



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96970 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІМОРФИ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРА mGluR5

1

2

(21) а200907474

(22) 11.12.2007

(24) 26.12.2011

(86) PCT/EP2007/063721, 11.12.2007

(31) 60/876,398

(32) 21.12.2006

(33) US

(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.

(72) КЛІРІ ТОМАС П., US, ГЛОММЕ АЛЕКСАНДЕР, DE/CH, ГРАССМАНН ОЛАФ, DE, ГУАН ШАНЬ-МІН, CN/US, МАЙЕР РОЛАНД, CH, МІЛЛЕР ДОРІН, US, МОГ РЕГІНА, DE, РОРЕР ФРАНЦІСКА Е., CH, ЯН ДЖЕЙСОН, US

(73) Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, CH

(56) WO 2005118568 A, 15.12.2005

WO 2004108701A, 16.12.2004

(57) 1. Сіль моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину.

2. Сіль гемісульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину.

3. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується щонайменше трьома піками, вибраними з наведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$  при  $2\theta$  (2-тета (градуси)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 і 29,9 ( $\pm 0,2^\circ$  2-тета).4. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується наведеними нижче піками рентгенівської дифракції, одержаними з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$  при  $2\theta$  (2-тета (градуси)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 і 29,9 ( $\pm 0,2^\circ$  2-тета).

5. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, показаною на фіг. 1.

6. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину за будь-яким з пп. 1 або 3-5, що характеризується інфрачервоним спектром, що має виразні смуги при 3068, 2730, 2618, 2236,

2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786 і  $674 \text{ см}^{-1}$  ( $\pm 3 \text{ см}^{-1}$ ).

7. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину за будь-яким з пп. 1 або 3-6, що характеризується інфрачервоним спектром, показаним на фіг. 2.

8. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується щонайменше трьома піками, вибраними з наведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$  при  $2\theta$  (2-тета (градуси)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 і 23,8 ( $\pm 0,2^\circ$  2-тета).9. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується наведеними нижче піками рентгенівської дифракції, одержаними з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$  при  $2\theta$  (2-тета (градуси)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 і 23,8 ( $\pm 0,2^\circ$  2-тета).

10. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, показаною на фіг. 4.

11. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину за будь-яким з пп. 1 або 8-10, що характеризується інфрачервоним спектром, що має виразні смуги при 3122, 3039, 3003, 2923, 2853, 2719, 2608, 2231, 1622, 1585, 1565, 1515, 1439, 1373, 1346, 1224, 1158, 1116, 1082, 1047, 1015, 987, 901, 787 і  $673 \text{ см}^{-1}$  ( $\pm 3 \text{ см}^{-1}$ ).

12. Кристалічна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину за будь-яким з пп. 1 або 8-11, що характеризується інфрачервоним спектром, показаним на фіг. 5.

13. Кристалічна форма солі гемісульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується щонайменше трьома піками, вибраними з наведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з випро-

(13) C2

(11) 96970

(19) UA

мінюванням  $\text{Cu}_{K\alpha}$  при  $2\theta$  (2-тета (градуси)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 і 26,2 ( $\pm 0,2^\circ$  2-тета).

14. Кристалічна форма солі гемісульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується наведеними нижче піками рентгенівської дифракції, одержаними з випромінюванням  $\text{Cu}_{K\alpha}$  при  $2\theta$  (2-тета (градуси)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 і 26,2 ( $\pm 0,2^\circ$  2-тета).

15. Кристалічна форма солі гемісульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, показаною на фіг. 7.

16. Кристалічна форма солі гемісульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину за будь-яким з пп. 2 або 13-15, що характеризується інфрачервоним спектром, що має виразні смуги при 3364, 3075, 2717, 2577, 2234, 2208, 1568, 1632, 1585, 1567, 1514, 1468, 1413, 1372, 1222, 1159, 1084, 1038, 986, 902, 846, 788, 712, 668 і  $620\text{ см}^{-1}$  ( $\pm 3\text{ см}^{-1}$ ).

