатой формы (формы В).

Таблица 13

Параметры распределения частиц по размерам для разных реакционных способов.

Способ реакции	D(4,3)	D10	D50	D90
	(мкм)	(мкм)	(мкм)	(мкм)
Способ 1 (РИВ с ультразвуком)	21,9	11,4	20,3	34,8
Способ 2 (многостадийный MSMРR)	210,6	77,0	190,2	377,1

В разных вариантах, кристаллические формы в соответствии с данным изобретением имеют несколько благоприятных физических свойств. Например, гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморф формы А, кристаллическая форма является по существу не гигроскопичной, в разных вариантах, демонстрируя менее около 0,2% и, предпочтительно, менее около 0,1%, максимальное изменение массы в изотермах сорбции воды, при 25°C, сканированное при 0-90% относительной влажности, измеренное динамической сорбцией паров (ДСП) (см., например, фиг. 5).

Должно быть понятно, что в разных вариантах данного изобретения представлен кристаллический

гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморф формы А, с высокой хиральной чистотой и высокой химической чистотой.

В разных вариантах в данном изобретении представлены по существу энантимерно чистые кристаллические формы гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А. Например, в разных вариантах, в данном изобретении представлены кристаллические формы гидрохлорида (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, которые содержат более около 90% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и менее около 10% гидрохлорида (R)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, более около 95% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и менее около 5% гидрохлорида (R)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, более около 97% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и менее около 3% гидрохлорида (R)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, более около 99% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и менее около 1% гидрохлорида (R)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, более около 99,5% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и менее около 0,5% гидрохлорида (R)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, более около 99,7% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и менее около 0,3% гидрохлорида (R)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина или более около 99,9% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и менее около 0,1% гидрохлорида (R)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

В разных вариантах в данном изобретении представлены по существу химически чистые кристаллические формы гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморфа формы А. Например, в разных вариантах, в данном изобретении представлен кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморф формы А, который имеет более около 80% химической чистоты, более около 90% химической чистоты, более около 95% химической чистоты, более около 97% химической чистоты, более около 99% химической чистоты, более около 99,5% химической чистоты, более около 99,7% химической чистоты или более около 99,9% химической чистоты. В разных вариантах, представлен кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, полиморф формы А, который имеет менее около 8000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 6000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 4000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 2000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 1000 ч./млн остаточных растворителей, менее около 800 ч./млн остаточных растворителей или менее около 500 ч./млн остаточных растворителей.

В разных аспектах, в данном изобретении представлены составы и композиции, содержащие (S)-ТПМА HCl, и/или их кристаллические формы, и один или более фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, адъювант или наполнитель.

В разных вариантах, композиции составлены с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами в соответствии с известной и установленной практикой. Таким образом, в разных вариантах, композицию составляют в виде, например, жидкости, порошка, эликсира, раствора или суспензии для инъекций. Составы для перорального применения являются предпочтительными и могут быть получены, например, в виде таблеток, каплетов или капсул, где фармакологически активные ингредиенты смешивают с инертным твердым разбавителем. Таблетки также могут включать гранулирующие и разрыхляющие агенты, и могут быть покрыты или не иметь покрытия. Составы для местного применения могут быть получены, например, в виде местных растворов, лосьонов, кремов, мазей, гелей, пен, пластырей, порошков, твердых веществ, губок, пленок, паров, паст или настоек.

В разных вариантах, представлены композиции, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей, где количество (S)-ТПМА составляет от около 10 мг до около 120 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА составляет от около 30 мг до около 100 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА составляет около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 90 мг или около 100 мг, на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА составляет около 30 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА составляет около 50 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА составляет около 75 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА около 100 мг на основе свободного основания.

В разных вариантах, данное изобретение включает композиции, содержащие (S)-ТПМА HCl и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей, где количество (S)-ТПМА HCl составляет от около 30 мг до около 120 мг и в разных вариантах, предпочтительно, от около 30 мг до около 90 мг.

В разных вариантах, представлены композиции, содержащие (S)-ТПМА HCl и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей, где количество (S)-

ТПМА НСІ составляет от около 10 мг до около 120 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА НСІ составляет от около 30 мг до около 100 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА НСІ составляет около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 90 мг или около 100 мг, на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА НСІ составляет около 30 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА НСІ составляет около 50 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА НСІ составляет около 75 мг на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество (S)-ТПМА НСІ составляет около 100 мг на основе свободного основания.

В разных вариантах, композиции, содержащие (S)-ТПМА НСІ, составлены в виде твердой пероральной дозированной формы. Следует понимать, что общее количество композиции, содержащей (S)-ТПМА НСІ, не обязательно должно быть представлено в виде единичных дозированных форм, например, одной таблетки, капсулы и т. д. В разных вариантах, предпочтительно, чтобы композиции представлялись в виде стандартных дозированных форм так, чтобы, например, введение двух стандартных дозированных форм привело к введению желаемого количества (S)-ТПМА НСІ.

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент ((S)-ТПМА НСІ и его кристаллические формы), могут быть в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. Например, таблетки, мягкие таблетки, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры являются подходящими формами для перорального введения. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать один или несколько эксципиентов, например, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы получить приятный на вкус препарат.

В разных вариантах, композиция в соответствии с данным изобретением составлена для перорального введения субъекту; и в разных предпочтительных вариантах, композиции представлены в твердой пероральной дозированной форме. В разных вариантах твердая пероральная дозированная форма содержит таблетку.

В разных вариантах представлены таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для производства таблеток. Такими эксципиентами могут быть, например, инертные разбавители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, маннит, карбонат кальция или натрия, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или аравийская камедь; разрыхляющие агенты, такие как кросповидон, натрий кроскармеллоза или натрия крахмалгликолят, и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или могут быть покрыты оболочкой известными методами.

Получение таблеток почти всегда требует присутствия в составах эксципиентов для облегчения обработки, улучшения внешнего вида, улучшения стабильности и помощи в доставке лекарственного средства в кровоток после введения. Эти предположительно инертные ингредиенты, а также используемые способы производства часто влияют на абсорбцию или биодоступность лекарственных веществ. Следовательно, необходимо проявлять осторожность при выборе и оценке добавок и способов приготовления, чтобы гарантировать, что цели доставки лекарственного средства и терапевтическая эффективность активного ингредиента не будут снижены. Растворимость и другие физико-химические свойства лекарственного вещества влияют на его физиологическую доступность из твердой дозированной формы. Важные физико-химические характеристики включают размер его частиц, является ли он аморфным или кристаллическим, сольватированным или несольватированным, а также его полиморфную форму. Даже если получены в остальном клинически эффективные составы, вариации между дозированными единицами данной серии, а также различия между партиями могут привести к фармакологически неприемлемым результатам.

В разных вариантах представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль в интервале от около 2 до около 80 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль в интервале от около 5 до около 75 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль в интервале от около 40 до около 80 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль, в интервале от около 50 до около 80 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль, в интервале от около 60 до около 80 мас./мас.%, на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество составляет около 70 мас./мас.%.

В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около

75 или около 80 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве около 10 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве около 20 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве около 40 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве около 50 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве около 60 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве около 70 мас./мас.%, на основе свободного основания.

В разных вариантах, представлены таблетированные составы, содержащие (S)-ТПМА гидрохлорид в интервале от около 2,4 мас./мас.%, до около 60 мас./мас.%, и в разных предпочтительных вариантах, в интервале от около 10 мас./мас.%, до около 40 мас./мас.%

В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в интервале от около 2 до около 80 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в интервале от около 5 до около 75 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в интервале от около 5 до около 50 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в интервале от около 5 до около 40 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в интервале от около 10 до около 40 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в интервале от около 10 до около 40 мас./мас.%, на основе свободного основания.

В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в количестве около 10 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в количестве около 20 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в количестве около 25 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в количестве около 30 мас./мас.%, на основе свободного основания. В разных вариантах, представлены составы, содержащие (S)-ТПМА HCl в количестве около 35 мас./мас.%, на основе свободного основания.

В некоторых вариантах, составом является таблетка. В некоторых вариантах, состав дополнительно содержит наполнитель. В некоторых вариантах, состав дополнительно содержит разрыхлитель. В некоторых вариантах, состав дополнительно содержит смазывающий агент. В некоторых вариантах, состав дополнительно содержит покрытие.

В разных вариантах, представленные здесь таблетки содержат сердцевину, содержащую: (i) (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемую соль в интервале от около 10 до около 40 мас./мас.%, на основе свободного основания; (ii) наполнитель; (iii) разрыхлитель; (iv) смазывающий агент; и, необязательно, (v) глидант. В некоторых вариантах, таблетка имеет покрытие, содержащее: (i) матрицу в виде полимерной системы покрытия; и необязательно, один или более из: (ii) агента, придающего непрозрачность, и красителя, (iii) полирующий агент, и (iv) и другие красители для получения таблеток разного цвета для, например, нужд рынка.

В некоторых вариантах, фармацевтически приемлемой солью (S)-ТПМА является (S)-ТПМА HCl. В некоторых вариантах, (S)-ТПМА HCl является формой А или формой В. В некоторых вариантах, представлен состав, содержащий (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин или его фармацевтически приемлемую соль в интервале от около 2 до около 80 мас./мас.%, на основе свободного основания, где гидрохлоридом (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин является форма А или форма В.

В некоторых вариантах, наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза, маннит или их сочетание. В некоторых вариантах, разрыхлителем является натрия крахмалгликолят. В некоторых вариантах, смазывающим агентом является стеарат магния. В некоторых вариантах, глидантом является коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах, полимерной системой покрытия является (гидроксипропил)метилцеллюлоза (ГПМЦ)/гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ). В некоторых вариантах, агентом, придающим непрозрачность, и красителем является диоксид титана. В некоторых вариантах, полирующим агентом является карнаубский воск.

В разных вариантах, таблетки в соответствии с данным изобретением содержат: (a) сердцевину, содержащую: (i) (S)-ТПМА гидрохлорид в интервале от около 2,4 мас./мас.%, до около 60 мас./мас.%, и в разных предпочтительных вариантах, в интервале от около 10 мас./мас.%, до около 40 мас./мас.%; (ii) микрокристаллическую целлюлозу и маннит в качестве наполнителя; (iii) натрия крахмалгликолят в качестве разрыхлителя; (iv) стеарат магния в качестве смазывающего агента; и, необязательно, (v) коллоидный диоксид кремния (если необходимо) в качестве глиданта; и (b) покрытие, содержащее: (i) матрицу

из (гидроксипропил)метилцеллюлозы (ГПМЦ)/гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) в качестве полимерной системы покрытия; и необязательно один или более из: (ii) диоксида титана в качестве агента, придающего непрозрачность, и красителя, (iii) карнаубского воска в качестве полирующего агента и (iv) других красителей для получения таблеток разного цвета для, например, нужд рынка. В разных предпочтительных вариантах, концентрацию каждого ингредиента выбирают на основе текучести порошка, таблетуемости и стабильности таблетки после хранения в сложных и долговременных условиях.

В некоторых составах, в таблетках наблюдается микрорастрескивание. Оно возникает из-за изменения процесса прессования, например, изменения места прессования в заготовке. Усилие выталкивания может быть снижено удалением коллоидного диоксида кремния (Cabosil) из состава и увеличением соотношения микрокристаллической целлюлозы (МКЦ):маннит. В некоторых вариантах, состав не содержит коллоидный диоксид кремния, и соотношение МКЦ:маннит составляет приблизительно 5:1. Было показано, что двухкомпонентные смеси (1:1) АФИ с Opadry 03F110000 (зеленым), Opadry 03F180011 (белым), Opadry II 85F18422 (белым), коповидоном, кросповидоном и стеарилфумаратом натрия являются стабильными при хранении в закрытых стеклянных флаконах в течение 6 или 9 месяцев при 40°C/75% ОВ. Основываясь на данных о совместимости двухкомпонентных эксципиентов, эти эксципиенты потенциально могут быть использованы для составов таблеток. Двухкомпонентные смеси АФИ (1:1) с коллоидным диоксидом кремния нестабильны даже через 2 недели при 40°C/75% ОВ.

В некоторых вариантах, состав не включает коллоидный диоксид кремния (например, гранула (S)-ТПМА гидрохлорида, микрокристаллическая целлюлоза, маннит, натрия крахмалгликолят и стеарат магния). В некоторых вариантах, состав не включает маннит (например, гранула (S)-ТПМА гидрохлорида, микрокристаллическая целлюлоза, натрия крахмалгликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния). В некоторых вариантах, состав не включает маннит и коллоидный диоксид кремния (например, гранула (S)-ТПМА гидрохлорида, микрокристаллическая целлюлоза, натрия крахмалгликолят и стеарат магния).

В некоторых вариантах, (S)-ТПМА гидрохлорид является формой А или формой В. В некоторых вариантах, (S)-ТПМА гидрохлорид является формой А. В некоторых вариантах, (S)-ТПМА гидрохлорид является формой В.

В разных аспектах, представлены способы производства твердой пероральной дозированной формы, содержащей (S)-ТПМА. В разных вариантах, представлены способы получения таблетки, например, прямым прессованием или сухим гранулированием.

Пример 3. Составы таблетки и производство.

Таблетки (S)-ТПМА гидрохлорида производят с применением сухого способа. Прямое прессование применяют для 25 мг таблеток, и сухое гранулирование с последующим прессованием применяют для доз 50, 75 и 100 мг. В некоторых вариантах, АФИ измельчают до смешивания с эксципиентами. Таблетки, имеющие композицию с дозой 25 мг, описаны в табл. 14, и таблетки с композицией, имеющей дозу 50, 75 и 100 мг описаны в табл. 15А, табл. 15В, табл. 15С и табл. 15D; включая сердцевину таблетки и покрытие, нанесенное на сердцевину. Должно быть понятно, что хотя желтый перечислен в качестве цвета для покрытия таблетки в этих таблетках, цвет таблетки может быть изменен на основе, например, потребности рынка, при этом полимерная система покрытия остается неизменной. Для дозы 25 мг на основе количества свободного основания, т.е. (S)-ТПМА, в соединении (S)-ТПМА гидрохлорида, микрокристаллическую целлюлозу, маннит и натрия крахмалгликолят просеивают отдельно через #30 меш сито и загружают в смеситель с низким сдвигом. Смесь смешивают в количестве вплоть до 500 оборотов. В некоторых вариантах, смесь смешивают в количестве вплоть до 300 оборотов. Стеарат магния просеивают через #60 меш сито, загружают в смеситель и смесь смешивают в количестве еще 75 оборотов. Затем смесь прессуют в таблетки с целевой массой таблетки 300 мг. Затем таблетки покрывают Opadry 20A120006 желтым, Opadry 20A18407 белым или Opadry 20A110008 зеленым (гидроксипропилметилцеллюлозой/гидроксипропилцеллюлозой) и карнаубский воск наносят на таблетки после сушки.

Для доз (на основе количества свободного основания) больше 25 мг, интрагранулярную смесь, включающую (S)-ТПМА гидрохлорид, микрокристаллическую целлюлозу и натрия крахмалгликолят, просеивают по отдельности через #30 меш сито и загружают в смеситель с низким сдвигом. Смесь смешивают в количестве вплоть до 500 оборотов. В некоторых примерах, смесь смешивают в количестве вплоть до 300 оборотов. В некоторых примерах, смесь смешивают в количестве вплоть до 250 оборотов. Стеарат магния просеивают через #60 меш сито, загружают в смеситель и смесь смешивают в количестве еще 75 оборотов. Затем интрагранулярную смесь гранулируют в сухом виде в полосы и измельчают на гранулы.

После сухого гранулирования, в зависимости от целевой дозы таблетки, разные количества гранул применяют и смешивают с экстрагранулярными эксципиентами до прессования. Конечная смесь включает гранулы (S)-ТПМА гидрохлорида, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, натрия крахмалгликолят, коллоидный диоксид кремния (только для 75 и 100 мг) и стеарат магния. В некоторых примерах, конечная смесь не включает коллоидный диоксид кремния (например, гранулы (S)-ТПМА гидрохлорида, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, натрия крахмалгликолят и стеарат магния). В некоторых вариантах, конечная смесь не содержит маннит (например, гранулы (S)-ТПМА гидрохлорида, микрокри-

сталлическую целлюлозу, натрия крахмалгликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния). В некоторых примерах, конечная смесь не содержит маннит и коллоидный диоксид кремния (например, гранулы (S)-ТПМА гидрохлорид, микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмалгликолят и стеарат магния). Дозы 25 мг, 50 мг, 75 мг и 100 мг (S)-ТПМА гидрохлорида на основе свободного основания могут быть получены из конечной смеси с или без коллоидного диоксида кремния или из конечной смеси с или без маннита. Микрокристаллическую целлюлозу, маннит, натрия крахмалгликолят и коллоидный диоксид кремния просеивают по отдельности или просеивают совместно с микрокристаллической целлюлозы (только для коллоидного диоксида кремния) через #30 меш сито и загружают в смеситель с низким сдвигом с гранулами (S)-ТПМА гидрохлорида для смешивания. Смесь смешивают в количестве 250 оборотов. Экстрагранулярный стеарат магния просеивают через #60 меш сито и загружают в смеситель. Смесь затем смешивают в количестве 75 оборотов и затем прессуют в таблетки с целевой массой таблетки 300 мг. Затем таблетки покрывают Opadry 20A120006 желтым, Opadry 20A18407 белым или Opadry 20A110008 зеленым (гидроксипропилметилцеллюлозой/гидроксипропилцеллюлозой) и карнаубский воск наносят на таблетки после сушки.

Для доз (на основе количества свободного основания) больше 25 мг, интрагранулярную смесь, включающую (S)-ТПМА гидрохлорид, микрокристаллическую целлюлозу и натрия крахмалгликолят, просеивают по отдельности через #30 меш сито и загружают в смеситель с низким сдвигом. В некоторых примерах, (S)-ТПМА гидрохлорид измельчают до гранулирования. Смесь смешивают в количестве вплоть до 300 оборотов. Стеарат магния просеивают через #60 меш сито, загружают в смеситель и смесь смешивают в количестве еще 75 оборотов. Затем интрагранулярную смесь гранулируют в сухом виде в полосы и измельчают на гранулы. После сухого гранулирования гранулы и экстрагранулярные эксципиенты смешивают перед прессованием. Конечная смесь включает гранулы (S)-ТПМА гидрохлорида, микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмалгликолят и стеарат магния. 50 мг и 75 мг также содержат маннит в качестве экстрагранулярного эксципиента. Микрокристаллическую целлюлозу, маннит, натрия крахмалгликолят просеивают через #30 меш сито и загружают в смеситель с низким сдвигом с гранулами (S)-ТПМА гидрохлорида для смешивания. Смесь смешивают в количестве 300 оборотов. Экстрагранулярный стеарат магния просеивают через #60 меш сито и загружают в смеситель. Смесь затем смешивают в количестве 75 оборотов и затем прессуют в таблетки с целевой массой таблетки 300 мг. Затем таблетки покрывают Opadry 20A120006 желтым, Opadry 20A18407 белым или Opadry 20A110008 зеленым (гидроксипропилметилцеллюлозой/гидроксипропилцеллюлозой) и карнаубский воск наносят на таблетки после сушки.

Для всех четырех доз, 25 мг, 50 мг, 75 мг и 100 мг, может применяться общая смесь и делаются таблетки массой 75 мг, 150 мг, 225 мг и 300 мг, соответственно. Например, внутригранулярная смесь включает (S)-ТПМА гидрохлорид, микрокристаллическую целлюлозу и натрия крахмалгликолят, просеянные по отдельности через #30 меш сито и загруженные в смеситель с низким сдвигом. Смесь смешивают в количестве вплоть до 300 оборотов. Стеарат магния просеивают через #60 меш сито, загружают в смеситель и смесь смешивают в количестве еще 75 оборотов. Затем интрагранулярную смесь гранулируют в сухом виде в полосы и измельчают на гранулы. После сухого гранулирования гранулы и экстрагранулярные эксципиенты смешивают перед прессованием. Конечная смесь включает гранулы (S)-ТПМА гидрохлорида, микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмалгликолят и стеарат магния. Микрокристаллическую целлюлозу и натрия крахмалгликолят просеивают через #30 меш сито и загружают в смеситель с низким сдвигом с гранулами (S)-ТПМА гидрохлорида для смешивания. Смесь смешивают в количестве 300 оборотов. Экстрагранулярный стеарат магния просеивают через #60 меш сито и загружают в смеситель. Смесь затем смешивают в количестве 75 оборотов. Смесь может быть прессована в таблетки 75 мг, 150 мг, 225 мг и 300 мг для 25 мг, 50 мг, 75 мг и 100 мг дозы таблетки, соответственно. Другими словами, различные дозы (S)-ТПМА гидрохлорида могут быть получены из одной смеси, содержащей одинаковые компоненты, с применением соответствующих количества смеси с прессованием их в таблетки. См., например, табл. 15C и табл. 15D.

Таблица 14  
Примерные композиции таблеток (S)-ТПМА гидрохлорида, доза 25 мг

Ингредиент	Функция	Композиция мг/таблетку (% масс./масс.)
<b>Сердцевина таблетки</b>		
(S)-ТПМА гидрохлорид	АФИ	30,00 (10,00)
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	173,0 (57,67)
Маннит	Наполнитель	86,50 (28,83)
Натрия крахмалгликолят	Разрыхлитель	9,000 (3,00)
Стеарат магния	Смазывающий агент	1,500 (0,50)
<b>Всего</b>		300,0 (100,0)
<b>Покрытие</b>		
Сердцевина таблетки	Сердцевина таблетки	300,0 (96,7)
Опадугу 20А120006 Желтый, Опадугу 20А18407 Белый или Опадугу 20А110008 Зеленый (ГПМЦ/ГПЦ)	Полимерная система покрытия	10,30 (3,32)
Карнаубский воск	Полирующий агент	0,012 (0,00387)
<b>Всего</b>		310,3 (100,0)

Таблица 15А  
Примерные композиции таблеток (S)-ТПМА гидрохлорида, доза 50, 75 и 100 мг

Доза (мг)		50	75	100
Ингредиент	Функция	Композиция		
<b>Сердцевина таблетки, внутригранулярная (% масс./масс.)</b>				
(S)-ТПМА гидрохлорид	АФИ	70,00		
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	27,80		
Натрия крахмалгликолят	Разрыхлитель	2,00		

Стеарат магния	Смазывающий агент	0,20		
<b>Всего</b>		100		
<b>Сердцевина таблетки мг/таблетку (% масс./масс.)</b>				
Гранулы (S)-ТТМА гидрохлорида	АФИ	85,71 (28,57)	128,6 (42,86)	171,4 (57,14)
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	137,9 (45,97)	108,8 (36,27)	90,24 (30,08)
Маннит	Наполнитель	68,93 (22,98)	54,39 (18,13)	30,08 (10,03)
Натрия крахмалгликолят	Разрыхлитель	6,000 (2,00)	6,000 (2,00)	6,000 (2,00)
Коллоидный диоксид кремния	Глидант	н/д	0,7500 (0,25)	0,7500 (0,25)
Стеарат магния	Смазывающий агент	1,500 (0,500)	1,500 (0,500)	1,500 (0,500)
<b>Всего</b>		300,0 (100)	300,0 (100)	300,0 (100)
<b>Покрытие</b>				
Сердцевина таблетки	Сердцевина таблетки	300,0 (96,7)	300,0 (96,7)	300,0 (96,7)
Орадрю 20A120006 Желтый, Орадрю 20A18407 Белый или Орадрю 20A110008 Зеленый (ГПМЦ/ГПЦ)	Полимерная система покрытия	10,30 (3,32)	10,30 (3,32)	10,30 (3,32)
Карнаубский воск	Полирующий агент	0,012 (0,00387)	0,012 (0,00387)	0,012 (0,00387)
<b>Всего</b>		310,3 (100)	310,3 (100)	310,3 (100)

Примечание: такую же партию получают с коллоидным диоксидом кремния (Cabosil) для дозы 50 мг как в табл. 15А. Также партии для доз 75 и 100 мг получают без Cabosil, как в табл. 15А.

Таблица 15В

Дополнительные примерные композиции таблеток (S)-ТПМА гидрохлорида, дозы 50, 75 и 100 мг

Доза (мг)		50	75	100
Ингредиент	Функция	Композиция		
<b>Сердцевина таблетки, внутригранулярная (% масс./масс.)</b>				
(S)-ТПМА гидрохлорид	АФИ	70,00		
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	27,80		
Натрия крахмалгликолят	Разрыхлитель	2,00		
Стеарат магния	Смазывающий агент	0,2		
<b>Всего</b>		100		
<b>Сердцевина таблетки мг/таблетку (% масс./масс.)</b>				
Гранулы (S)-ТПМА гидрохлорида	АФИ	85,71 (28,57)	128,6 (42,86)	171,4 (57,14)
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	155,1 (51,70)	137,4 (45,81)	121,1 (40,36)
Маннит	Наполнитель	51,70 (17,23)	26,50 (8,83)	н/д
Натрия крахмалгликолят	Разрыхлитель	6,000 (2,00)	6,000 (2,00)	6,000 (2,00)
Стеарат магния	Смазывающий агент	1,500 (0,50)	1,500 (0,50)	1,500 (0,50)
<b>Всего</b>		300,0 (100)	300,0 (100)	300,0 (100)
<b>Покрытие</b>				
Сердцевина таблетки	Сердцевина таблетки	300,0 (96,7)	300,0 (96,7)	300,0 (96,7)
Орадрю 20А120006 Желтый, Орадрю 20А18407 Белый или Орадрю 20А110008 Зеленый (ГПМЦ/ГПЦ)	Полимерная система покрытия	10,30 (3,32)	10,30 (3,32)	10,30 (3,32)
Карнаубский воск	Полирующий агент	0,012 (0,00387)	0,012 (0,00387)	0,012 (0,00387)
<b>Всего</b>		310,3 (100)	310,3 (100)	310,3 (100)

Таблица 15С  
Общий состав смеси

Ингредиент	Функция	% масс./масс.
<b>Общая смесь, интрагранулярная</b>		
(S)-ТПМА гидрохлорид	АФИ	70,00
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	27,80
Натрия крахмалгликолят	Разрыхлитель	2,00
Стеарат магния	Смазывающий агент	0,20
<b>Всего</b>		100
<b>Общая смесь для прессования</b>		
Гранулы (S)-ТПМА гидрохлорида	АФИ	57,14
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	40,36
Натрия крахмалгликолят	Разрыхлитель	2,00
Стеарат магния	Смазывающий агент	0,50
<b>Всего</b>		100

Таблица 15D

Состав композиции для таблеток с применением общей смеси для прессования

Доза (мг)		25 мг	50 мг	75 мг	100 мг
Ингредиент	Функция	% масс./масс.			
(S)-ТПМА гидрохлорид	АФИ	40,00			
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	56,24			
Натрия крахмалгликолят	Разрыхлитель	3,14			
Стеарат магния	Смазывающий агент	0,62			
<b>Всего (%)</b>		100			
<b>Всего (мг/таблетку)</b>		75,0	150,0	225,0	300,0
<b>Покрывание, мг (% масс./масс.)</b>					
Сердцевина таблетки	Сердцевина таблетки	75,0 (96,7)	150,0 (96,7)	225,0 (96,7)	300,0 (96,7)
Опадгу 20А120006 Желтый, Опадгу 20А18407 Белый или Опадгу 20А110008 Зеленый (ГПМЦ/ГПЦ)	Полимерная система покрытия	2,58 (3,32)	5,15 (3,32)	7,73 (3,32)	10,30 (3,32)
Карнаубский воск	Полирующий агент	0,003 (0,00387)	0,006 (0,00387)	0,009 (0,00387)	0,012 (0,00387)
<b>Всего</b>		77,6 (100)	155,2 (100)	232,7 (100)	310,3 (100)

Действительное количество полимерной системы покрытия оценено в табл. 15D. Действительные количества могут изменяться при получении и покрытии таблеток с меньшей массой. Также, оценено действительное количество полирующего агента. Действительные количества могут изменяться, если таблетки меньшей массы получают и покрывают и покрывают воском/полируют.

ПРД анализ для примеров 4-8 и 12 проводят с применением рентгеновского дифрактометра Rigaku MiniFlex II Desktop с применением облучения Cu. Напряжение и силу тока на лампе устанавливают 30

кВ и 15 мА, соответственно. Щель рассеивания фиксируют на  $1,25^\circ$ , и приемную щель фиксируют на  $0,3$  мм. Дифрагированное излучение определяют NaI сцинтилляционным датчиком. Применяют  $\theta$ - $2\theta$  непрерывное сканирование при  $1,0^\circ/\text{мин}$  с размером шага  $0,02$ - $0,05^\circ$  от  $3$  до  $45^\circ 2\theta$ . Данные собирают и анализируют с применением Jade 8.5.4. Каждый образец готовят для анализа, помещая его в  $0,1$  мм малофононовый зазубренный круглый держатель образца.

ДСК анализ для примеров 4-8 проводят с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Q100. Каждый образец анализируют в алюминиевой кювете с гофрированной крышкой. Каждый образец нагревают под  $50$  мл/мин продувкой азотом со скоростью нагревания  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ , от начальной температуры  $25^\circ\text{C}$  вплоть до конечной температуры  $200$ - $300^\circ\text{C}$ . Размер образца варьируется от  $1,6$  до  $8,0$  мг.

Анализ содержания воды кулометрическим титрованием для примеров 4-8 проводят с применением титратора EM Scientific Aquastar C3000 для определения содержания воды. Размер образца варьируется от  $18$  до  $134$  мг.

Изотермы ДСП сорбции влаги для примеров 4-8 строят с применением анализатора сорбции паров VTI SGA-100 Symmetric Vapor Sorption Analyzer. Анализ включает предварительный анализ сушкой при  $25^\circ\text{C}$  с критерием равновесия  $0,0000$  мас.%, изменение за  $5$  мин или максимум  $180$  мин. Критерий равновесия меньше чем  $0,01$  мас.%, изменение за  $5$  мин или максимум  $180$  мин при каждом шаге ОВ. Температуру фиксируют при  $25^\circ\text{C}$ , и шаги относительной влажности ( $25\%$ - $95\%$ - $25\%$ ) имеют шаг  $5\%$ .

Анализ повторяют для каждого образца в идущих подряд анализах (образец не удаляют из анализатора). Размер образца варьируется от  $14$  до  $73$  мг.

Пример 4. (S)-ТПМА R-миндалят.

Кристаллическую форму (S)-ТПМА R-миндалята анализируют с применением ПРД, ДСК, кулометрическим титрованием и ДСП. На фиг. 11 показана ПРД и в табл. 4 представлен список пиков.

Таблица 4  
(S)-ТПМА R-Миңдалят ПРД (фиг. 12), список пиков

2-Тэта (градусы)	Относительная высота (%)
4,7	6,9
9,4	74,8
10,7	4,9
11,1	6,1
12,4	2,5
13,7	5,9
14,3	29,2
15,3	3,7
16,3	83,7
17,5	2,4
18,0	10,9
18,4	8,3
18,9	12,8
19,6	27,8
20,0	8,3
21,4	14,3
21,8	25,7
23,0	17,9
23,4	40,9
23,7	100
24,4	20,8
25,0	63,2
25,3	39,3
25,6	13,4
26,1	5,8
26,8	12,2
27,4	19,4

28,3	8,9
29,0	8,7
29,5	15
30,2	3,1
30,8	8,6
31,5	2,8
32,5	4,3
32,8	3,8
33,4	7,3
34,4	3,6
34,7	5,5
35,2	10,6
36,2	5,7
37,0	6,6
37,6	12,7
38,2	2,7
39,2	7,5
39,8	2,7
41,1	7,4
41,8	9,5
42,3	11,5
43,2	6,1
43,6	5

ДСК, показанная на фиг. 12, демонстрирует температуру начала разложения 127°C с эндотермическим пиком при 129°C. Содержание воды, определенное кулометрическим титрованием, составляет 0,03% воды. ТГА показан на фиг. 13.

Пример 5. (S)-ТПМА L-тарtrat.

Кристаллическую форму (S)-ТПМА L-тарtrat анализируют с применением ПРД, ДСК, кулометрического титрования и ДСП. На фиг. 14 показана ПРД и в табл. 5 представлен список пиков.

Таблица 5

(S)-ТПМА L-тарtrat ПРД (фиг. 14), список пиков

2-Тэта (градусы)	Относительная высота (%)
6,3	20,1
12,7	99,0
12,9	19,6

047734

14,3	2,4
14,7	13,7
16,0	26,5
17,1	23,8
17,4	27,9
18,1	14,9
19,1	100,0
19,5	9,6
20,4	6,8
21,3	10,2
22,2	1,8
22,9	24,7
23,4	7,9
24,6	11,0
25,0	2,4
25,5	20,6
25,8	41,9
26,3	43,6
26,9	3,0
27,6	3,9
27,9	13,1
28,2	10,4
28,6	1,9
29,1	2,8
29,7	2,7
30,7	19,1
31,1	6,0
32,0	24,7
32,5	12,4
33,6	22,7
34,4	12,4
35,2	2,0
36,6	5,0
36,9	8,1

37,9	10,4
38,7	12,7
39,4	10,2
40,3	12,0
40,7	3,3
41,5	3,7
42,5	4,5
43,0	2,5
43,5	4,4
44,1	3,0
44,4	7,6

ДСК, показанная на фиг. 15, демонстрирует температуру начала разложения при 149°C с эндотермическим пиком при 152°C. Содержание воды, определенное кулометрическим титрованием, составляет 0,07% воды. ДСП показана на фиг. 16.

Пример 6. (S)-ТПМА D-тарtrat.

Кристаллическую форму (S)-ТПМА D-тарtrat анализируют с применением ПРД, ДСК, кулометрического титрования и ДСП. Получают три кристаллических формы: форму DA, форму DB и форму DC. На фиг. 17 показана ПРД формы DA; в табл. 6A представлен список пиков. На фиг. 18 показана ПРД формы DB; в табл. 6B представлен список пиков. На фиг. 19 показана ПРД формы DC; в табл. 6C представлен список пиков. ПРД рентгенограммы форм DA, DB и DC не могут представлять собой уникальные чистые полиморфные формы и могут представлять собой смеси форм.

Таблица 6A

(S)-ТПМА D-тарtrat ПРД (фиг. 17), список пиков

2-Тэта (градусы)	Относительная высота (%)
7,0	25,5
11,4	0,7
12,9	4,3
13,9	3,7
14,1	1,9
15,0	8,8
16,4	3,0
16,8	4,5
17,6	37,3
18,6	1,4
18,8	0,7

047734

19,5	13,7
20,8	100,0
21,5	12,6
21,8	14,6
22,0	7,6
22,8	3,0
23,5	1,4
23,9	9,8
24,2	7,3
24,6	0,9
24,9	2,1
25,3	2,9
26,0	46,2
26,7	2,8
27,2	3,7
27,8	21,5
28,7	2,2
29,0	3,2
29,4	4,7
30,0	3,5
30,2	1,0
32,2	2,5
32,5	2,4
32,8	1,4
33,0	1,1
33,8	2,2
34,3	2,6
35,0	9,9
35,7	3,0
36,8	15,5
37,2	3,6
37,5	17,0
37,9	6,8
39,1	6,6

39,6	0,6
40,4	2,5
40,7	4,5
41,2	2,1
41,9	0,8
42,3	0,8
42,9	2,0
43,3	1,1
43,7	4,8

Таблица 6В  
(S)-ТПМА D-тарtrat ПРД (фиг. 18), список пиков

2-Тэта (градусы)	Относительная высота (%)
6,9	1,3
11,6	10,7
12,8	1,1
14,0	0,3
14,9	2,4
16,3	1,2
16,7	1,6
17,5	8,8
18,8	2,5
19,4	3,0
20,1	4,7
20,7	44,3
21,5	2,8
21,6	4,3
21,9	2,0
22,5	1,6
22,8	0,8
23,4	13,9
23,8	1,7
24,1	1,1
25,0	5,6
25,9	6,2
27,1	1,0

27,8	2,0
28,6	0,8
29,2	20,4
29,7	5,3
32,0	5,2
33,4	10,8
34,3	0,4
35,3	27,8
35,8	100,0
36,1	1,6
36,7	9,5
37,4	8,3
37,9	1,3
38,4	0,6
38,8	3,2
39,4	0,6
41,1	0,6
42,6	0,9
43,9	5,4

Таблица 6С  
(S)-ТПМА D-тарtrat ПРД (фиг. 19), список пиков

2-Тэта (градусы)	Относительная высота (%)
8,7	0,9
9,8	0,8
10,8	8,8
11,7	3,0
12,8	1,0
13,3	2,3
15,8	10,3
16,2	2,1
17,5	100,0
18,2	2,9
18,7	2,1
19,4	5,8
19,8	1,8

20,7	10,4
21,7	6,7
22,2	0,9
22,8	1,5
23,6	12,7
24,2	4,1
26,1	4,4
26,8	10,0
27,2	3,2
27,7	1,6
29,3	1,8
29,8	3,7
30,2	2,5
31,3	1,0
31,9	1,4
32,5	0,9
32,9	1,6
34,0	1,2
34,7	2,6
35,3	2,8
36,0	2,9
37,0	1,2
37,4	1,5
37,8	1,2
38,4	0,5
38,8	0,7
40,0	0,4
40,6	0,6
41,0	1,1
41,5	0,9
42,0	0,8
42,3	0,8
43,7	0,7
44,3	2,3

ДСК формы DA, показанная на фиг. 20, демонстрирует температуру начала разложения при 168°C с эндотермическим пиком при 170°C. ДСК формы DB, показанная на фиг. 21, демонстрирует температуру начала разложения при 107°C с эндотермическим пиком при 111°C. ДСК формы DC, показанная на фиг. 22, демонстрирует температуру начала разложения при 158°C с эндотермическим пиком при 160°C и температуру начала разложения при 183°C и эндотермический пик при 185°C.

Содержание воды, определенное кулометрическим титрованием, составляет 0,12% для формы DA, 0,09% для формы DB и 0,06% для формы DC. ДСП для формы DA показана на фиг. 23.

Пример 7. (S)-ТПМА мезилат и (S)-ТПМА L-малат.

Мезилат наблюдают при исследовании полиморфа анализируют с применением ДСП. На фиг. 24 показана ДСП.

L-малат наблюдают при исследовании полиморфа анализируют с применением ДСП. На фиг. 25 показана ДСП.

Пример 8. (S)-ТПМА безилат.

Кристаллическую форму (S)-ТПМА безилат анализируют с применением ПРД, ДСК, кулометрического титрования и ДСП. Наблюдают форму ВА. На фиг. 25 показана ПРД и в табл. 8 представлен список пиков формы ВА.

Таблица 8  
(S)-ТПМА безилат формы ВА ПРД (фиг. 25), список пиков

2-Тэта (градусы)	Относительная высота (%)
6,1	79,3
12,3	14,3
13,2	5,0
14,6	2,3
16,7	38,4
18,5	3,6
18,8	7,1
19,0	25,9
19,5	2,2
21,9	25,4
22,4	18,5
22,8	22,4
23,2	9,6
23,8	2,2
24,3	8,0
24,7	100,0
26,0	10,6

26,5	3,7
27,0	13,9
27,5	14,6
27,8	4,3
28,6	2,2
29,2	0,8
30,1	2,5
30,8	5,0
31,0	2,7
32,2	11,6
32,8	2,6
33,3	10,8
33,7	2,0
34,1	2,7
34,4	2,8
35,9	2,1
36,6	6,8
37,9	19,0
38,6	4,3
39,3	4,9
39,6	1,7
40,4	3,1
41,5	0,8
42,1	5,2
42,8	0,7
43,5	1,7
43,9	11,2
44,5	5,1

ДСК, показанная на фиг. 26, демонстрирует температуру начала разложения при 141°C с эндотермическим пиком при 142°C. Содержание воды, определенное кулометрическим титрованием, составляет 0,03% воды. ДСП показана на фиг. 27.

Пример 9. Исследование стабильности твердого состояния.

Твердые образцы (~25 мг каждый) (S)-ТПМА HCl и (S)-ТПМА безилата помещают в 4 мл прозрачные флаконы из боросиликатного стекла с винтовыми крышками. Образцы хранят при 40°C/75% ОВ и анализируют на AR&D через 27 дней хранения.

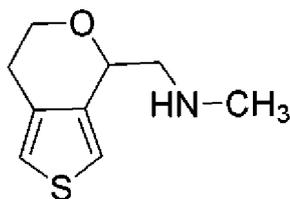
Результаты показали отсутствие изменений в площади молекулярного пика или проценте площади примесей в соли HCl или безилате. Результаты представлены в табл. 9.

Таблица 9

Результаты стабильности в твердом состоянии для соли HCl и Безилата

	Момент т времен и (дни)	Площадь пика	Масса (мг)	RF (импульс ы/мг)	Неизвестн ые примеси (%)	Приме сь 1 (%)	Всего примесей (%)
HCl	0	16,969,358	25,42	667,559	0	1,20	1,20
	27	17,199,832	25,79	666,919	0	1,21	1,21
Безила т	0	10,901,819	25,15	433,472	0	0,64	0,64
	27	11,126,833	25,61	434,472	0	0,64	0,64

Соль HCl и безилат являются стабильными в твердом состоянии через 27 дней при 40°C/75% ОВ. Примесь 1 является



Пример 10. Исследование растворимости в водных системах.