17. Кристалічна форма солі гемісульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину за будь-яким з пп. 1 або 13-16, що характеризується інфрачервоним спектром, показаним на фіг. 8.

18. Аморфна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується відсутністю виразних піків рентгенівської дифракції на рентгенівській порошковій дифрактограмі і/або інфрачервоним спектром, що має виразні смуги при 2730, 2592, 2219, 1633, 1586, 1570, 1513, 1375, 1226, 1157, 1130, 1115, 1084, 1040, 986, 903, 848, 788, 712 і  $670\text{ см}^{-1}$  ( $\pm 3\text{ см}^{-1}$ ).

19. Аморфна форма солі моносульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, що характеризується інфрачервоним спектром, показаним на фіг. 11.

20. Сполука за п. 1, де щонайменше 70 % складає кристалічний поліморф за будь-яким з пп. 1-12.

21. Сполука за п. 2, де щонайменше 70 % складає кристалічний поліморф за будь-яким з пп. 13-17.

22. Сполука за п. 1, де щонайменше 70 % складає аморфна форма за п. 18 або 19.

23. Фармацевтична композиція, що містить сіль за п. 1 або 2 або кристалічну форму за будь-яким з пп. 3-17, або аморфну форму за п. 18 або 19 і один або більше ніж один фармацевтично прийнятний носій.

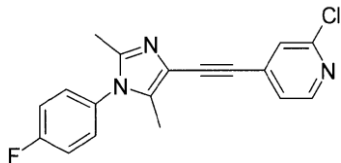
24. Сполука за будь-яким з пп. 1-22 для застосування як терапевтично активної речовини.

Дійсний винахід відноситься до солей моносульфату і гемісульфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину, до їх кристалічних і аморфних форм і до їх застосування у фармацевтичних препаратах.

2-Хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин описаний раніше в опублікованій патентній заявці РСТ № WO 2004/108701.

2-Хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин описаний як активний при рецепторі mGluR5 для лікування захворювань, пов'язаних з цим рецептором, таких як гострі і/або хронічні неврологічні розлади, зокрема, тривога, або для лікування хронічного і гострого болю, захисту проти пошкодження печінки, розладу, викликаного або ліками, або захворюванням, нетримання сечі, ожиріння, ламкої X-хромосоми або аутизму.

У першому аспекті дійсний винахід відноситься до солі моносульфат і до солей гемісульфатів приведеної нижче сполуки:



2-Хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин У іншому аспекті дійсний винахід відноситься до двох різних кристалічних форм А і В солі моносульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину.

Ще в одному іншому аспекті дійсний винахід відноситься до аморфної форми солі моносульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину.

Ще в одному іншому аспекті дійсний винахід відноситься до кристалічної форми А солі гемісульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридину.

Вищезазначені солі і їх кристалічні і аморфні форми можуть відрізнятися за фізичними і хімічними властивостями, які можуть бути охарактеризовані інфрачервоними спектрами, рентгенівськими порошковими дифрактограмами, властивостями плавлення або температурами склування.

У дійсному винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять вищезазначені солі, кристалічні або аморфні форми, і фармацевтично прийнятний носій. Зокрема, в дійсному винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять вищезазначені солі, кристалічні або аморфні форми, і один або більше ніж один фармацевтично прийнятний носій і/або ад'ювант.

Відповідно до винаходу вищезазначені солі, кристалічні або аморфні форми, можна застосовувати для виготовлення лікарських засобів, корисних при боротьбі із захворюваннями, основаними на рецепторі mGluR5, або при їх попередженні. Такі захворювання включають гострі і/або хронічні неврологічні розлади, зокрема, тривогу, або лікування хронічного і гострого болю, захист проти пошкодження печінки, розлад, викликаний або ліками, або захворюванням, нетримання сечі, ожиріння, ламку X-хромосому або аутизм.