Буферы для искусственного желудочного сока (pH 1,2, ~0,1N HCl, 0,03M NaCl), искусственного кишечного сока (pH 6,7, 0,05M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, ~0,02N NaOH) и ацетатный буфер (pH 4,6, 0,02M ацетата натрия, 0,03M уксусной кислоты) готовят в соответствии с USP27 [ссылка 3]. Ферменты не добавляют в искусственный желудочный или кишечный соки. Приблизительно 200 мг выбранных солей взвешивают в прозрачных стеклянных ВЭЖХ флаконах. В каждый флакон добавляют один миллилитр деионизированной воды. В каждом случае получают прозрачный раствор, и измеряют pH конечного раствора. Результаты (табл. 11а) показаны как "более чем" концентрация раствора.

Дополнительные эксперименты с растворимостью проводят для (S)-ТПМА HCl. Приблизительно 250 мг (S)-ТПМА HCl взвешивают в прозрачных стеклянных ВЭЖХ флаконах. Приблизительно 900 мкл каждого тестируемого раствора добавляют в каждый флакон. В каждом случае, получают прозрачный желтый раствор, и измеряют pH конечного раствора.

Результаты (табл. 10а) показаны как "более чем" концентрация раствора. См. результаты растворимости в табл. 10а и табл. 10b.

Таблица 10а

Значения эффективной растворимости для солей (S)-ТПМА в деионизированной воде

Соль	Растворимость (мгА/мл) <sup>а</sup>	pH конечного раствора	Характеристика USP
HCl	>167	5,3	Легко растворима
L-Тартрат	>110	3,3	Легко растворима
Безилат	>109	4,7	Легко растворима
R-Миндалят	>107	6,2	Легко растворима

а=растворимость выражена по показателю свободное основание.

Таблица 10b

Значения эффективной растворимости для (S)-ТПМА HCl в водных буферных системах

Растворитель	pH конечного раствора	Растворимость (мгА/мл) <sup>а</sup>	Характеристика USP
Искусственный желудочный сок (ИЖС)	1,28	>200	Легко растворима
0,05M ацетатный буфер	4,60	>200	Легко растворима
Деионизированная H <sub>2</sub> O	6,20	>200	Легко растворима
Искусственный кишечный сок (ИКС)	7,70	>200	Легко растворима

а=растворимость выражена по показателю свободное основание.

Ферменты не добавляют в искусственный желудочный или кишечный соки.

Выбранная соль имеет хорошую растворимость (т.е. ≥1 мгА/мл) при физиологических pHs и в условиях, таких как ИЖС (pH 1,2), ИКС (pH 6,8) и ацетатный буфер (pH 4,5). Все тестируемые соли (HCl, L-тартрат, безилат и R-миндалят) легко растворимы в деионизированной воде. Соль HCl легко растворима в водных буферах при pH 1,3-7,7.

Пример 11. Исследование полиморфа (S)-ТПМА Безилата.

Исследование полиморфа проводят для (S)-ТПМА безилата. Исходный материал, применяемый в исследовании, обозначают как форма ВА, ее характеристика описана ниже.

(S)-ТПМА обрабатывают как светочувствительное вещество, с минимальным воздействием света во время экспериментов. В этом исследовании применяют следующие аббревиатуры: АЦН - Ацетонитрил, ДП/Э - двойное преломление/экстинкция, МО - мгновенное охлаждение, ДХМ - дихлорметан, ДСК - дифференциальная сканирующая калориметрия, EtOAc - этилацетат, EtOH - этанол, БВ - быстрое выпаривание, H<sub>2</sub>O - вода, ИПС - Изопропанол, НО - недостаточный образец, МЭК - метилэтилкетон, MeOH -

метанол, мг - миллиграмм, мл - миллилитр, ПО - предпочтительная ориентация, Rotovar - роторное испарение, КТ - комнатная температура/температура окружающей среды, P/AP - растворитель/ антирастворитель, МО - медленное охлаждение, МИ - медленное испарение, Tg - температура стеклования, ТГФ - тетрагидрофуран, НМ - неопределенная морфология, об./об. - объем на объем, vac - вакуум, ДП - диффузия пара, ПТ - переменная температура и ПРД - порошковая рентгеновская дифракция.

Определение приблизительной растворимости: аликвоты тестируемого растворителя добавляют к взвешенному образцу (S)-ТПМА безилата при обработке ультразвуком при каждом добавлении. Растворение определяют визуально. Если образец растворяется при добавлении первой аликвоты, растворимость обозначают как "более или равную". Если образец не растворяется, растворимость обозначают как "менее чем". Действительная растворимость может быть выше, чем указана, из-за медленных скоростей растворения и добавления чрезмерных аликвот.

Быстрое выпаривание: Раствор (S)-ТПМА безилата готовят и фильтруют. Образец оставляют открытым в условиях окружающей среды для испарения.

Медленное выпаривание: Раствор (S)-ТПМА безилата готовят и фильтруют. Флакон, содержащий образец, накрывают фольгой с отверстиями. Покрытый образец оставляют в условиях окружающей среды для испарения.

Суспензия: Раствор (S)-ТПМА безилата, содержащий избыток твердых веществ, готовят и перемешивают при данной температуре в течение данного времени.

Медленное охлаждение: Насыщенный раствор (S)-ТПМА безилата готовят на масляной бане с повышенной температурой. Образец фильтруют на теплом фильтре в теплый флакон и затем возвращают на масляную баню. Нагревание выключают, и образец медленно охлаждают до температуры окружающей среды. Если выпадение осадка не наблюдают при температуре окружающей среды, образец помещают в холодильник. После холодильника образцы переносят в морозильную камеру.

Мгновенное охлаждение: Насыщенный раствор (S)-ТПМА безилата готовят на масляной бане с повышенной температурой. Образец фильтруют на теплом фильтре в теплый флакон и затем погружают в баню сухой лед/ацетон. Если выпадение осадка не происходит, образец помещают в морозильную камеру.

Мгновенное осаждение из растворителя/антирастворителя: Раствор (S)-ТПМА безилата готовят, фильтруют и объединяют с антирастворителем. Если выпадение осадка не происходит, образец помещают в морозильную камеру. Если выпадение осадка не происходит в морозильной камере, образцы выпаривают частично или досуха.

Эксперименты с измельчением: Образец (S)-ТПМА безилата помещают в агатовую канистру с агатовым шариком. В случае эксперимента с измельчением в капле растворителя, добавляют небольшое количество (10 мкл) растворителя. Образцы накрывают крышкой, парапленкой и измельчают на смесителе Retsch, модель MM200, в течение 20 мин при 30 Герцах.

Диффузия пара: Раствор (S)-ТПМА безилата готовят и фильтруют во флакон. Флакон помещают открытым в большой флакон, содержащий антирастворитель. Большой флакон накрывают крышкой, и образец уравнивают.

Роторное испарение: Раствор (S)-ТПМА безилата готовят и фильтруют. Образец помещают на роторный испаритель при комнатной температуре и выпаривают досуха.

Лиофилизация: Водный раствор (S)-ТПМА безилата готовят, фильтруют и замораживают с применением бани сухой лед/ацетон. Образец помещают на лиофилизатор FTS-Systems Flexi-Dry.

Эксперименты с нагреванием: Образец (S)-ТПМА безилата помещают во флакон, закрывают крышкой и помещают в масляную баню при данной температуре.

Инструментальные методы.

ПРД: Большинство ПРД рентгенограмм собирают на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD с применением падающего пучка лучей Cu, получаемого с применением остро сфокусированного источника Optix long. Эллиптически градуированное многослойное зеркало применяют для фокусировки лучей Cu K $\alpha$  через образец и на датчик. До анализа анализируют кремниевый образец (NIST SRM 640d) для верификации положения пика Si 111. Образец образца помещают между пленками 3 мкм толщиной и анализируют в геометрии пропускания. Поглотитель пучка, короткое антирассеивающее расширение и антирассеивающий ножевой коллиматор применяют для минимизации фона, образованного воздухом. Щели Соллера для падающих лучей и дифрагированных лучей применяют для минимизации расширения от осевого расхождения. Дифрактограммы собирают с применением сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного в 240 мм от образца, и программы Data Collector v. 2.2b. Параметры сбора данных для каждой рентгенограммы отображаются над изображением в разделе Данные этого описания, включая щель расходимости (DS) до зеркала и антирассеивающую щель падающего луча (SS).

Одну ПРД рентгенограмму собирают на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD с применением падающего пучка лучей Cu K $\alpha$ , полученного с применением длинного остро сфокусированного источника и никелевого фильтра. Дифрактометр конфигурируют с применением симметрической геометрии.

рии Брэгга-Брентано. До анализа анализируют кремниевый образец (NIST SRM 640d) для верификации положения пика Si 111. Образец образца готовят в виде тонкого круглого слоя, отцентрованного на кремниевом субстрате с нулевым фоном. Антирассеивающие щели (SS) применяют для минимизации фона, образованного воздухом. Щели Соллера для падающих лучей и дифрагированных лучей применяют для минимизации расширения от осевого расхождения. Дифрактограммы собирают с применением сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного в 240 мм от образца, и программы Data Collector v. 2.2b. Параметры сбора данных для каждой рентгенограммы отображаются над изображением в разделе Данные этого описания, включая щель расходимости (DS) до зеркала и антирассеивающую щель падающего луча (SS).

VT-ПРД (не-cGMP): VT-ПРД рентгенограммы собирают на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD с применением падающего пучка лучей Cu K $\alpha$ , полученного с применением длинного остро сфокусированного источника и никелевого фильтра. Дифрактометр конфигурируют с применением симметрической геометрии Брэгга-Брентано. Данные собирают и анализируют с применением программы Data Collector v. 2.2b. До анализа анализируют кремниевый образец (NIST SRM 640d) для верификации того, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует сертифицированному положению NIST. Образец образца упаковывают в покрытую никелем медную ячейку. Антирассеивающие щели (SS) применяют для минимизации фона, образованного рассеиванием воздуха. Щели Соллера для падающих лучей и дифрагированных лучей применяют для минимизации расширения от осевого расхождения. Дифрактограммы собирают с применением сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного в 240 мм от образца. Параметры сбора данных для каждой рентгенограммы отображаются над изображением в разделе Данные этого описания, включая щель расходимости (DS) до зеркала и антирассеивающую щель падающего луча (SS).

Фазу Anton Paar ТТК 450 применяют для сбора in-situ ПРД рентгенограмм как функции от температуры. Образец нагревают резистивным нагревателем, расположенным непосредственно под держателем образца, и температуру отслеживают с помощью датчика сопротивления platinum-100, расположенного в держателе образца. Нагреватель питается и контролируется Anton Paar TCU 100, связанным с системой сбора данных.

Стандартная ДСК: Стандартную ДСК проводят с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Q2000. Калибровку температуры проводят с применением NIST отслеживаемого металлического индия. Образец помещают в алюминиевый лоток для ДСК, покрывают крышкой, крышку обжимают и точно записывают массу. (Такую конфигурацию лотка обозначают как "T0C" в комментариях к термограмме в разделе данных.) Взвешенный алюминиевый лоток, сконфигурированный как лоток с образцом, помещают на сторону сравнения ячейки. Образец нагревают от -30°C до 250°C при 10°C/мин (обозначено как "-30-250-10" в поле для описания способа в термограмме).

Циклическая гипер-ДСК: Гиперциклическую ДСК проводят с применением дифференциального сканирующего калориметра Perkin Elmer с алмазной компенсацией мощности. Калибровку температуры проводят с применением NIST отслеживаемого металлического индия. Образец помещают в алюминиевый лоток для ДСК и точно записывают массу. Лоток покрывают крышкой, которую обжимают. Взвешенный, обжатый алюминиевый лоток помещают на сторону сравнения ячейки. Ячейку с образцом уравновешивают при -50°C и нагревают при продувании гелием со скоростью 100°C/мин до 145°C, где ее выдерживают в течение пяти минут. Затем образец охлаждают при приблизительно 500°C/мин до -50°C. Образец затем нагревают до 50°C при 100°C/мин и снова охлаждают при приблизительно 500°C/мин до -50°C. Наконец, образец нагревают при 100°C/мин до конечной температуры 150°C. Отмечают, что инструмент не калиброван для 500°C/мин охлаждения, и эти стадии охлаждения считаются "неконтролируемым" охлаждением.

Высокотемпературная микроскопия: Высокотемпературную микроскопию проводят с применением высокотемпературной Linkam (FTIR 600), установленной на микроскопе Leica DM LP, оборудованном цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровки температуры проводят с применением стандартов температуры плавления USP. Образцы помещают на покровное стекло, и второе покровное стекло помещают сверху образца. Пока столик нагревается, каждый образец визуально изучают с применением 20x0,40 N.A. объектива с длинным фокусным расстоянием со скрещенными поляризаторами и красным компенсатором первого порядка. Изображения делают с применением программы SPOT (v. 4.5.9).

Оптическая микроскопия: Оптическую микроскопию проводят с применением стереомикроскопа Wolfe с поляризаторами и 2X или 4X объективом.

Индексация (не-cGMP): ПРД рентгенограмму (S)-ТПМА безилата формы ВА индексируют с применением собственной программы SSCI.

Индексация и уточнение структуры являются компьютерными исследованиями, которые проводят согласно "Procedures for SSCI Non-cGMP Activities."

Результаты.

Приблизительная растворимость (S)-ТПМА безилата в разных растворителях показывает, что он высокорастворим в метаноле и воде, а также в водных смесях.

Таблица 11а  
 Приблизительная растворимость (S)-ТПМА безилата

Растворитель	Приблизительная растворимость <sup>а</sup>
Ацетон	5 мг/мл
9:1 (об./об.) Ацетон:Н <sub>2</sub> О	≥92 мг/мл
АЦН	26 мг/мл
ДХМ	51 мг/мл
EtOAc	<2 мг/мл <sup>б</sup>
EtOH	28 мг/мл
ИПС	8 мг/мл
9:1 (об./об.) ИПС:Н <sub>2</sub> О	≥96 мг/мл
МЭК	1 мг/мл
MeOH	≥116 мг/мл
ТГФ	<1 мг/мл <sup>б</sup>
9:1 (об./об.) ТГФ:Н <sub>2</sub> О	≥88 мг/мл
Толуол	<1 мг/мл <sup>б</sup>
Н <sub>2</sub> О	≥108 мг/мл

а: растворимость округлена до ближайших мг/мл. Растворение определяют визуально, и действительная растворимость может быть выше, чем указана, из-за медленной скорости растворения или из-за добавления чрезмерных аликвот. Если растворение не наблюдается, растворимость обозначается как "менее чем". Если растворение наблюдается при добавлении первой аликвоты, растворимость обозначается как "больше или равная".

б: после эксперимента при КТ, образец помещают на горячую пластину при ~68°C.

Большинство твердых веществ растворяется при растворении твердых веществ при повышенной температуре. Наблюдения при повышенной температуре считаются не-cGMP, так как информация и горячей пластине и термометре не задокументирована.

Во время скрининга проводят более 60 экспериментов с кристаллизацией полиморфа (S)-ТПМА безилата. Типы экспериментов включают выпаривание и охлаждение с разными скоростями, суспендирование, измельчение с и без растворителя, мгновенное осаждение из антирастворителя, роторное испарение, диффузию пара, лиофилизацию и эксперимент с нагреванием. Выделенные твердые вещества анализируют с применением ПРД. ПРД рентгенограммы сравнивают друг с другом и с исходным материалом.

В общем, материал, соответствующий форме ВА, получают в большинстве экспериментов. Выбранные образцы формы ВА показывают признаки предпочтительной ориентации, соответствующие наблюдаемой пластинчатой морфологии. Продукт В получают в одном эксперименте. Демонстрируя строгую предпочтительную ориентацию, продукт В показывает ПРД рентгенограмму, похожую на форму ВА без дополнительных пиков. Данные ДСК и повторной ПРД собирают для продукта, вероятно соответствующего форме ВА, предполагая превращение. Попытки воспроизвести продукт В дают форму ВА. Рентгеноаморфный (S)-ТПМА не получают во время экспериментов с полиморфом.

Форма ВА.

Данные высокотемпературной микроскопии представлены в табл. 11б. На основе объединенных данных характеристики, (S)-ТПМА формы ВА является кристаллическим, стабильным, безводным не гигроскопичным материалом с плавлением при 142-143°C.

Таблица 11b  
Анализ высокотемпературной микроскопией

Температура	Наблюдение/комментарий
24,9°C	Нагревание при 5°C/мин
90,0°C	Нет видимых изменений
135,0°C	Нет видимых изменений
140,8°C	Плавление
142,0°C	Плавление
142,2°C	Завершение плавления; начало охлаждения. Плавление было быстрым. Видимое обесцвечивание расплава не наблюдается.
62,1°C	Кристаллизация при охлаждении отмечена при ~60-70°C
50,0°C	Повторное нагревание при 10°C/мин до ~130°C, затем 5°C/мин.
142,2°C	Конечное плавление ~ температура плавления
-	Образец перекристаллизовывается при охлаждении

ПРД рентгенограмма (S)-ТПМА формы ВА была успешно индексирована, позволяя предположить, что образец состоит в основном из одной кристаллической фазы. См. фиг. 28. Согласие между допускаемыми положениями пиков, отмеченных красными столбиками на чертеже, и наблюдаемыми пиками указывает на согласующееся определение элементарных ячеек. Пространственные группы, соответствующие назначенному символу экстинкции, параметры элементарной ячейки и полученные количества приведены в табл. ниже чертежа. Для подтверждения пробного решения индексации, должны быть определены фрагменты молекулярной упаковки в кристаллографических элементарных ячейках. Никакие попытки молекулярной упаковки не предпринимались.

ДСК данные для (S)-ТПМА формы ВА показали один эндотермический переход при 142-143°C, приписываемый плавлению на основе высокотемпературного микроскопического анализа. Эксперимент с высокотемпературной микроскопией не дал доказательств разложения при расплаве, и при охлаждении наблюдается кристаллизация. Повторное нагревание образца показало плавление при той же температуре, как и первое плавление, соответствующее кристаллизации образца в ту же форму. VT-ПРД эксперимент показал, плавление формы ВА, кристаллизованной до формы А при охлаждении. Более конкретно, при комнатной температуре, получают форму ВА, при 145°C (скорость увеличения от комнатной температуры составляет 35°C/мин) наблюдается ореол, указывающий на расплав, и при от -60 до -90°C наблюдается форма ВА с некоторыми нарушениями.

Продукт В.

Продукт В получают один раз в эксперименте с медленным охлаждением в ацетоне от 45°C. ПРД рентгенограмма для продукта В демонстрирует сильную предпочтительную ориентацию и показывает несколько пиков. Хотя некоторые из пиков кажутся соответствующими форме ВА, наблюдаются дополнительные пики, которые вероятно не связаны с формой ВА. Полученные дополнительные пики, по видимому, не связаны ни со свободным основанием (S)-ТПМА, ни с бензолсульфоновой кислотой.

Образец продукта В анализируют с применением ДСК. Полученная термограмма не отличается от термограммы формы ВА. Далее, повторный ПРД анализ образца показал превращение в форму ВА. Были предприняты дополнительные эксперименты с продуктом В. Выбранные образцы анализировали влажными при условии, что материал может быть нестабильным сольватом. Однако эксперименты дали форму ВА, основываясь на данных ПРД. Альтернативно, продукт В может представлять смесь первичной формы А и незначительным уровнем примесей.

Аморфный материал.

Аморфный (S)-ТПМА безилат имеет температуру стеклования приблизительно 20°C и имеет тенденцию к кристаллизации до формы А.

В общем, исследование полиморфа (S)-ТПМА проводят для оценки количества и типов твердых форм. В общем, одна кристаллическая форма, обозначенная как форма ВА, наблюдается во время большинства экспериментов скрининга. Данные характеристики показывают, что (S)-ТПМА безилат формы А является кристаллическим, стабильным, безводным, не гигроскопичным материалом с плавлением при 142-143°C. Один эксперимент дал продукт В, позволяя предположить существование другой возможной формы. Попытки воспроизвести продукт дали форму ВА. Наконец, аморфный (S)-ТПМА безилат по видимому является нестабильным, демонстрирует температуру стеклования при приблизительно 20°C и имеет тенденцию к кристаллизации до формы А. Пример 12. Кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА. Кристаллическая форма свободного основания (S)-ТПМА анализируют с применением ПРД, ДСК, кулометрического титрования и ДСП. На фиг. 32 показана ПРД и в табл. 12a представлен

список пиков формы ВА.

Таблица 12а  
ПРД свободного основания (S)-ТПМА (фиг. 32), список пиков

2-Тэта (градусы)	Относительная высота (%)
6,8	0,9
9,3	1,0
11,2	1,9
12,1	6,0
13,6	8,8
14,8	5,3
15,1	0,5
15,4	1,1
16,4	14,7
17,5	3,4
18,0	1,5
20,0	20,9
20,4	100,0
21,3	0,9
21,9	1,5
22,4	11,6
23,2	13,9
24,0	1,2
24,4	2,7
25,3	1,2
26,2	8,6
26,6	9,7
27,3	54,0
27,7	8,5

27,9	5,1
29,0	1,9
29,3	0,9
31,2	2,6
31,8	1,1
32,1	0,7
32,7	1,0
34,1	1,0
34,4	1,9
35,0	0,7
35,6	5,4
36,3	0,6
38,8	0,6
39,7	3,9
40,7	2,1
42,0	2,2
42,6	0,8
43,5	1,3
43,9	1,8
44,6	0,7

Пример 13. Контроль РЧР и агломерации в увеличенном масштабе реакционной кристаллизации.

Агломерацию и распределение частиц по размерам (РЧР) кристаллов (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина HCl формы А исследуют и успешно применяют во время увеличения масштаба до промышленного производства.

Результаты показывают, что контроль смешивания и динамика жидкостей влияют на контроль агломерации и РЧР. Время мезосмешивания, когда входящий поток раствора HCl смешивается с объемным раствором свободного основания, играет роль при контроле агломерации и РЧР. Поэтому необходимо понимать характер течения и поведение смешивания реакторов с расчетами вычислительной гидрогазодинамики (ВГГД) через имитирующие инструменты.

Для решения проблемы агломерации и РЧР, идентифицируют определенные параметры процесса, включая типы дозирования (добавление в приповерхностную зону или добавление сверху), место загрузки дозирующей трубки при добавлении в приповерхностную зону (хорошо определенную зону смешивания или мертвую зону), диаметр дозирующей трубки (который влияет на время мезосмешивания), профили дозирования потока HCl (скорость дозирования).

Ряд исследований проводят для разных аспектов реакционной кристаллизации (например, схемы 4 в примере 1А) для разработки способов и получения разного распределения частиц по размерам кристаллов (S)-(-)-ТПМА HCl формы А. Условия реакции по существу такие же, как указаны в примере 1А в отношении схемы 4, за исключением модификации, описанной в исследованиях ниже.

Исследование 1.

Исключение агломерации при конечной кристаллизации (S)-(-)-ТПМА HCl демонстрируют с помощью применения контролируемого добавления в приповерхностную зону потока кислоты в области зоны высокого смешивания рядом с лопастью. На фиг. 29 показано влияние такого контролируемого добавления в двух разных точках добавления: при добавлении потока кислоты в центр раствора свободного основания полученная морфология такова, что образуется агломерат. При добавлении потока кислоты ниже поверхности и рядом с лопастью (фиг. 29), полученная морфология такова, что образуется кристаллический продукт без агломератов и большего размера.

Исследование 2.

Для любого процесса кристаллизации, баланс между зарождением кристаллов, ростом кристаллов и агломерацией определяет распределение по размерам, и скорость образования перенасыщения может быть движущей силой для кристаллизации и решающим параметром для баланса зарождения кристаллов и роста кристаллов, и т.д.

В текущей реакционной кристаллизации (S)-ТПМА HCl, скорость образования перенасыщения может напрямую контролироваться скоростью добавления раствора HCl. Был проведен ряд экспериментов

с разными профилями добавления HCl, влияющими на распределение частиц по размерам. Результаты, суммированные в табл. 13А и табл. 13В и на фиг. 30 и фиг. 31, показывают, что более быстрое дозирование благоприятствует образованию меньших кристаллов, и более медленное добавление благоприятствует образованию больших кристаллов.

Таблица 13А  
Профили дозирования раствора HCl в ИПС

Профиль	Добавление раствора HCl в ИПС
10 мин X 3, дозирование HCl	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 10 минут (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 10 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 10 минут
15 мин X 3, дозирование HCl	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 15 минут  (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 15 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 15 минут
20 мин X 3, дозирование HCl	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 20 минут (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 20 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 20 минут
30 мин X 3, дозирование HCl	(i) сначала 10% добавляют в течение приблизительно 30 минут (ii) затем 30% добавляют в течение приблизительно 30 минут (iii) остаток добавляют в течение приблизительно 30 минут

Таблица 13В

Параметры распределения частиц по размерам для профилей дозирования

Наименование образца	D(4,3)	d (0,1)	d (0,5)	d (0,9)	Разброс
10 мин X 3, Дозирование HCl	149,43	55,23	<b>131,21</b>	273,25	1,662
15 мин X3, Дозирование HCl	185,80	79,73	<b>167,51</b>	323,92	1,458
20 мин X3, Дозирование HCl	209,45	103,82	<b>199,11</b>	335,44	1,163
30 мин X3, Дозирование HCl	222,06	129,01	<b>209,38</b>	334,41	0,981

Примечание: ВД дозирующей трубки 1 мм, рабочая температура: 20°C.  
Исследование 3.

Стратегия контроля РЧР применяется и эффективно демонстрируется во время масштабирования способа до производственного предприятия (ввод 100 кг). Применяя добавление в приповерхностную зону и сохраняя время мезосмешивания постоянным во время масштабирования, простой профиль добавления кислоты меняют с профиля А на профиль В с получением снижения среднего размера с ~175

мкм до размера ~100 мкм (D50).

Профили дозирования	D10	D50	D90	D(4,3)	Разброс	Количество, кг
Профиль дозирования А	67,6	176,2	359,8	196,9	1,66	61,32
Профиль дозирования В	46,1	108,0	239,4	128,0	1,79	69,90

Профиль дозирования А: сначала 10%: добавляют приблизительно 90 мин; затем 30%: добавляют приблизительно 45 мин; остаток: добавляют приблизительно 45 мин;

Профиль дозирования В: сначала 10%: добавляют приблизительно 15 мин; затем 30%: добавляют приблизительно 15 мин; остаток: добавляют приблизительно 18 мин.

В The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Ed., далее здесь "DSM-5"), опубликованном American Psychiatric Association в 2013 и включенном сюда в качестве ссылки, представлена стандартная диагностическая система, которую применяют специалисты в данной области техники для диагностики разных заболеваний и расстройств.

Термин "расстройство настроения", используемый здесь, включает депрессию, большую депрессию, клиническую депрессию, легкую депрессию, тяжелую депрессию без психоза, тяжелую депрессию с психозом, меланхолию (ранее, эндогенную депрессию), атипичную депрессию, дистимическое расстройство, маниакальную депрессию, биполярное расстройство, биполярную депрессию, биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, биполярное расстройство III, циклотимическое расстройство и хроническую гипоманию.

Психиатрические расстройства являются патологическими состояниями мозга, описываемыми идентифицируемыми симптомами, которые приводят к отклонениям в познании, эмоциях или настроении или к высшим интегративным аспектам поведения. Эти расстройства могут различаться по тяжести симптомов, продолжительности и функциональным нарушениям. Психиатрические расстройства поражают миллионы людей во всем мире, что приводит к огромным человеческим страданиям и экономическому бремени из-за потери производительности. Расстройства настроения являются подтипом психических расстройств, часто определяемым как группа гетерогенных, обычно рецидивирующих заболеваний, включая однополярные (депрессивные) и биполярные (маниакально-депрессивные) расстройства, характеризующиеся первазивными расстройствами настроения, психомоторной дисфункцией и вегетативными симптомами. Самоубийство, наиболее серьезное осложнение у пациентов с расстройствами настроения, является причиной смерти 15-25% нелеченных пациентов с расстройствами настроения; нераспознанная или неправильно леченная депрессия составляет 50-70% всех завершенных самоубийств.

В разных вариантах неврологическим расстройством является: депрессия (например, клиническая депрессия или дистимия); биполярное расстройство, сезонное аффективное расстройство; когнитивный дефицит; фибромиалгия; боль (например, невропатическая боль); расстройства сна (например, апноэ во сне, бессонница, нарколепсия, катаплексия), включая те расстройства сна, которые вызваны психиатрическими расстройствами; синдром хронической усталости; синдром дефицита внимания (СДВ); синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ); синдром беспокойных ног; шизофрения; тревоги (например, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство); обсессивно-компульсивное расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство; сезонное аффективное расстройство (САР); предменструальная дисфория; постменопаузальные вазомоторные симптомы (например, приливы, ночная потливость); нейродегенеративное заболевание (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофической склероз); маниакальное расстройство; дистимическое расстройство; циклотимическое расстройство; ожирение; и злоупотребление или зависимость от психоактивных вещества (например, кокаиновая зависимость, никотиновая зависимость). В другом варианте, соединения, представленные здесь, полезны для лечения, профилактики и/или управления двумя или более состояниями/расстройствами, которые являются сопутствующими, такими как психоз и депрессия.

Неврологические расстройства могут также включать нарушения функций головного мозга, включая, без ограничений, старческую деменцию, деменцию по типу Альцгеймера, потерю когнитивных способностей, памяти, амнезию/амнестический синдром, эпилепсию, нарушения сознания, кому, снижение внимания, расстройство речи, синдром Леннокса, аутизм и гиперкинетический синдром.

В разных аспектах заболевание или расстройство, которое лечат лекарственными средствами и способами в соответствии с данным изобретением, включает одно или несколько из расстройства настроения, биполярного расстройства (БПР), биполярной депрессии, нарушений сна, нарушения поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, психозных расстройств, болезни Альцгеймера с возбуждением и/или психозом, психоза при болезни Паркинсона, шизофрении, синдрома ослабленного психоза, продромальной шизофрении и шизоаффективного расстройства.

В разных вариантах, неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является одно или более из расстройства настроения, биполярного расстройства (БПР), биполярной депрессии, нарушений сна, нарушения поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, психозных

расстройств, болезни Альцгеймера с возбуждением и/или психозом, психоза при болезни Паркинсона, шизофрении, синдрома ослабленного психоза, продромальной шизофрении и шизоаффективного расстройства.

В разных вариантах, неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство выбирают из психоза, включая шизофрению (параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства, бредового расстройства, кратковременного психотического расстройства, общего психотического расстройства, психоаффективного расстройства, агрессии, делирия, психоза при болезни Паркинсона, возбуждающего психоза, психотического расстройства, вызванного общим заболеванием, и психозы, вызванного психоактивными веществами или наркотическим средством (например, фенциклидином, кетамином и другими диссоциативными анестетиками, амфетамином и другими психостимуляторами, а также кокаином), психоза, связанного с аффективными расстройствами, кратковременного реактивного психоза, шизоаффективного психоза, расстройств "шизофренического спектра", таких как шизоидные или шизотипические расстройства личности или заболевания, связанные с психозом (такие как большая депрессия, маниакально-депрессивное (биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и посттравматический стрессовый синдром), включая как положительные, так и отрицательные, и когнитивные симптомы шизофрении и других психозов; тревожных расстройств, включая острое стрессовое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническую атаку, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социальную фобию, специфическую фобию, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и тревогу, связанную с общим состоянием здоровья; расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивного поведения (включая делирий, вызванный психоактивными веществами, персистирующую деменцию, персистирующее амнестическое расстройство, психотическое расстройство или тревожное расстройство; толерантности, зависимости или отмены веществ, включая алкоголь, амфетамины, каннабис, кокаин, галлюциногены, ингалянты, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные средства, снотворные или анксиолитики); и болезни Альцгеймера с возбуждением и/или психозом.

В некоторых вариантах, представлен способ лечения шизофрении, включающий введение субъекту состава (например, таблетки) как описано здесь, в количестве от около 25 мг до около 100 мг в сутки (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемой соли, на основе свободного основания. В некоторых вариантах, количество составляет около 25 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 90 мг или около 100 мг в сутки (S)-ТПМА или его фармацевтически приемлемой соли, на основе свободного основания.

В разных вариантах неврологическое или психическое заболевание или расстройство выбирают из депрессивного расстройства, включая, но не ограничиваясь ими, униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, атипичную депрессию, кататоническую депрессию, депрессию пожилого возраста, эндогенную депрессию, меланхолическую депрессию, перинатальную депрессию, ситуативную депрессию, хроническую депрессию, биполярную депрессию, клиническую депрессию (КД), клиническую депрессию со смешанными признаками (КД-СП), устойчивую к лечению депрессию (УЛД) и дистимию, и которые связаны с депрессивным настроением (грустью), плохой концентрацией, бессонницей, усталостью, нарушениями аппетита, чрезмерным чувством вины и мыслями о самоубийстве, предменструальным синдромом (ПМС) и предменструальным дисфорическим расстройством (ПДР), расстройством настроения из-за общего состояния здоровья и расстройствами настроения, вызванными употреблением психоактивных веществ.

В разных вариантах неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство выбирают из биполярного расстройства, включая, но не ограничиваясь ими, биполярную депрессию, биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, циклотимическое расстройство, биполярное расстройство, вызванное веществом/лекарственным средством, и связанные с ним расстройства, биполярное и связанные с ним расстройства, вызванные другим заболеванием, другое конкретное биполярное и связанное с ним расстройство и неуточненное биполярное и связанное с ним расстройство.

В разных вариантах неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство выбирают из расстройства пищевого поведения, включая, помимо прочего, расстройства пищевого поведения, такие как ожирение, нервная булимия, аллотриофагия и компульсивные расстройства пищевого поведения.

В разных вариантах неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство выбирают из расстройства сна, включая, но не ограничиваясь ими, бессонницу, нарушение сна, смену часовых поясов, гиперсомнию, катаплексию, апноэ во сне, обструктивное апноэ во сне, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, синдром беспокойных ног, расстройство периодических движений конечностей, расстройства циркадного ритма сна, расстройство отсроченной фазы сна, лунатизм, ночные кошмары, ночное недержание мочи, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, расстройство сна при сменной работе, чрезмерную дневную сонливость, нарушение режима сна и бодрствования, не связанное с круглосуточным режимом сна, сонный паралич и нарколепсию.

В разных вариантах неврологическим или психическим заболеванием или расстройством является биполярное расстройство. Биполярные расстройства (включая как биполярное расстройство I, так и биполярное расстройство II типа) представляют собой серьезные психиатрические расстройства, которые встречаются примерно у 2% населения и затрагивают оба пола одинаково. В разных вариантах, это рецидивирующе-ремиттирующее состояние, характеризующееся циклической сменой возбужденного (т. е. маниакального) и депрессивного настроений, что отличает его от других расстройств, таких как клиническая депрессия и шизофрения. Биполярное расстройство I типа определяется наличием полного маниакального эпизода, хотя большинство людей испытывают значительную депрессию. Симптомы мании включают возбужденное или раздражительное настроение, гиперактивность, чувство собственного величия, снижение потребности во сне, скачкообразные мысли и, в некоторых случаях, психоз. Депрессивные эпизоды включают характеризуемую ангедонию, грустное настроение, чувство безнадежности, низкую самооценку, снижение концентрации внимания и летаргию. Биполярное расстройство II типа определяется как наличие большого депрессивного эпизода и гипоманиакального эпизода (менее тяжелой мании), хотя пациенты проводят значительно больше времени в депрессивном состоянии. Другие родственные состояния включают циклотимическое расстройство.

При биполярном расстройстве I типа чередуются полноценные маниакальные и депрессивные эпизоды. Биполярное расстройство I типа обычно начинается с депрессии и характеризуется, по крайней мере, одним маниакальным или возбужденным периодом. Депрессивная фаза может быть непосредственной прелюдией или последствием мании или депрессии, а мания может быть разделена месяцами или годами.

При биполярном расстройстве II типа депрессивные эпизоды чередуются с гипоманией (относительно мягкими, не психотическими периодами обычно <1 недели). Во время гипоманиакального периода настроение улучшается, потребность во сне снижается и психомоторная активность повышается сверх обычного уровня пациента. Часто переключение вызвано циркадными факторами (например, в гипоманиакальном состоянии понижается потребность ложиться спать и рано утром просыпаться). Гиперсомния и переедание характерны и могут сезонно повторяться (например, осенью или зимой); бессонница и плохой аппетит возникают во время депрессивной фазы. Для некоторых людей гипоманиакальные периоды являются адаптивными, потому что они ассоциируются с высокой энергией, уверенностью и сверхнормальными социальными функциями. Многие пациенты, которые испытывают приятное приподнятое настроение, обычно в конце депрессии, не сообщают об этом, если их об этом не спрашивают.

Пациенты с большими депрессивными эпизодами и семейным анамнезом биполярных расстройств (неофициально называемыми биполярным расстройством III типа) часто проявляют легкие гипоманиакальные тенденции; их темперамент называют гипертимическим (т. е. целеустремленным, амбициозным и ориентированным на достижения).

При циклотимическом расстройстве менее тяжелые гипоманиакальные и мини-депрессивные периоды протекают нерегулярно, причем каждый период длится несколько дней. Циклотимическое расстройство обычно является предвестником биполярного расстройства II типа. Но он также может проявляться как крайняя переменчивость настроения, не осложняясь серьезными расстройствами настроения. В таких случаях короткие циклы циркулярной депрессии, сопровождающиеся низкой уверенностью в себе и увеличенным количеством сна, чередуются с приподнятым настроением или повышенным энтузиазмом и укороченным сном. В другой форме преобладают слабо выраженные депрессивные признаки; биполярная тенденция проявляется в первую очередь в том, насколько легко антидепрессанты вызывают приподнятое настроение или раздражительность. При хронической гипомании, форме, которая редко встречается клинически, преобладают периоды приподнятого настроения с обычным сокращением времени сна до <6 ч. Люди с этой формой постоянно чрезмерно веселые, самоуверенные, чрезмерно энергичные, полные планов, непредусмотрительные, чрезмерно вовлеченные и назойливые; они спешат с беспокойными порывами и пристают к людям.

Соответственно, в разных вариантах неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является одно или несколько из биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, циклотимического нарушения, другого определенного биполярного и родственного расстройства или неуточненного биполярного и родственного расстройства, и биполярного расстройства I типа или биполярного расстройства II типа с определителями тревожного дистресса, со смешанными признаками, с быстрым циклом, с меланхолическими признаками, с атипичными признаками, с соответствующими настроению психотическими признаками, с не зависящими от настроения психотическими признаками, с кататонией, с периподовым началом и/или с сезонным характером. В недавней статье Hu et al. [Prim Care Companion CNS Disord. 2014; 16(2): PCC, 13r01599] подчеркнуто, что биполярное расстройство, которое обычно встречается в первичном звене здравоохранения, часто неправильно диагностируется или не диагностируется. DSM-5 пытается охватить большую часть пациентов с субсиндромальными смешанными симптомами с включением смешанного спецификатора.

В разных вариантах неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является депрессивное расстройство. Депрессивное расстройство включает, но не ограничивается ими, униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, атипичную депрессию, катато-

ническую депрессию, депрессию пожилого возраста, эндогенную депрессию, меланхолическую депрессию, перинатальную депрессию, ситуативную депрессию, хроническую депрессию, биполярную депрессию, клиническую депрессию (КД), клиническую депрессию со смешанными признаками (КД-СП), устойчивую к лечению депрессию (УЛД) и дистимию, и которые связаны с депрессивным настроением (грустью), плохой концентрацией, бессонницей, усталостью, нарушениями аппетита, чрезмерным чувством вины и мыслями о самоубийстве, предменструальным синдромом (ПМС) и предменструальным дисфорическим расстройством (ПДР), расстройством настроения из-за общего состояния здоровья и расстройствами настроения, вызванными употреблением психоактивных веществ.

Депрессия является аффективным расстройством, патогенез которого не может быть объяснен какой-либо единственной причиной или теорией. К сожалению, варианты лечения пациентов с депрессией, у которых наблюдается субоптимальный клинический ответ на терапию антидепрессантами, ограничены. Приблизительно тридцать процентов (30%) пациентов, начинающих терапию антидепрессантами, демонстрируют субоптимальные или отсроченные клинические ответы на антидепрессанты первой линии, которые обычно используются для лечения депрессии.

Обычно, если пациент демонстрирует субоптимальный или отсроченный клинический ответ после нескольких недель терапии антидепрессантом, первым подходом лечащего врача является увеличение дозы антидепрессанта. Если ответ пациента остается неудовлетворительным после увеличения дозы, наиболее распространенными подходами, которым будут следовать многие лечащие врачи, являются: а) переход на другой антидепрессант; или б) добавление второго антидепрессанта; или в) попытки усиления терапии путем введения таких агентов, как карбонат лития, гормон щитовидной железы (трийодтиронин), психостимуляторы, модафинил, атипичные антипсихотические средства, буспирон или пиндолол.