Фіг. 1: показана рентгенівська порошкова дифрактограма (порошкова рентгенівська дифракція, дифрактометр STOE) типової партії форми А солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 2: показаний 14 спектр (інфрачервона спектроскопія, спектрометр Nicolet) типової партії форми А солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 3: показана крива ТГА (термогравіметричний аналіз, система Mettler-Toledo) типової партії форми А солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 4: показана рентгенівська порошкова дифрактограма (дифрактометр Scintag) типової партії форми В солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 5: показаний 14 спектр (інфрачервона спектроскопія, спектрометр Mattson) типової партії форми В солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 6: показана крива ТГА (термогравіметричний аналіз, система TA Instruments) типової партії форми В солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 7: показана рентгенівська порошкова дифрактограма (дифрактометр Scintag) типової партії форми А солі гемісольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 8: показаний 14 спектр (інфрачервона спектроскопія, спектрометр Mattson) типової партії форми А гемісольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 9: показана крива ТГА (термогравіметричний аналіз, система TA Instruments) типової партії форми А солі гемісольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 10: показана рентгенівська порошкова дифрактограма (дифрактометр STOE) типової партії аморфної форми солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Фіг. 11: показаний 14 спектр (інфрачервона спектроскопія, спектрометр Nicolet) типової партії аморфної форми солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Як використовують тут, "аморфні форми" або "аморфний" означає речовину, в якій відсутній дальній порядок, і який не показує гострих піків рентгенівської дифракції, тобто піка дифракції Брега. Рентгенівська порошкова дифрактограма аморфної речовини характеризується одним або більше ніж одним аморфним ореолом.

Закон Брега описує дифракцію кристалічної речовини рівнянням:

$$2d \sin \theta = n \lambda$$

де  $d$  = відстань між парами сусідніх площин в кристалі по перпендикуляру (міжплощинна відстань  $d$ ),  $\theta$  = кут Брега,  $\lambda$  - довжина хвилі, і  $n$  = ціле число.

Коли закон Брега виконується, відбиті промені знаходяться у фазі і конструктивно інтерферують таким чином, що піки дифракції Брега спостерігають на рентгенівській порошковій дифрактограмі. При кутах падіння, інших, ніж кут Брега, відбиті промені знаходяться не у фазі, і відбувається деструктивна інтерференція або анулювання. Аморфна речовина не задовольняє закону Брега, і на рентгенівській порошковій дифрактограмі спостерігають відсутність піків дифракції Брега.

"Аморфний ореол" є максимумом дифракції на рентгенівській порошковій дифрактограмі аморфної речовини приблизно форми дзвону. FWHM аморфного ореолу складає більше ніж два градуси в  $2\theta$ .

"FWHM" означає повну ширину на половині максимуму (від англ. full width at half maximum), яка є шириною піку, що з'являється на рентгенівській порошковій дифрактограмі при половині його висоти.

Термін "аморфна форма солі моносольфат" використовують тут як скорочення для позначення аморфної форми солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Термін "АФІ" використовують тут як акронім активного фармацевтичного інгредієнта.

Термін "форма А солі моносольфат" використовують тут як скорочення для позначення кристалічної форми А солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Термін "форма А солі гемісольфат" використовують тут як скорочення для позначення кристалічної форми А солі гемісольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Термін "форма В солі моносольфат" використовують тут як скорочення для позначення кристалічної форми В солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Термін "вільна основа" використовують тут як скорочення для позначення вільної основи 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

"ІПА" використовують тут як акронім 2-пропанолу.

"АЦН" використовують тут як акронім ацетонітрила.

"ІЧ" використовують тут як акронім інфрачервоний, отже, "ІЧ спектр" означає інфрачервоний спектр. ІЧ спектри записували з плівки суспензії Nujol приблизно 5 мг зразка і невелика кількість Nujol між двома пластинами хлориду натрію, де спектрометр FTIR (інфрачервоний спектр з Фур'є-перетворенням) знаходиться в трансмісії. Спектрометр є Nicolet™ 20SXB або еквівалентний (розділення  $2 \text{ cm}^{-1}$ , 32 або більш об'єднані розгортки, детектор МСТ).

Альтернативно ІЧ спектри записували з диска KBr приблизно з 0,6 мг зразка і 160 мг KBr. В цьому випадку спектрометр є системою Mattson Galaxy 5000 FTIR (розділення  $2\text{ см}^{-1}$ , 32 або більше об'єднані розгортки).

"Фармацевтично прийнятний", як, наприклад, фармацевтично прийнятні носії, ексципієнти, ад'юванти, консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, зволожуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, коригенти, солі для варіювання осмотичного тиску, буфери, маскуючі агенти або антиоксиданти тощо, означає фармакологічно прийнятний і по суті нетоксичний для суб'єкта, якому вводять конкретну сполуку.

"Фармацевтично прийнятний", отже, означає по суті нетоксичний для суб'єкта, якому вводять фармацевтично прийнятну речовину.

"ПРД" використовують тут як акронім порошкової рентгенівської дифракції. Рентгенівські порошкові дифрактограми записували в умовах оточуючого середовища в трансмісійній геометрії на дифрактометрі STOE STADI P (випромінювання Си K $\alpha$ , первинний монохроматор, чутливий елемент датчика положення, кутовий діапазон від 3 до 42 2Тета (градуси), сумарний час вимірювання приблизно 60 хвилин). Зразки готували і аналізували без додаткової обробки (наприклад, подрібнення або просіювання) речовини.

Альтернативно рентгенівські порошкові дифрактограми отримували на порошковому рентгенівському дифрактометрі Scintag XI, обладнаному запаяним джерелом випромінювання міді K $\alpha$ 1. Зразки сканували від 2° до 36° 2 $\theta$  (від 2 до 36 2Тета (градуси)) із швидкістю 1° в хвилину з шириною щілини падаючого променя 2 і 4 мм і шириною щілини дифракції променя 0,3 і 0,2 мм.

Для аналізу монокристалічної структури монокристал закріплювали на петлі на гоніометрі і вимірювали в умовах оточуючого середовища. Альтернативно кристал охолоджували в потоці азоту під час вимірювання. Дані збирали на сигнальній пластині дифракційної системи (Imaging Plate Diffraction System, IPDS) STOE від STOE (Дармштадт). В даному випадку для збору даних використовували випромінювання Мо довжини хвилі 0,71 Å. Дані обробляли програмним забезпеченням STOE IPDS. Кристалічну структуру розділяли і уточнювали за допомогою стандартного кристалографічного програмного забезпечення. В цьому випадку використовували програму SHELXTL від Bruker AXS (Карлсруе).

Альтернативно дані інтенсивності дифракції монокристала вимірювали в умовах оточуючого середовища на дифрактометрі Bruker SMART APEX™ (випромінювання Мо K $\alpha$ ,  $\lambda = 0,71\text{ Å}$ ). Інтеграцію блоку даних необроблених даних цифрового детектора проводили за допомогою приведених нижче програмних забезпечень: SMART™, версія 5.630, SAINT™+, версія 6.45, і SADABS™, версія 2.10, Bruker Analytical X-ray Systems, Inc., Медісон, Вісконсін, США, 2003. Прямі методи розділення структури, обчислення різниці Фур'є і уточнення повної матриці найменших квадратів проти F<sup>2</sup> проводили відповідно до Sheldrick, G. M. SHELXTL™,

версія 6.14; Bruker Analytical X-ray Systems, Inc., Медісон, Вісконсін, США, 2000.

"ТГА" використовують тут як акронім термогравіметричного аналізу. Криві ТГА вимірювали на термогравіметричному аналізаторі Mettler-Toledo™ (TGA850/SDTA). Тести на придатність системи і калібрування проводили відповідно до робочої методики внутрішніх стандартів.