В своем полном субсиндромальном выражении, клиническая депрессия проявляется как большое депрессивное расстройство с эпизодическим течением и различной степенью остаточных проявлений между эпизодами. Настроение обычно депрессивное, раздражительное и/или тревожное. Пациент может оказаться несчастным, с нахмуренными бровями, опущенными уголками рта, сутулой осанкой, плохим зрительным контактом и односложной (или отсутствующей) речью. Болезненное настроение может сопровождаться переживанием с чувством вины, самоуничижающими идеями, снижением способности к концентрации, нерешительностью, сниженным интересом к обычным занятиям, социальным отчуждением, беспомощностью, безнадежностью и повторяющимися мыслями о смерти и самоубийстве. Часто встречаются нарушения сна. У некоторых болезненное настроение настолько глубокое, что высыхают слезы; пациент жалуется на неспособность испытывать обычные эмоции - включая горе, радость и удовольствие - и на ощущение, что мир стал бесцветным, безжизненным и мертвым.

Меланхолия (ранее эндогенная депрессия) характеризуется выраженным психомоторным замедлением (мышления и активности) или возбуждением (например, беспокойством, заламыванием рук, речевым напором), потерей веса, иррациональным чувством вины и потерей способности испытывать удовольствие. Настроение и активность меняются ежедневно, с крайним упадком по утрам. Большинство пациентов с меланхолией жалуются на трудности с засыпанием, множественные активации и бессонницу среди ночи или ранним утром. Сексуальное желание часто уменьшается или теряется. Может возникнуть аменорея. Анорексия и потеря веса могут привести к истощению и вторичным нарушениям электролитного баланса.

При атипичной депрессии в клинической картине преобладают обратные вегетативные признаки; они включают тревожно-фобические симптомы, вечернее ухудшение, начальную бессонницу, гиперсомнию, которая часто продолжается в течение дня, и гиперфагию с увеличением веса. В отличие от пациентов с меланхолией, пациенты с атипичной депрессией демонстрируют улучшение настроения в связи с потенциально позитивными событиями, но часто впадают в парализующую депрессию при малейших невзгодах. Атипичные депрессивные расстройства и биполярные расстройства II степени значительно пересекаются.

При дистимическом расстройстве депрессивные симптомы обычно незаметно начинаются в детстве или подростковом возрасте и проявляются периодически или легко в течение многих лет или десятилетий; его могут осложнить большие депрессивные эпизоды (двойная депрессия). При чистой дистимии депрессивные проявления возникают на подпороговом уровне и значительно пересекаются с проявлениями депрессивного темперамента: обычно мрачные, пессимистичные, лишённые чувства юмора или неспособные к веселью; пассивные и вялые; интроверты; скептические, гиперкритические или жалующиеся; самокритичные, попрекающие себя и самоуничижительные; и поглощены несоответствием, неудачами и негативными событиями.

Тщательное обследование многих людей с депрессией выявляет биполярные черты, и у каждого пятого пациента с депрессивным расстройством также развивается явная гипомания или мания. Большинство из них переходит от униполярного к биполярному расстройству в течение 5 лет после начала депрессивных проявлений. Предвестники переклочения включают раннее начало депрессии (<25 лет), послеродовую депрессию, частые эпизоды депрессии, быстрое улучшение настроения с помощью соматических терапий (например, антидепрессантов, фототерапии, лишения сна, электросудорожной терапии) и

семейный анамнез расстройств настроения в течение трех поколений подряд.

Между эпизодами пациенты с биполярным расстройством проявляют депрессивное настроение и иногда повышенную активность; нарушение развивающих и социальных функций при биполярной депрессии встречается чаще, чем при униполярном расстройстве. При биполярном расстройстве эпизоды депрессии короче (3-6 месяцев), возраст начала моложе, приступы возникают более резко, а циклы (время от начала одного эпизода до начала следующего) короче, чем при униполярном расстройстве. Цикличность особенно выражена в формах биполярного расстройства с быстрой цикличностью (обычно определяется как  $\geq 4$  эпизода в год). Кроме того, депрессивные эпизоды при биполярном расстройстве являются сложным для лечения компонентом ПРЛ. Например, психиатры указывают, что около 25% пациентов со всеми биполярными расстройствами трудно поддаются лечению во время маниакального эпизода, в то время как около 70% трудно поддаются лечению во время депрессивного эпизода.

Соответственно, в разных вариантах неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является одно или несколько из биполярной депрессии, клинической депрессии (КД), стойкого депрессивного расстройства (дистимии), предменструального дисфорического расстройства (ПДР), клинической депрессии со смешанными признаками (КД-СП), депрессивного расстройства, вызванного другим заболеванием, другого определенного депрессивного расстройства, неуточненного депрессивного расстройства или терапевтически резистентной депрессии (ТРД) и БДР со спецификаторами тревожного дистресса, со смешанными признаками, с меланхолическими признаками, с атипичными признаками, с соответствующими настроению психотическими признаками, с не соответствующими настроению психотическими признаками, с кататонией, с перипродовым началом и/или с сезонным шаблоном и сезонным аффективным расстройством.

Должно быть понятно, что ТРД является термином, применяемым в клинической психиатрии для описания случаев большого депрессивного расстройства (БДР), которое не реагирует адекватно на подходящие курсы, по крайней мере, двух антидепрессантов.

В разных вариантах, депрессивное расстройство связано с острым суицидальным поведением или суицидальными идеями. United States Food and Drug Administration приняло метку "предостережение в черной рамке" предупреждающую о том, что антидепрессанты могут повышать риск суицидального мышления и поведения у некоторых детей, подростков и молодых людей (до 24 лет) с депрессивным расстройством, таким как БДР. В разных вариантах считается, что композиции и способы в соответствии с данным изобретением не увеличивают риск суицидального мышления и/или поведения у детей, подростков и/или молодых людей с депрессивным расстройством, например, с БДР. В разных вариантах, в данном изобретении представлены лекарственные средства и представлены способы лечения одного или нескольких симптомов депрессивного расстройства (например, БДР) у детей, подростков и/или молодых людей без увеличения риска суицидальных мыслей и/или поведения.

В разных вариантах, неврологическим или психическим заболеванием или расстройством является шизофрения. Шизофрения является расстройством неизвестного происхождения, которое обычно проявляется в первый раз в раннем взрослом возрасте и отмечается такими характеристиками, как психотические симптомы, фазовое прогрессирование и развитие и/или ухудшение социального поведения и профессиональных способностей. Характерными психотическими симптомами являются расстройства содержания мыслей (например, множественное, фрагментарное, бессвязное, неправдоподобное или просто бредавое содержание или идеи преследования) и психики (например, потеря связи с действительностью, полет воображения, непоследовательность вплоть до невразумительности), а также расстройства восприимчивости (например, галлюцинации), эмоций (например, поверхностные или неадекватные эмоции), самовосприятия, намерений, порывов и/или межчеловеческих отношений, и психомоторные расстройства (например, кататония). С этим заболеванием связаны и другие симптомы. Шизофрению классифицируют на подгруппы: параноидальный тип, характеризующийся бредом и галлюцинациями и отсутствием расстройства мышления, дезорганизованного поведения и аффективной тупости; дезорганизованный тип, также называемый "гебефренической шизофренией", при котором расстройство мышления и уплощение эмоций присутствуют вместе; кататонический тип, при котором очевидны выраженные психомоторные нарушения, и симптомы могут включать кататонический ступор и восковую гибкость; и недифференцированный тип, при котором психотические симптомы присутствуют, но критерии параноидального, дезорганизованного или кататонического типов не соблюдаются. Симптомы шизофрении обычно проявляются в трех широких категориях: положительные, отрицательные и когнитивные симптомы. Положительными симптомами являются такие, которые представляют собой "избыток" нормальных переживаний, такие как галлюцинации и бред. Отрицательными симптомами являются такие, при которых пациент страдает от недостатка нормального опыта, такие как ангедония и отсутствие социального взаимодействия. Когнитивные симптомы связаны с когнитивными нарушениями у шизофреников, такими как отсутствие постоянного внимания и дефицит в принятии решений.

Соответственно, в разных вариантах неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой одно или несколько из шизотипического (личностного) расстройства, бредавого расстройства, кратковременного психотического расстройства, шизофреноформного расстройства, шизофрении, шизоаффективного расстройства, психотического расстройства, вызванного психоак-

тивными веществами/лекарственными средствами, психотического расстройства, вызванного другим медицинским состоянием, другого определенного шизофренического спектра и другого психотического расстройства, неуточненного шизофренического спектра и другого психотического расстройства.

Следует понимать, что шизоаффективное расстройство включает состояние, которое включает аспекты как шизофрении, так и расстройства настроения, такое как, например, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство и т. д.

В разных вариантах, неврологическим или психическим заболеванием или расстройством является тревожное расстройство. Тревожные расстройства характеризуются страхом, озабоченностью и беспокойством, обычно обобщенными и несфокусированными, в виде чрезмерной реакции на ситуацию. Тревожные расстройства различаются по ситуациям или типам объектов, которые вызывают страх, тревогу или поведение избегания и связанный с ними познавательный процесс. Тревога отличается от страха тем, что тревога является эмоциональной реакцией на предполагаемую угрозу в будущем, в то время как страх ассоциируется с предполагаемой или реальной непосредственной угрозой. Они также различаются по содержанию связанных мыслей или убеждений. Примеры тревожных расстройств включают тревожное расстройство при разлуке, избирательную немоту, специфическую фобию, социальное тревожное расстройство (социальную фобию), паническое расстройство, спецификатор панической атаки, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, вызванное психоактивными веществами/лекарственными средствами, тревожное расстройство из-за другого медицинского состояния, тревожно-ипохондрический синдром, социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство, другое уточненное тревожное расстройство и неуточненное тревожное расстройство; расстройства, связанные с фактором стресса, включая реактивное расстройство привязанностей, расторможенное расстройство социализации, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), острое стрессовое расстройство и расстройства адаптации.

В разных вариантах неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является расстройство сна, включая те расстройства сна, которые вызваны психиатрическими состояниями, включая, но не ограничиваясь ими, бессонницу, нарушение сна, смену часовых поясов, гиперсомнию, катаплексию, расстройство сна (например, апноэ во сне, бессонницу, нарколепсию, катаплексию), обструктивное апноэ во сне, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, синдром беспокойных ног, расстройство периодических движений конечностей, расстройства циркадного ритма сна, расстройство фазы отсроченного сна, лунатизм, ночные кошмары, ночное недержание мочи, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, нарушение сна при сменной работе, чрезмерная дневная сонливость, нарушение режима сна и бодрствования, не связанное с круглосуточным режимом сна, сонный паралич и нарколепсию.

Также здесь представлены следующие варианты.

Вариант 1. Состав, содержащий соль (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и один или более эксципиентов, где количество соли (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина составляет от около 2 до около 80% мас./мас., на основе свободного основания.

Вариант 2. Состав по варианту 1, где соль (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина выбирают из:

гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина,  
 безилата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина,  
 R-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина,  
 L-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина,  
 D-тартрата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина,  
 мезилата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина и  
 L-малата (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 3. Состав по варианту 2, где соль (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина является кристаллической.

Вариант 4. Состав по варианту 3, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $9,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,5 \pm 0,2^\circ$  и  $25,1 \pm 0,2^\circ$ .

Вариант 5. Состав по варианту 4, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина дополнительно характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, дополнительно содержащей пик, по показателю 2-тэта, при  $20,2 \pm 0,2^\circ$  и  $20,8 \pm 0,2^\circ$ .

Вариант 6. Состав по варианту 4 или варианту 5, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина дополнительно характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, дополнительно содержащей выступающий пик, по показателю 2-тэта, при двух или более из  $17,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,8 \pm 0,2^\circ$  и  $27,1 \pm 0,2^\circ$ .

Вариант 7. Состав по любому из вариантов 4-6, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-

7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующей фиг. 2В.

Вариант 8. Состав по любому из вариантов 4-7, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую пик при  $214 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Вариант 9. Состав по любому из вариантов 4-8, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую фиг. 3А.

Вариант 10. Состав по любому из вариантов 3-9, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется моноклинной пространственной группой P21.

Вариант 11. Состав по любому из вариантов 3-10, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет размеры решетки: а около  $9,2 \text{ \AA}$ , b около  $11,2 \text{ \AA}$ , с около  $10,2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha$  около  $90^\circ$ ,  $\beta$  около  $92^\circ$  и  $\gamma$  около  $90^\circ$ .

Вариант 12. Состав по любому из вариантов 3-11, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет хиральную чистоту более около 90% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 13. Состав по любому из вариантов 3-12, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет химическую чистоту вещества более около гидрохлорида 99% (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 14. Состав по варианту 3, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, по показателю 2-тэта, при  $8,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,2 \pm 0,2^\circ$  и  $25,9 \pm 0,2^\circ$ .

Вариант 15. Состав по варианту 14, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующей фиг. 2С.

Вариант 16. Состав по варианту 14 или варианту 15, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую пик при  $215 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Вариант 17. Состав по любому из вариантов 14-16, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую фиг. 3В.

Вариант 18. Состав по любому из вариантов 14-17, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется орторомбической пространственной группой P212121.

Вариант 19. Состав по любому из вариантов 3 и 14-17, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет размеры решетки: а около  $5,1 \text{ \AA}$ , b около  $10,2 \text{ \AA}$ , с около  $20,5 \text{ \AA}$ ,  $\alpha$  около  $90^\circ$ ,  $\beta$  около  $90^\circ$  и  $\gamma$  около  $90^\circ$ .

Вариант 20. Состав по варианту 2, где солью (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина является безилат (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 21. Состав по варианту 2, где солью (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина является R-миндалят (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 22. Состав по варианту 2, где солью (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина является L-тарtrat (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 23. Состав по варианту 2, где солью (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина является D-тарtrat (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 24. Состав по варианту 2, где солью (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина является мезилат (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 25. Состав по варианту 2, где солью (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина является L-малат (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 26. Состав по любому из вариантов 1-25, где составом является таблетка.

Вариант 27. Состав по любому из вариантов 1-26, где количество соли (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина составляет от около 50 до около 80% мас./мас.

Вариант 28. Состав по любому из вариантов 1-26, где количество соли (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина составляет от около 60 до около 80% мас./мас.

Вариант 29. Состав по любому из вариантов 1-26, где количество соли (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина составляет около 70% мас./мас.

Вариант 30. Состав по любому из вариантов 1-29, где эксципиентом является один или более наполнителей.

Вариант 31. Состав по варианту 30, где количество наполнителя составляет от около 10 до около

50% мас./мас.

Вариант 32. Состав по варианту 30, где количество наполнителя составляет от около 20 до около 40% мас./мас.

Вариант 33. Состав по любому из вариантов 30-33, где наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза, маннит или их смесь.

Вариант 34. Состав по любому из вариантов 1-33, где эксципиентом является один или более разрыхлителей.

Вариант 35. Состав по варианту 34, где количество разрыхлителя составляет от около 0,5 до около 10% мас./мас.

Вариант 36. Состав по варианту 35, где количество разрыхлителя составляет от около 1 до около 5% мас./мас.

Вариант 37. Состав по варианту 35, где количество разрыхлителя составляет около 2% мас./мас.

Вариант 38. Состав по варианту 37, где разрыхлителем является натрия крахмалгликолят.

Вариант 39. Состав по любому из вариантов 1-38, где эксципиент содержит один или более смазывающих агентов.

Вариант 40. Состав по варианту 39, где количество смазывающего агента составляет от около 0,1 до около 0,5% мас./мас.

Вариант 41. Состав по варианту 39, где количество смазывающего агента составляет около 0,2% мас./мас.

Вариант 42. Состав по варианту 41, где смазывающим агентом является стеарат магния.

Вариант 43. Состав по любому из вариантов 1-42, дополнительно содержащий покрытие.

Вариант 44. Состав по любому из вариантов 1-29, содержащий соль (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, наполнитель, разрыхлитель и смазывающий агент.

Вариант 45. Состав по любому из вариантов 1-19, содержащий гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, наполнитель, разрыхлитель и смазывающий агент.

Вариант 46. Состав по любому из вариантов 1-19 и 45, содержащий гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, натрия крахмалгликолят и стеарат магния.

Вариант 47. Способ лечения неврологического заболевания или расстройства, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества состава по любому из вариантов 1-46.

Вариант 48. Способ по варианту 47, где неврологическим заболеванием или расстройством является шизофрения.

Вариант 49. Способ по варианту 47, где неврологическим заболеванием или расстройством является расстройство шизофренического спектра, негативные симптомы шизофрении, синдром ослабленного психоза, продромальная шизофрения, бредовое расстройство, психоз, синдром ослабленного психоза, психотическое расстройство, делирий, синдром Туретта, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство поведения, аффективное расстройство, депрессия, биполярное расстройство, клиническая депрессия, дистимия, биполярное расстройство, маниакальное расстройство, сезонное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, нарколепсия, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, злоупотребление или зависимость от психоактивных веществ, болезнь Леша-Нихана, болезнь Вильсона, аутизм, возбуждение и психоз при болезни Альцгеймера или хорей Хантингтона.

Вариант 50. Способ по варианту 49, где расстройство шизофренического спектра выбирают из шизофрении, синдрома ослабленного психоза, продромальной шизофрении, шизоидного расстройства личности и шизотипического расстройства личности.

Вариант 51. Способ по любому из вариантов 47-49, где от около 25 мг до около 100 мг в сутки соли (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина вводят субъекту.

Вариант 52. Способ получения (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, включающий:

(а) взаимодействие 2-(тиофен-3-ил)этан-1-ола с N-метиламиноацетальдегидом диметилацеталем и трифлатной кислотой с получением трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина; и

(б) взаимодействие трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с основанием с получением (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Вариант 53. Способ получения (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, включающий:

(а) взаимодействие 2-(тиофен-3-ил)этан-1-ола с N-метиламиноацетальдегидом диметилацеталем и трифлатной кислотой с получением трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина;

(б) взаимодействие трифлата (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с основанием с получением (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина;

(с) взаимодействие (4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с (R)-миндальной

кислотой с получением (R)-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина;

и  
(d) взаимодействие (R)-миндалята (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина с основанием с получением (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным здесь, будут очевидны специалистам в данной области из предшествующего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящей заявке, полностью включена сюда в качестве ссылки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав, содержащий один или более эксципиентов и кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, где количество кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина составляет от около 2 до около 80% мас./мас., в расчете на свободное основание, и

где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при следующих значениях 2-тэта:  $9,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,5 \pm 0,2^\circ$  и  $25,1 \pm 0,2^\circ$ .

2. Состав по п.1, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина дополнительно характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, дополнительно содержащей пик при следующих значениях 2-тэта:  $20,2 \pm 0,2^\circ$  и  $20,8 \pm 0,2^\circ$ .

3. Состав по п.1 или 2, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина дополнительно характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, дополнительно содержащей основной пик при двух или более из значений 2-тэта:  $17,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,8 \pm 0,2^\circ$  и  $27,1 \pm 0,2^\circ$ .

4. Состав по любому из пп.1-3, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующей фиг. 2В.

5. Состав по любому из пп.1-4, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую пик при  $214 \pm 2^\circ\text{C}$ .

6. Состав по любому из пп.1-5, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую фиг. 3А.

7. Состав по любому из пп.1-6, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется моноклинной пространственной группой P21.

8. Состав по любому из пп.1-7, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет размеры решетки: а около  $9,2 \text{ \AA}$ , b около  $11,2 \text{ \AA}$ , c около  $10,2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha$  около  $90^\circ$ ,  $\beta$  около  $92^\circ$  и  $\gamma$  около  $90^\circ$ .

9. Состав по любому из пп.1-8, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин имеет хиральную чистоту более примерно 90% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

10. Состав по любому из пп.1-9, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамин имеет химическую чистоту вещества более примерно 99% гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина.

11. Состав, содержащий один или более эксципиентов и кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, где количество кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина составляет от около 2 до около 80% мас./мас., в расчете на свободное основание,

где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при следующих значениях 2-тэта:  $8,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,2 \pm 0,2^\circ$  и  $25,9 \pm 0,2^\circ$ .

12. Состав по п.11, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующей фиг. 2С.

13. Состав по п.11 или 12, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую пик при  $215 \pm 2^\circ\text{C}$ .

14. Состав по любому из пп.11-13, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую фиг. 3В.

15. Состав по любому из пп.11-14, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-

тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина характеризуется орторомбической пространственной группой P212121.

16. Состав по любому из пп.11-14, где кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина имеет размеры решетки: а около 5,1 Å, b около 10,2 Å, c около 20,5 Å, α около 90°, β около 90° и γ около 90°.

17. Состав по любому из пп.1-16, где состав представляет собой таблетку.

18. Состав по любому из пп.1-17, где количество кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина составляет от около 50 до около 80% мас./мас.

19. Состав по любому из пп.1-17, где количество кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина составляет от около 60 до около 80% мас./мас.

20. Состав по любому из пп.1-17, где количество кристаллического гидрохлорида (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина составляет около 70% мас./мас.