Для термогравіметричних аналізів приблизно 5-10 мг зразка поміщали в алюмінієві ювети, точно зважували і герметично закривали перфорованими кришками. Перед вимірюванням кришки автоматично протикалися з одержанням в результаті приблизно 1,5 мм отворів малого діаметру. Потім зразки нагрівали в потоці азоту приблизно 50 мл/хв., використовуючи швидкість нагрівання 5 К/хв. аж до 280°C.

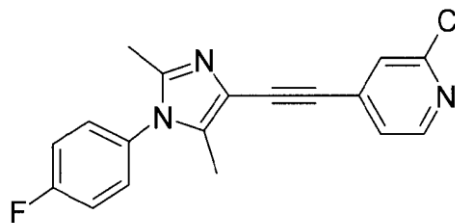
Альтернативно термогравіметричний аналіз проводили, використовуючи Hi-Res 2950 TGA від фірми TA Instruments. Швидкість нагрівання складала 10°C/хв. з продуванням азотом, підтримуваним впродовж всього вимірювання.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість, яка є ефективною для попередження, полегшення або послаблення симптомів захворювання або для продовження життя суб'єкта, що підлягає лікуванню.

Фармацевтичні композиції за винаходом, на додаток до однієї з солей, кристалічних або аморфних форм згідно винаходу, згадані тут вище, можуть містити фармацевтично прийнятний носій або більше ніж один фармацевтично прийнятний носій. Придатні фармацевтично прийнятні носії включають фармацевтично інертні, неорганічні і органічні носії. Лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринові кислоти або їх солі тощо можна використовувати, наприклад, як такі носії для таблеток, таблеток з покриттям, драже і твердих желатинових капсул. Придатними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, віск, жири, напівтверді і рідкі поліолі тощо. Залежно від природи активної речовини, жодних носіїв, проте, зазвичай не потрібно в разі м'яких желатинових капсул. Придатні носії для розчинів включають, наприклад, воду, поліолі, сахарозу, інвертний цукор, глюкозу тощо.

Одержання вільної основи 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину раніше описане в опублікованій патентній заявці PCT № WO 2004/108701, зміст якої включений тут шляхом посилання.

Як вже згадано тут вище, дійсний винахід відноситься до нових солей і до кристалічної і аморфної форми цих солей приведеної нижче сполуки:



2-Хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридин.

Було виявлено, що 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин може бути виділений, залежно від способу одержання, у вигляді солі моносольфат або у вигляді солі гемісольфат.

Форма А і форма В солі моносольфат, а також аморфна форма може бути виділена з солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Форма А солі гемісольфат може бути одержана з солі гемісольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Сіль моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину може бути одержана шляхом утворення солі 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину з сірчаною кислотою в 2-пропанолі з подальшим спонтанним осадженням.

Форма А солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину є вільною від розчинника кристалічною формою.

Форма А солі моносольфат може бути одержана шляхом утворення солі 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину з сірчаною кислотою в 2-пропанолі з подальшим спонтанним осадженням або шляхом перекристалізації форми А солі моносольфат в розчинниках, що включають, але не обмежених ними, АЦН, АЦН/вода, метанол, етанол, ІПА, оцтову кислоту, 1-октанол, ІПА/49% сірчана кислота (10:1, об./об.).

Форма А солі моносольфат може бути охарактеризована щонайменше трьома піками, вибраними з приведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з  $\text{Cu}_{K\alpha}$  випромінюванням при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 9.8, 13.4, 14.2, 18.1, 18.9, 19.6, 22.6, 22.9, 25.7, 27.1 і 29.9 ( $\pm 0.2^\circ$  2Тета).

Форма А солі моносольфат може бути охарактеризована щонайменше п'ятьма піками, вибраними з приведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з  $\text{Cu}_{K\alpha}$  випромінюванням при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 9.8, 13.4, 14.2, 18.1, 18.9, 19.6, 22.6, 22.9, 25.7, 27.1 і 29.9 ( $\pm 0.2^\circ$  2Тета).

Форма А солі моносольфат може бути охарактеризована щонайменше сімома піками, вибраними з приведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з  $\text{Cu}_{K\alpha}$  випромінюванням при  $2\theta$

(2Тета (градуси)) = 9.8, 13.4, 14.2, 18.1, 18.9, 19.6, 22.6, 22.9, 25.7, 27.1 і 29.9 ( $\pm 0.2^\circ$  2Тета).

Форма А солі моносольфат може бути також охарактеризована приведених нижче піками рентгенівської дифракції, отриманих з  $\text{Cu}_{K\alpha}$  випромінюванням при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 9.8, 13.4, 14.2, 18.1, 18.9, 19.6, 22.6, 22.9, 25.7, 27.1 і 29.9 ( $\pm 0.2^\circ$  2Тета).

Форма А солі моносольфат може бути також охарактеризована рентгенівською порошковою дифрактограмою, показаною на фіг. 1.

Форма А солі моносольфат може бути також охарактеризована інфрачервоним спектром, що має виразні смуги при 3068, 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786 і  $674 \text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ).

Форма А солі моносольфат може бути також охарактеризована інфрачервоним спектром, показаним на фіг. 2.

Форма А солі моносольфат є вільною від розчинника формою, оскільки значимої втрати маси не спостерігають на кривій ТГА перед розпадом, як показано на фіг. 3.

Як вже згадано вище, всі ці характеристики представлені на фіг. 1-3 тут нижче.

Проводили рентгенівський аналіз монокристала форми А солі моносольфат. У Таблиці 1 перераховані як приклад деякі дані кристалічної структури. Було виявлено, що кристалічна форма А солі моносольфат є ангідратною формою солі моносольфат, як визначено шляхом аналізу монокристала. Експериментальна рентгенівська порошкова дифрактограма, знята з одержаної форми А солі моносольфат, знаходиться у відмінній відповідності з модельованою дифрактограмою, обчисленою на підставі атомних координат на підставі аналізу монокристалічної структури, вказуючи на те, що форма А солі моносольфат є чистою кристалічною фазою. У структурі форми А солі моносольфат фторобензольне кільце майже перпендикулярне імідазольному кільцю, на що вказує двограний кут  $90.7^\circ$ . Гідроксильна група бісульфатного аніона утворює міжмолекулярний водневий зв'язок з атомом кисню сусіднього бісульфатного аніона. Цей бісульфатний аніон також служить як акцептор водневого зв'язку від протонованого атома азоту імідазолу.

Таблиця 1

Дані кристалічної структури форми А солі моносольфат

Назва	Форма А солі моносольфат
Температура	293(2)К
Кристалічна система, просторова група	Триклінна, P-1
Розміри елементарної комірки	$a = 9,996(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 98,60(3)^\circ$ $b = 9,996(2) \text{ \AA}$ $\beta = 98,97(3)^\circ$ $c = 11,287(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 112,49(3)^\circ$
Об'єм комірки	$1001,9(3) \text{ \AA}^3$
Молекул в елементарній комірці	2
Щільність (обчислена)	$1,398 \text{ г/см}^3$

Форма В солі моносольфат є кристалічною формою моногідрата.

Форма В солі моносольфат може бути одержана шляхом врівноваження розчинником форми А солі моносольфат в ІПА/воді (наприклад, 3:1 об./об.). Форма В солі моносольфат може бути також одержана шляхом перекристалізації форми А солі моносольфат в ІПА/воді (наприклад, 3:1 об./об.). Форма В солі моносольфат може бути, крім того, одержана при гідролізі форми А солі моносольфат, наприклад, у водній сірчаній кислоті.

Форма В солі моносольфат може бути охарактеризована щонайменше трьома піками, вибраними з приведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з  $\text{CuK}\alpha$  випромінюванням при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 8.9, 10.2, 14.3, 14.7, 15.4, 17.1, 18.8, 19.5, 20.9, 22.5 і 23.8 ( $\pm 0,2^\circ$  2Тета).