21. Состав по любому из пп.1-20, где эксципиентом является один или более наполнителей.

22. Состав по п.21, где количество наполнителя составляет от около 10 до около 50% мас./мас.

23. Состав по п.21, где количество наполнителя составляет от около 20 до около 40% мас./мас.

24. Состав по любому из пп.21-23, где наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза, маннит или их смесь.

25. Состав по любому из пп.1-24, где эксципиентом является один или более разрыхлителей.

26. Состав по п.25, где количество разрыхлителя составляет от около 0,5 до около 10% мас./мас.

27. Состав по п.26, где количество разрыхлителя составляет от около 1 до около 5% мас./мас.

28. Состав по п.26, где количество разрыхлителя составляет около 2% мас./мас.

29. Состав по п.28, где разрыхлителем является натрия крахмалгликолят.

30. Состав по любому из пп.1-29, где эксципиент содержит один или более смазывающих агентов.

31. Состав по п.30, где количество смазывающего агента составляет от около 0,1 до около 0,5% мас./мас.

32. Состав по п.30, где количество смазывающего агента составляет около 0,2% мас./мас.

33. Состав по п.32, где смазывающим агентом является стеарат магния.

34. Состав по любому из пп.1-33, дополнительно содержащий покрытие.

35. Состав по любому из пп.1-20, содержащий кристаллический гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, наполнитель, разрыхлитель и смазывающий агент.

36. Состав по любому из пп.1-16, содержащий гидрохлорид (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, натрия крахмалгликолят и стеарат магния.

37. Способ лечения неврологического заболевания или расстройства, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества состава по любому из пп.1-36.

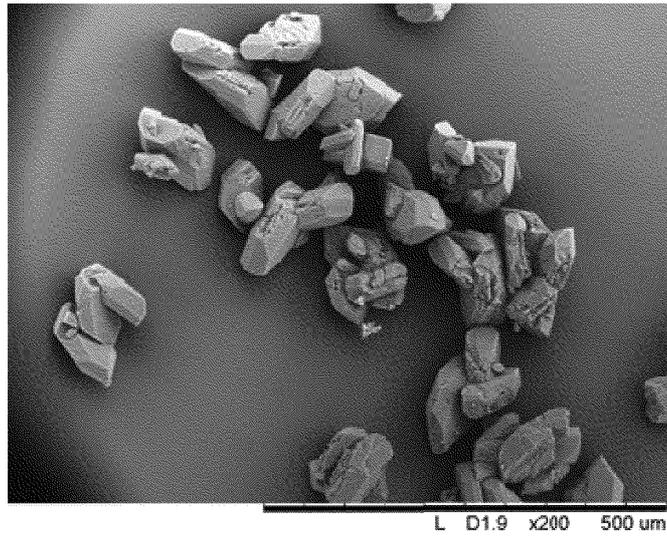
38. Способ по п.37, где неврологическим заболеванием или расстройством является шизофрения.

39. Способ по п.37, где неврологическим заболеванием или расстройством является расстройство шизофренического спектра, негативные симптомы шизофрении, синдром ослабленного психоза, продромальная шизофрения, бредовое расстройство, психоз, синдром ослабленного психоза, психотическое расстройство, делирий, синдром Туретта, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство поведения, аффективное расстройство, депрессия, биполярное расстройство, клиническая депрессия, дистимия, биполярное расстройство, маниакальное расстройство, сезонное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, нарколепсия, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, злоупотребление или зависимость от психоактивных веществ, болезнь Леша-Нихана, болезнь Вильсона, аутизм, возбуждение и психоз при болезни Альцгеймера или хорей Хантингтона.

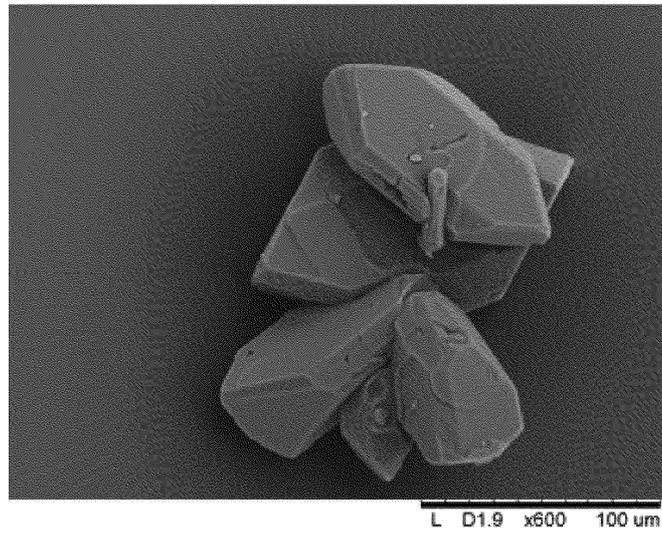
40. Способ по п.39, где расстройство шизофренического спектра выбирают из шизофрении, синдрома ослабленного психоза, продромальной шизофрении, шизоидного расстройства личности и шизо-типического расстройства личности.

41. Способ по любому из пп.37-39, где от около 25 мг до около 100 мг в сутки соли (S)-(4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина вводят субъекту.

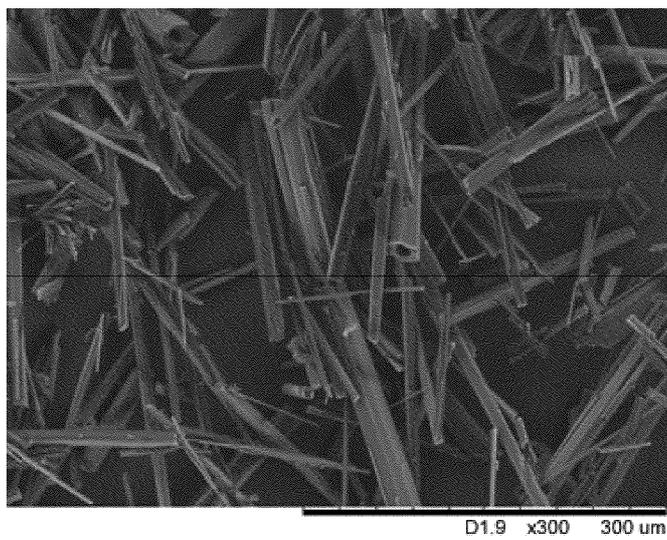
047734



Фиг. 1А

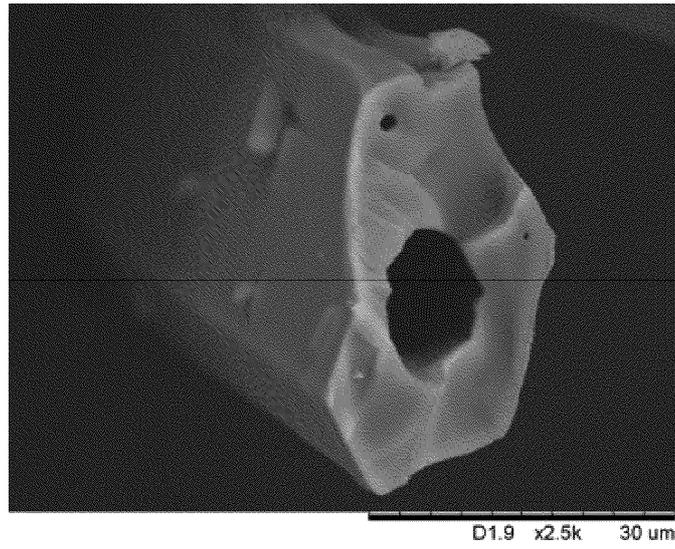


Фиг. 1В

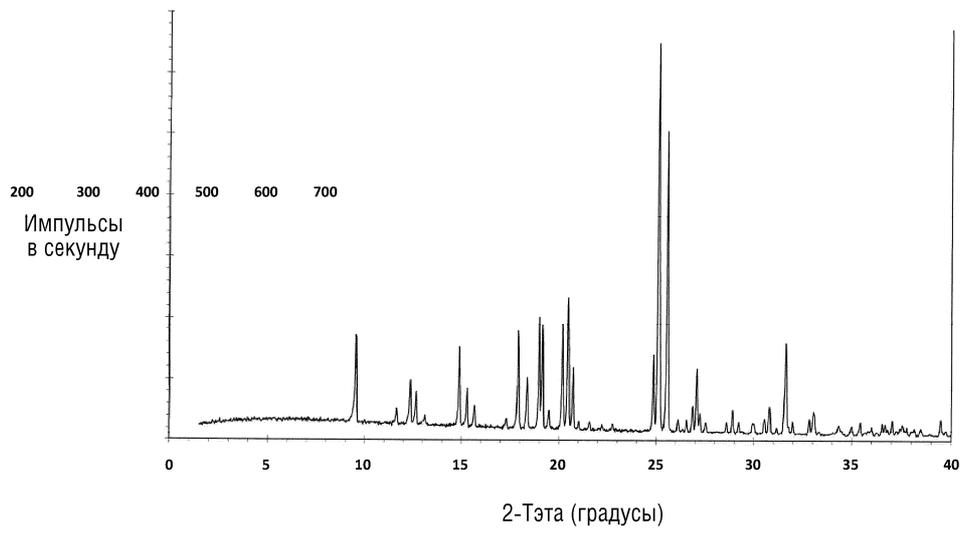


Фиг. 1С

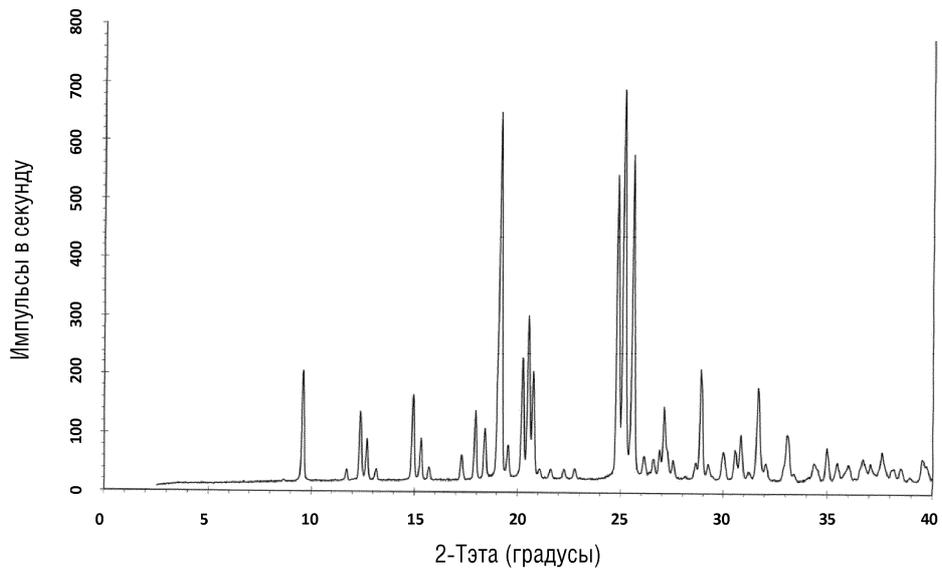
047734



Фиг. 1D

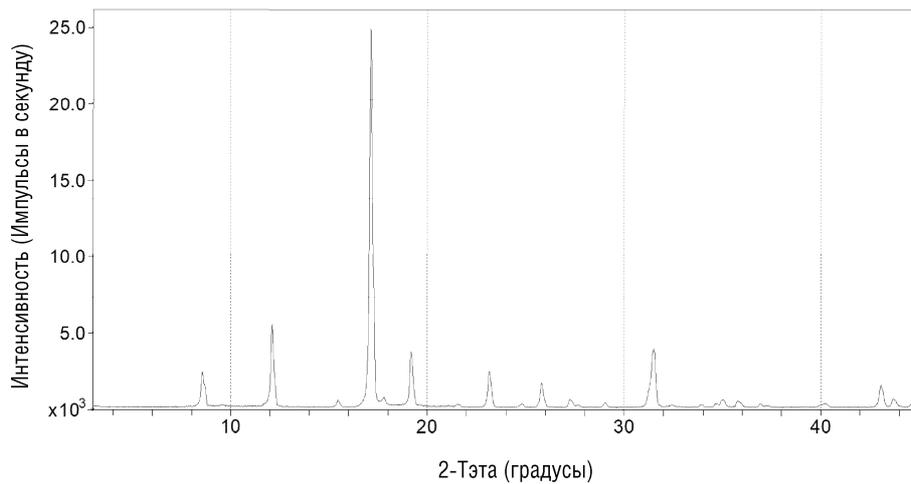


Фиг. 2А

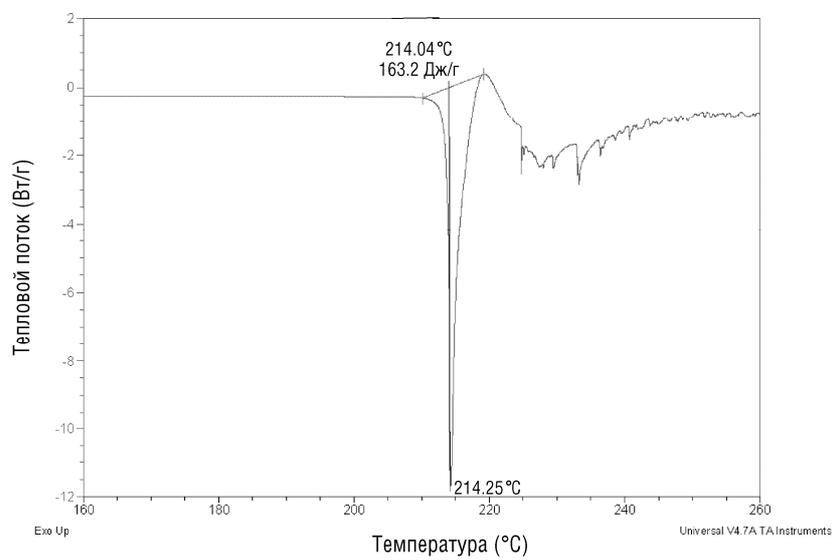


Фиг. 2В

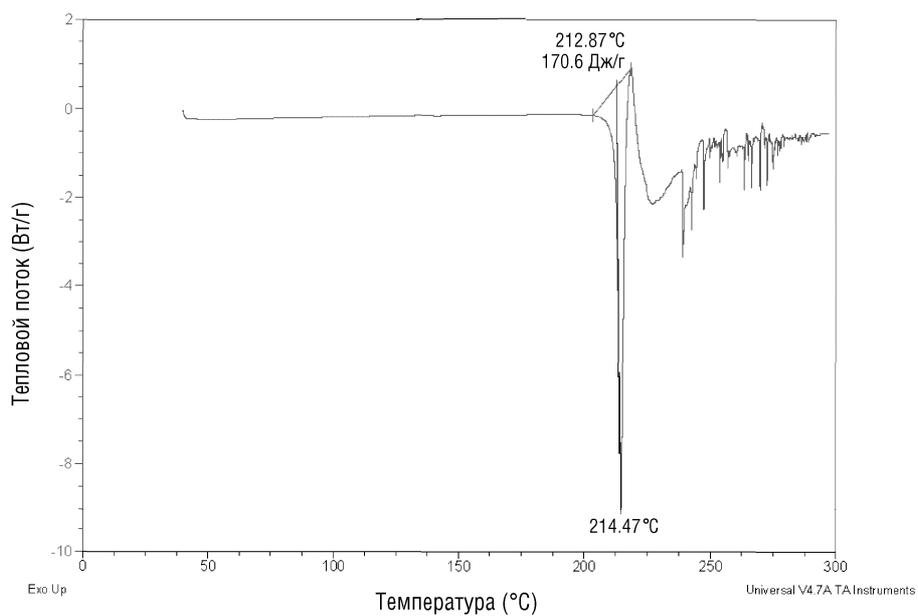
047734



Фиг. 2С

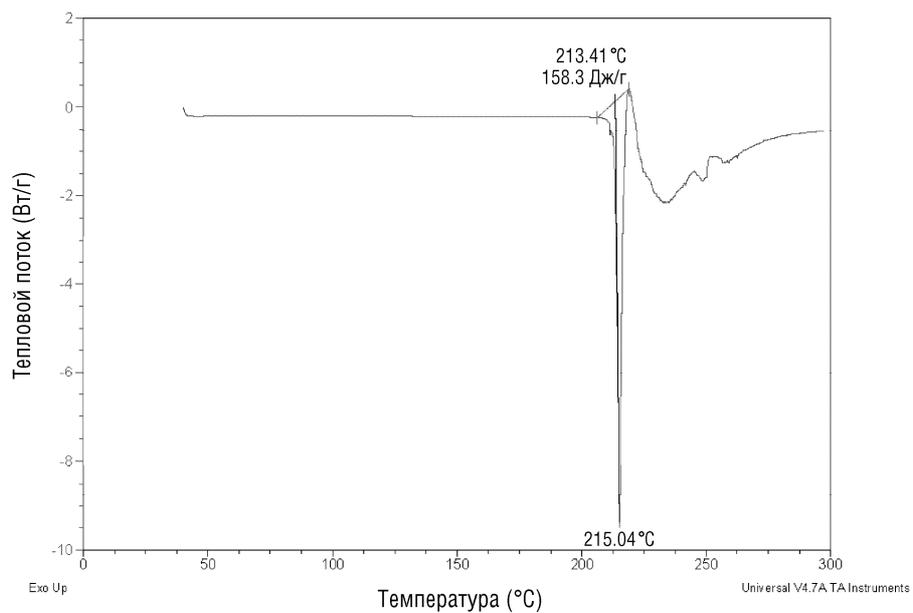


Фиг. 3А

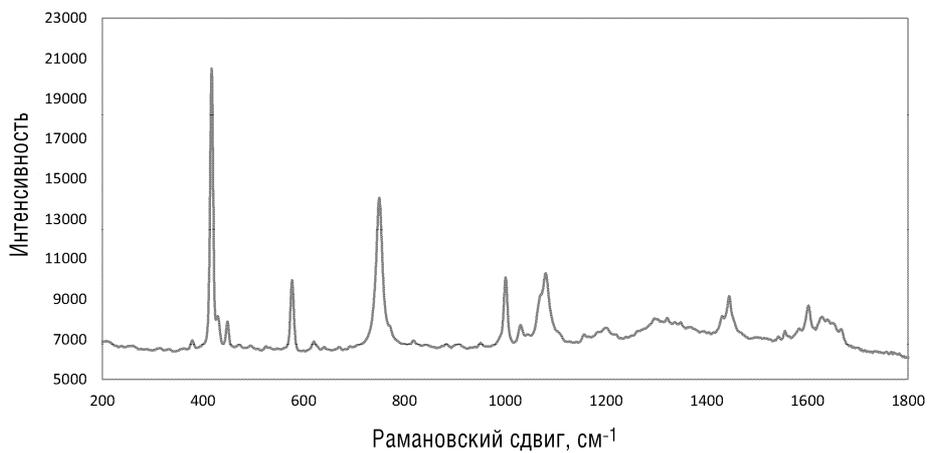


Фиг. 3В

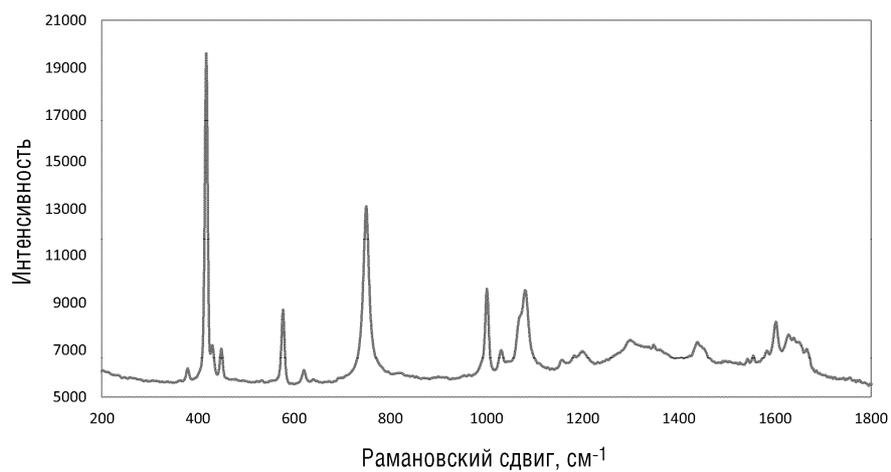
047734



Фиг. 3С

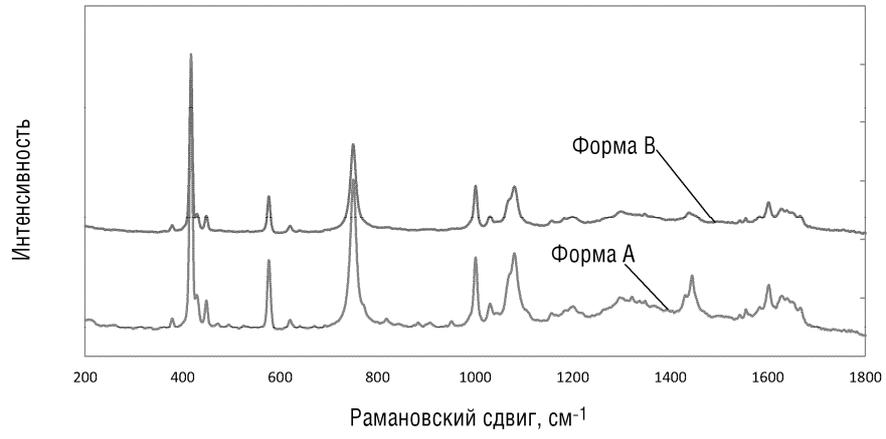


Фиг. 4А

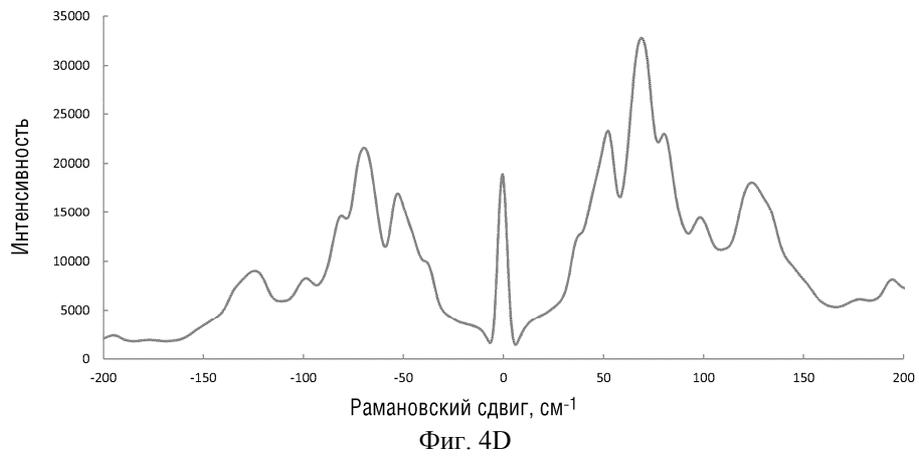


Фиг. 4В

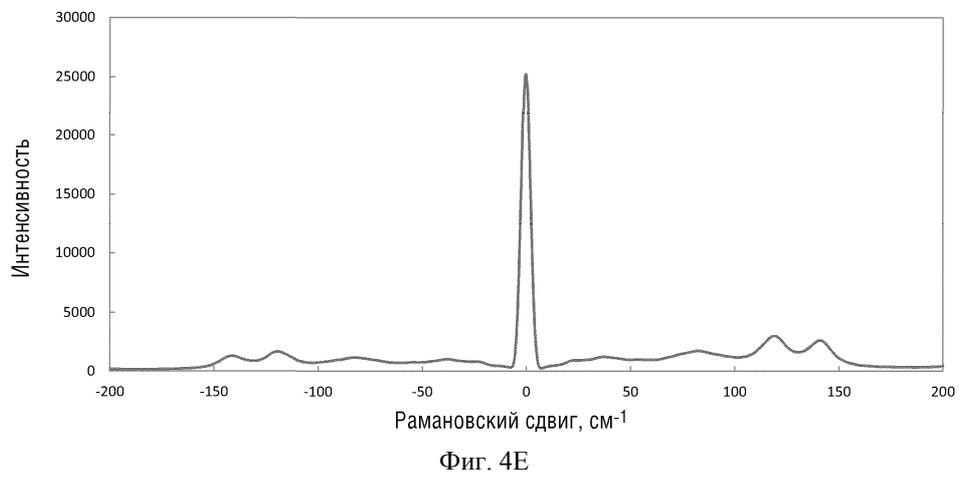
047734



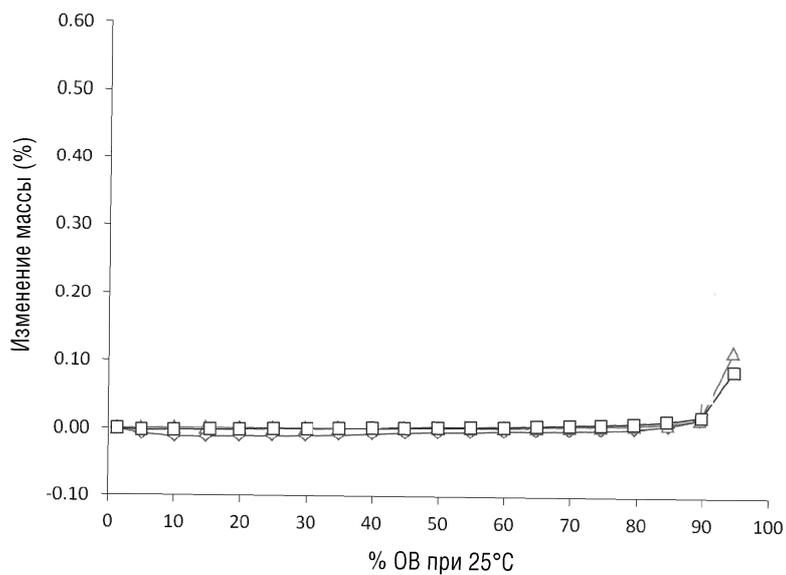
Фиг. 4С



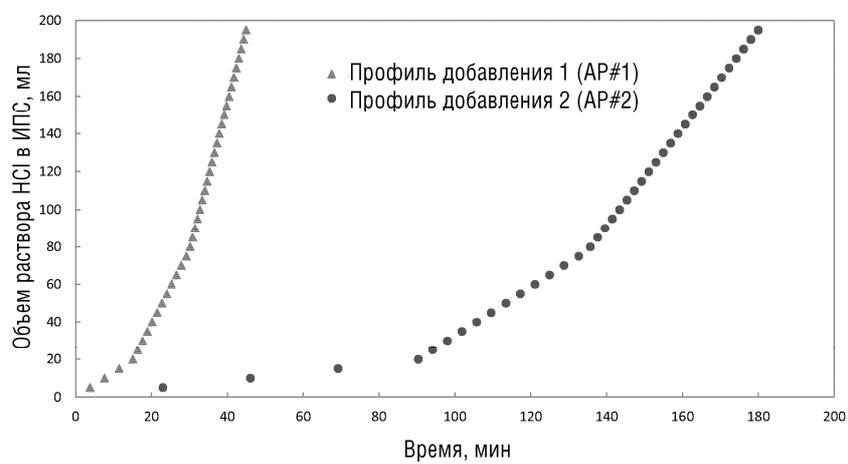
Фиг. 4D



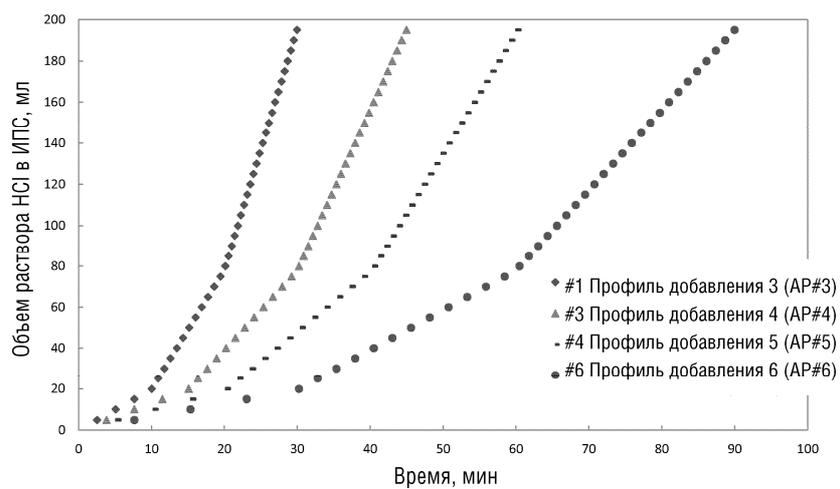
Фиг. 4Е



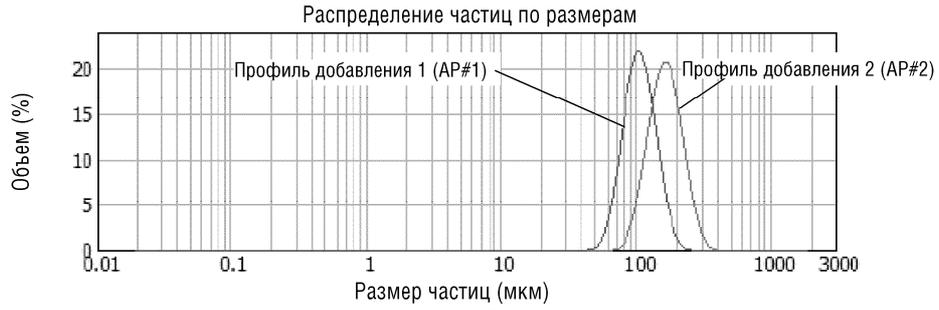
Фиг. 5



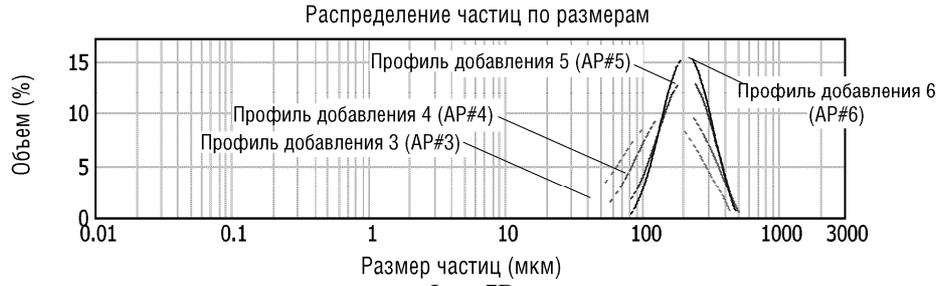
Фиг. 6А



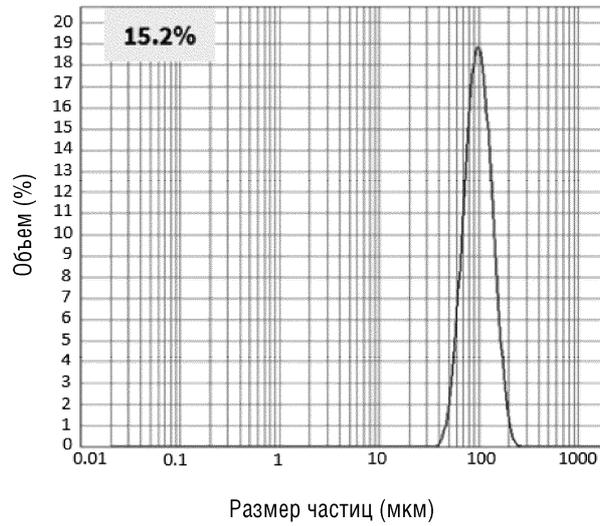
Фиг. 6В



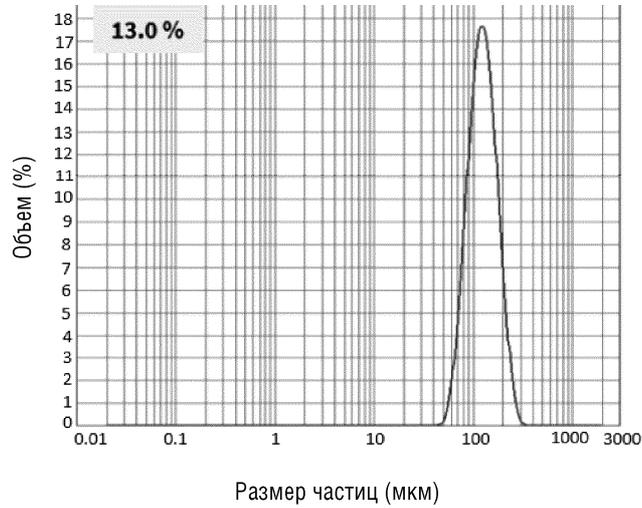
Фиг. 7А



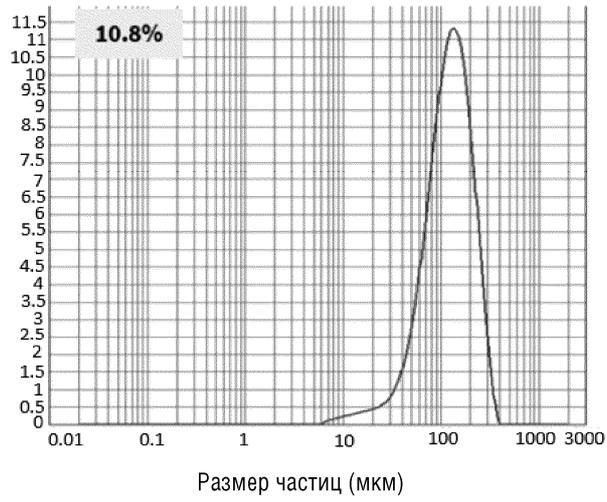
Фиг. 7В



Фиг. 8А



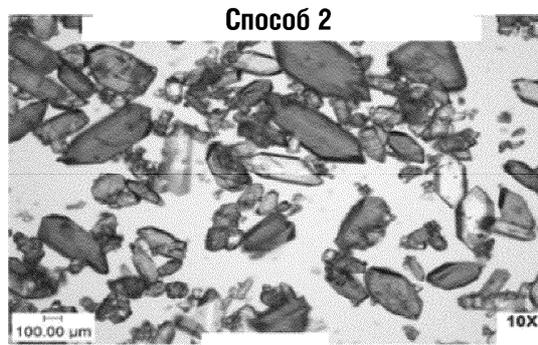
Фиг. 8В



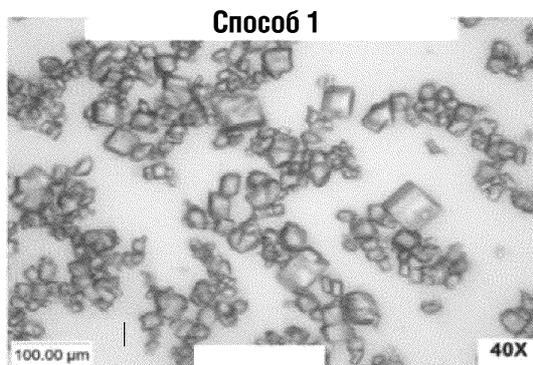
Фиг. 8С



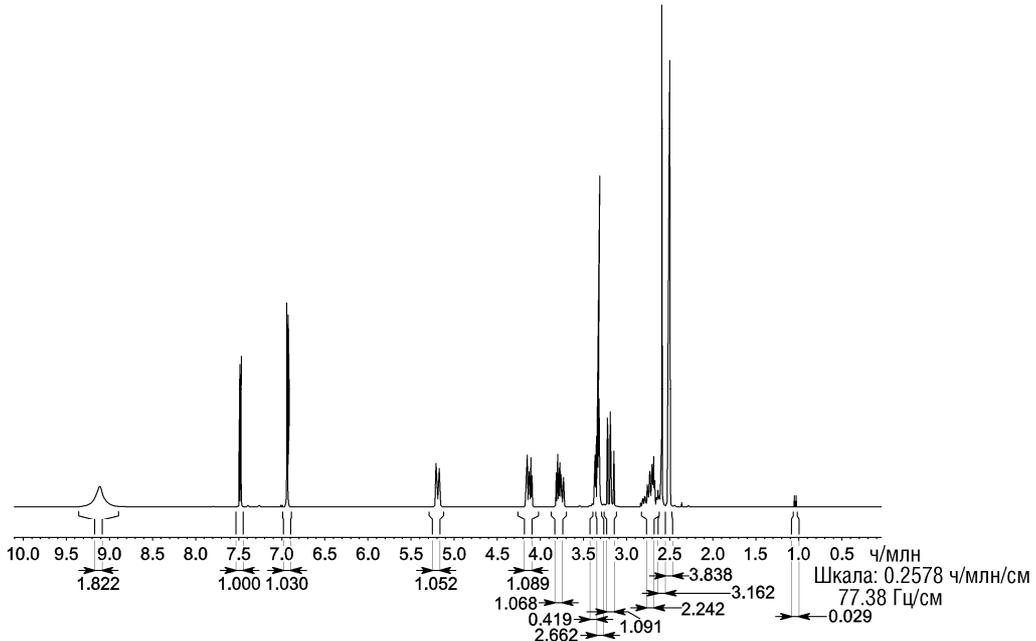
Фиг. 9А



Фиг. 9В

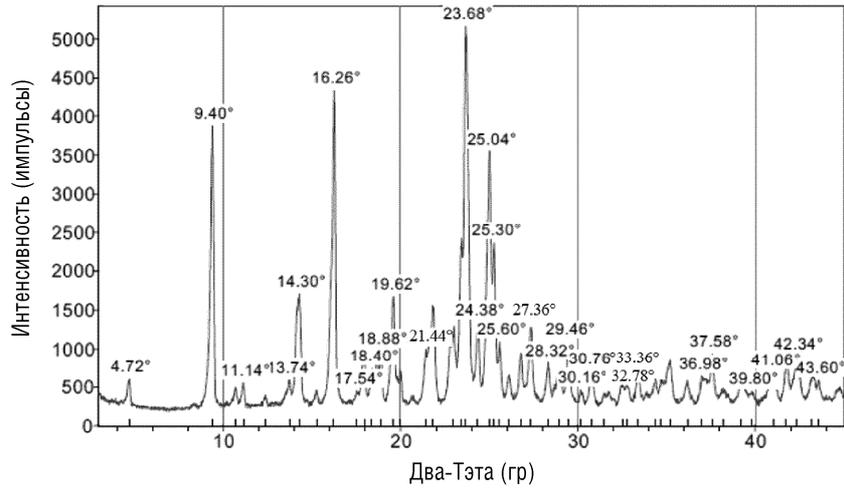


Фиг. 9С



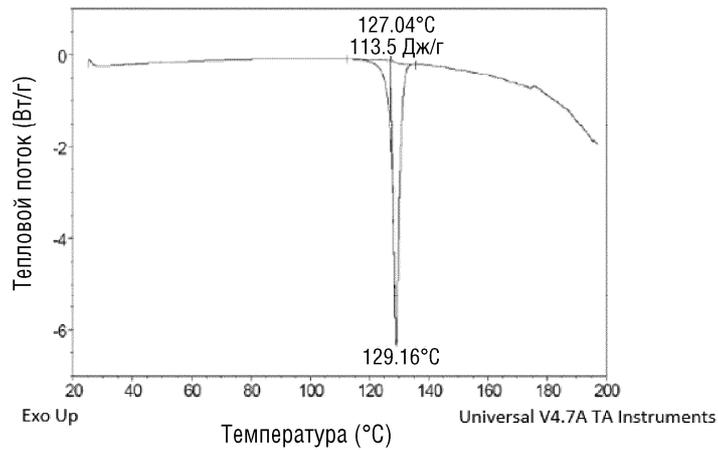
Фиг. 10

ПРД R-миндалята



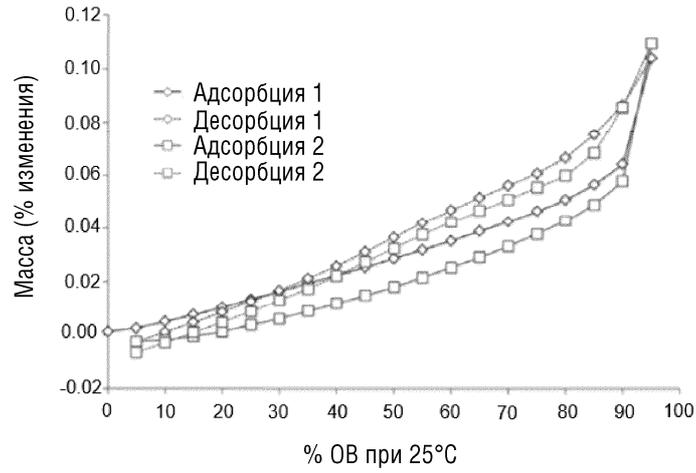
Фиг. 11

ДСК R-миндалята



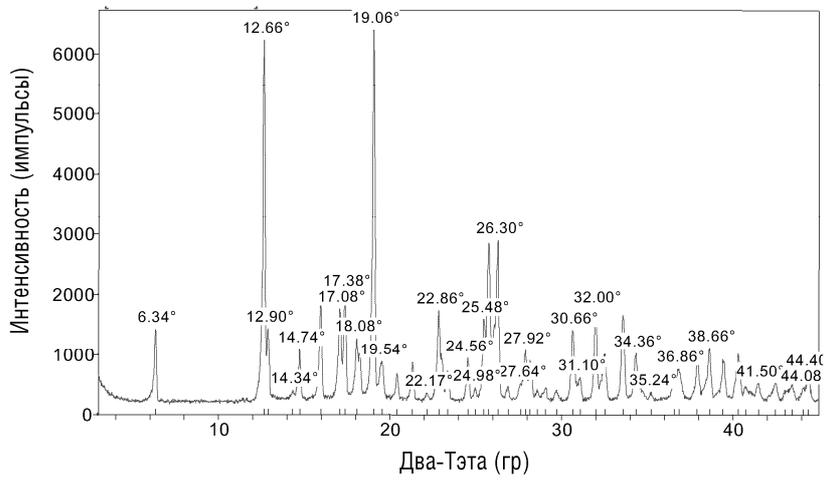
Фиг. 12

ДСП R-миндалята



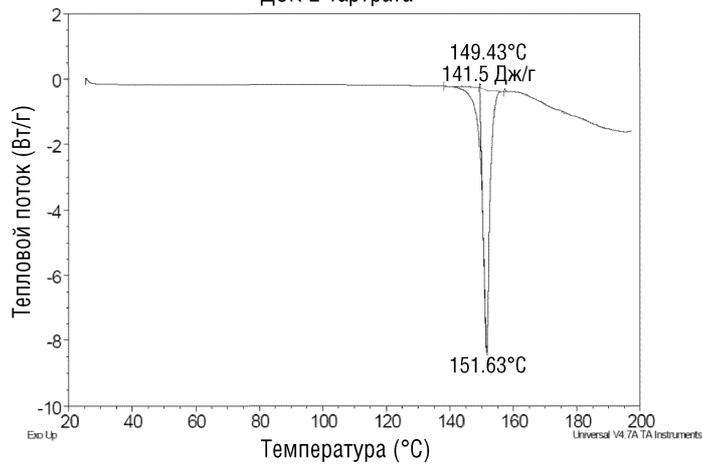
Фиг. 13

ПРД L-тартрата



Фиг. 14

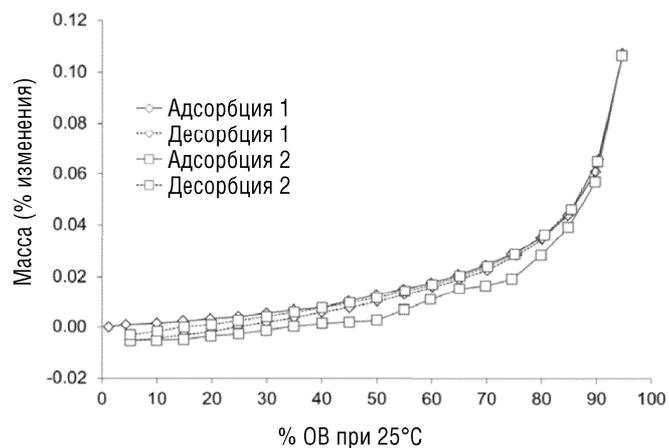
ДСК L-тартрата



Фиг. 15

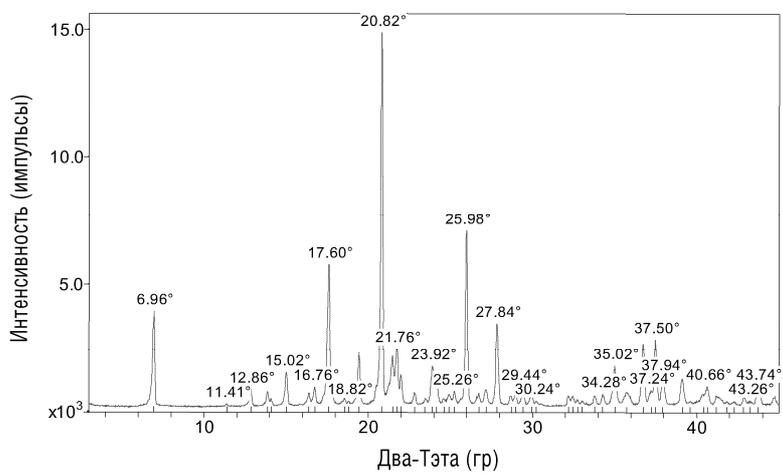
047734

ДСП L-тартрата



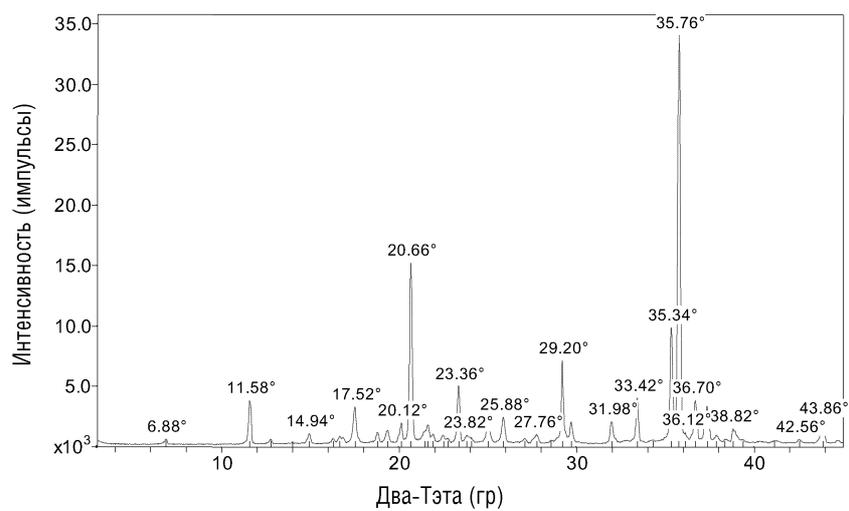
Фиг. 16

ПРД D-тартрата, формы DA



Фиг. 17

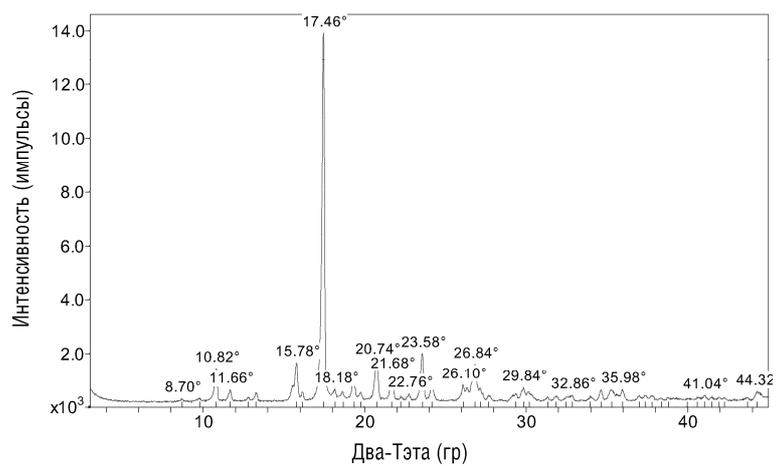
ПРД D-тартрата, формы DB



Фиг. 18

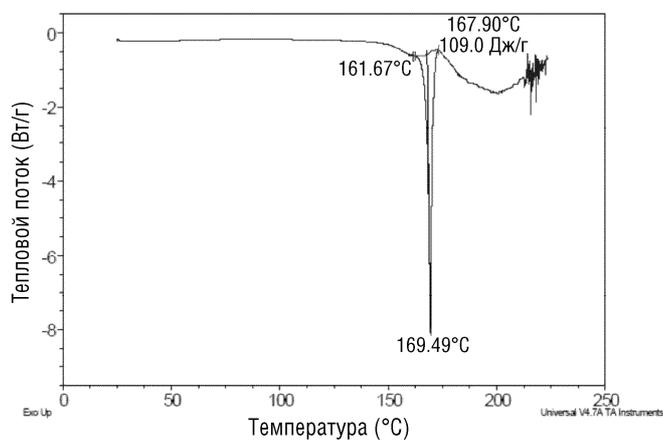
047734

ПРД D-тартрата, формы DC



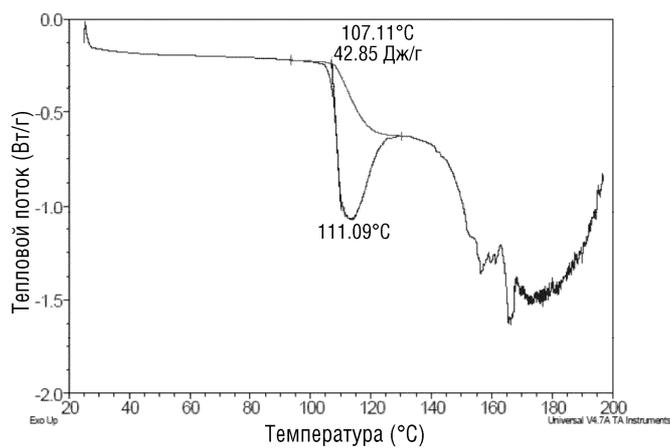
Фиг. 19

ДСК D-тартрата, формы DA



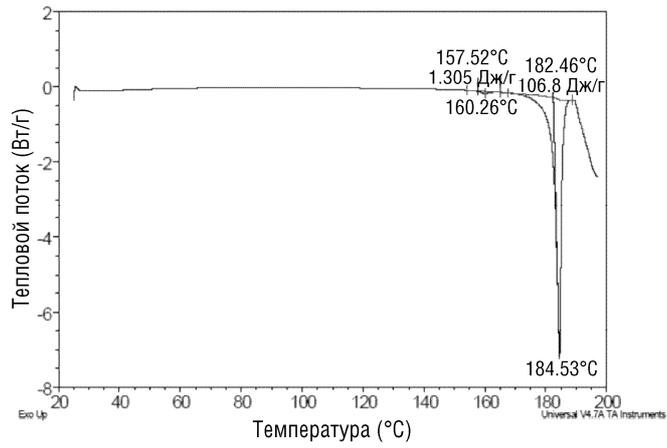
Фиг. 20

ДСК D-тартрата, формы DB



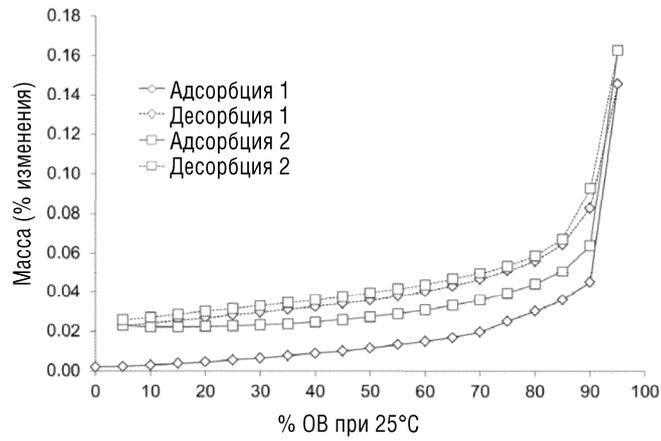
Фиг. 21

ДСК D-тартрата, формы DC



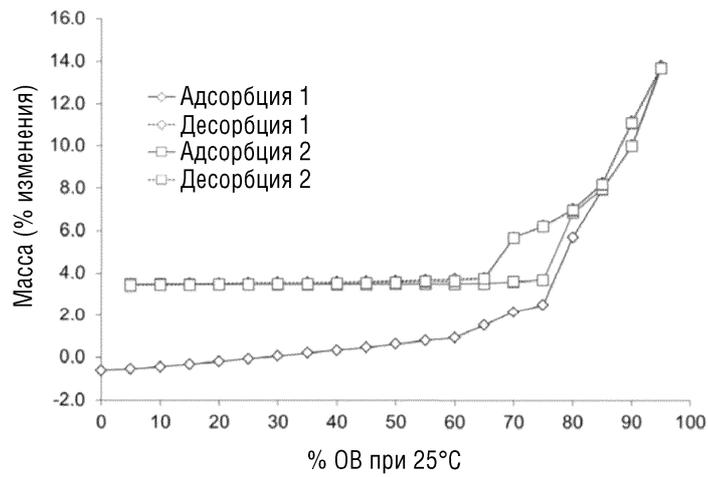
Фиг. 22

ДСП D-тартрата, формы DA



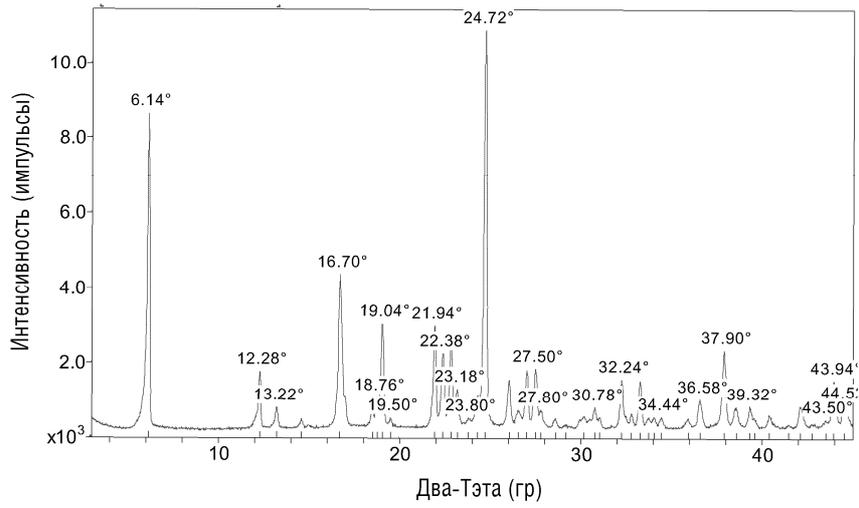
Фиг. 23

ДСП мезилата



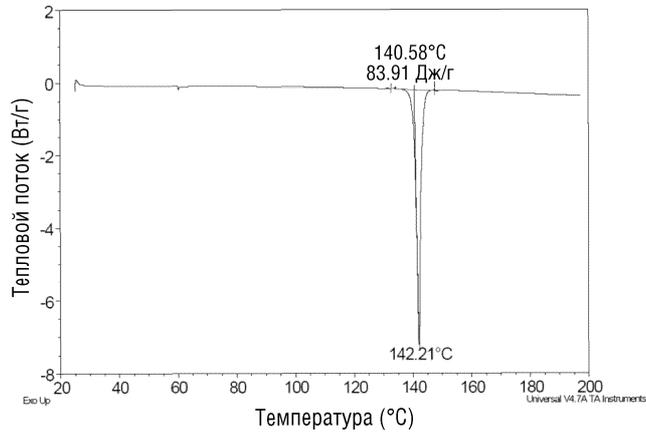
Фиг. 24

ПРД безилата, формы ВА



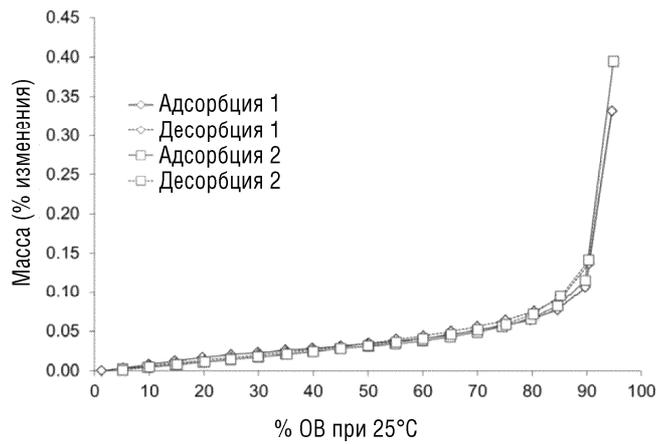
Фиг. 25

ДСК безилата, формы ВА



Фиг. 26

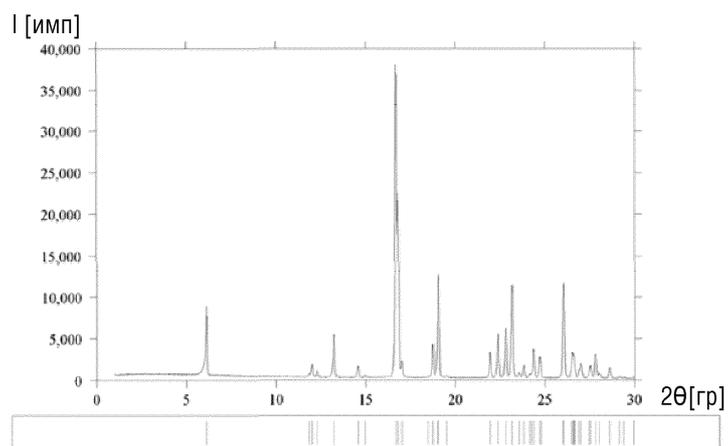
ДСП безилата, формы ВА



Фиг. 27

047734

Результаты индексации для ПРД,  
собранный при облучении Cu-K $\alpha$

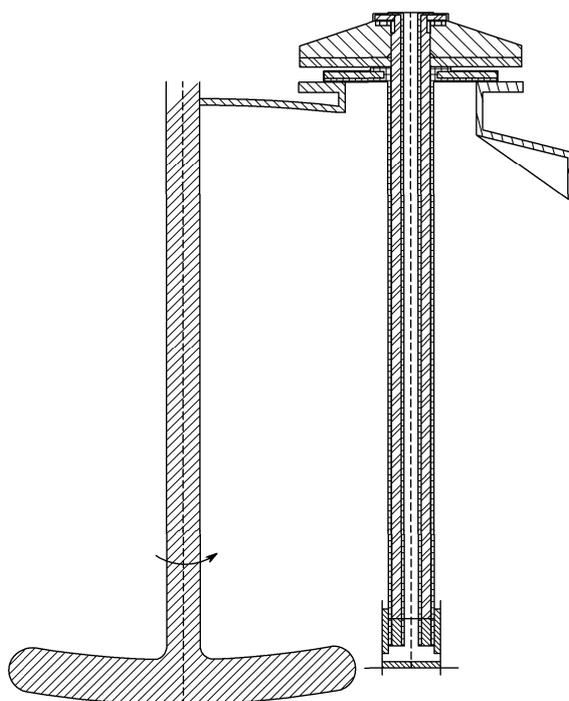


Тип Браве	Примитивный Моноклинический
a [Å]	7.682
b [Å]	7.548
c [Å]	14.804
$\alpha$ [deg]	90
$\beta$ [deg]	103.48
$\gamma$ [deg]	90
Объем [Å <sup>3</sup> /ячейку]	834.7
Хиральное содержание	Хиральное
Символ экстинкции	P 1 21 1
Пространственные группы	P2 <sub>1</sub> (4)
Источник	Алгоритм Triads

Индексацию проводят по "Procedures for SSCI Non-cGMP Activities"

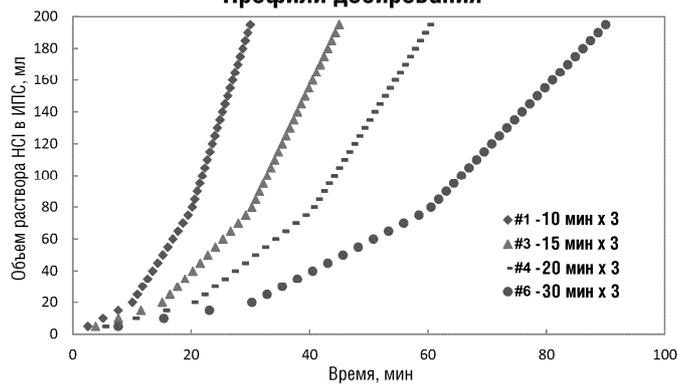
Вывод визуализирован с применением Triads v1.0

Фиг. 28



Фиг. 29

## Профили дозирования

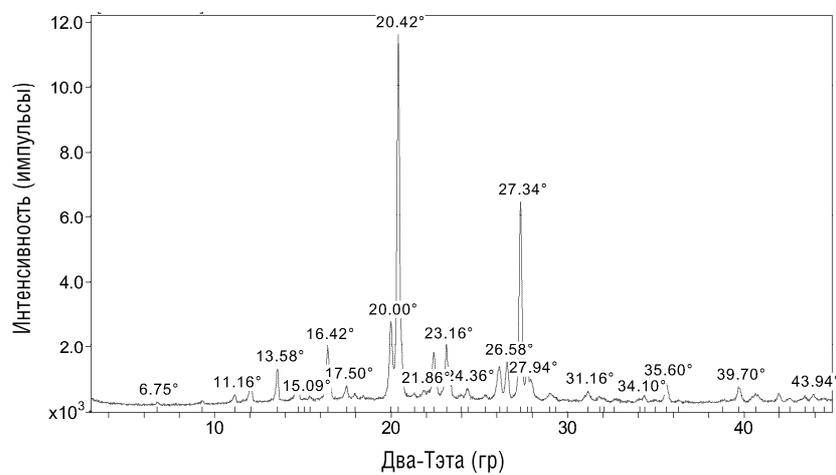


Фиг. 30



Фиг. 31

## ПРД свободного основания



Фиг. 32