Форма В солі моносольфат може бути охарактеризована щонайменше п'ятьма піками, вибраними з приведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з  $\text{CuK}\alpha$  випромінюванням при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 8.9, 10.2, 14.3, 14.7, 15.4, 17.1, 18.8, 19.5, 20.9, 22.5 і 23.8 ( $\pm 0,2^\circ$  2Тета).

Форма В солі моносольфат може бути охарактеризована щонайменше сімома піками, вибраними з приведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з  $\text{CuK}\alpha$  випромінюванням при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 8.9, 10.2, 14.3, 14.7, 15.4, 17.1, 18.8, 19.5, 20.9, 22.5 і 23.8 ( $\pm 0,2^\circ$  2Тета).

Форма В солі моносольфат може бути також охарактеризована приведеними нижче піками, одержаними з  $\text{CuK}\alpha$  випромінюванням при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 8.9, 10.2, 14.3, 14.7, 15.4, 17.1, 18.8, 19.5, 20.9, 22.5 і 23.8 ( $\pm 0,2^\circ$  2Тета).

Форма В солі моносольфат може бути також охарактеризована рентгенівською порошковою дифрактограмою, показаною на фіг. 4.

Форма В солі моносольфат може бути також охарактеризована інфрачервоним спектром, що має виразні смуги при 3122, 3039, 3003, 2923, 2853, 2719, 2608, 2231, 1622, 1585, 1565, 1515, 1439, 1373, 1346, 1224, 1158, 1116, 1082, 1047, 1015, 987, 901, 787 і 673 ( $\pm 3 \text{ см}^{-1}$ ).

Форма В солі моносольфат може бути також охарактеризована інфрачервоним спектром, показаним на фіг. 5.

Форма В солі моносольфат є моногідратом з відповідною втратою маси на кривій ТГА, як показано на фіг. 6.

Як згадано тут вище, всі три характеристики показано на фіг. 4-6 тут нижче.

Проводили рентгенівський аналіз монокристала при кімнатній температурі форми В солі моносольфат. Як приклад в Таблиці 2 перераховані деякі дані кристалічної структури.

Було виявлено, що форма В солі моносольфат є моногідратом солі моносольфат, як визначено шляхом аналізу монокристала. Експериментальна рентгенівська порошкова дифрактограма, знята з одержаної форми В солі моносольфат знаходиться у відмінній відповідності з модельованою дифрактограмою, обчисленою на підставі атомних координат на підставі аналізу монокристалічної структури, вказуючи на те, що форма В солі моносольфат є чистою кристалічною фазою. Було виявлено, що в структурі форми В 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину двограний кут між фторбензольним кільцем і імідазольним кільцем складає приблизно  $77,3^\circ$ . Протонований атом азоту імідазолу утворює міжмолекулярний водневий зв'язок з бісульфатним аніоном. В той же час, бісульфатний аніон також залучений в сітку водневого зв'язування з атомом азоту хлоропіридину і молекулою води.

Таблиця 2

Дані кристалічної структури і уточнення структури для

форми В солі моносольфат	
Назва	Форма В солі моносольфат
Температура	294(2) К
Кристалічна система, просторова група	Триклінна, P-1
Розміри елементарної комірки	$a = 8,9686(5) \text{ \AA}$ $\alpha = 107,0630(10)^\circ$ $b = 10,6790(6) \text{ \AA}$ $\beta = 100,1590(10)$ $c = 10,9563(6) \text{ \AA}$ $\gamma = 96,6930(10)$
Об'єм комірки	$971,51(9) \text{ \AA}^3$
Молекул в елементарній комірці	2
Щільність (обчислена)	$1,510 \text{ г/см}^3$

Аморфна форма солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину може бути одержана з метанольного розчину при швидкому випаровуванні приблизно при  $65^\circ\text{C}$  у вакуумі.

Аморфна форма солі моносольфат може бути охарактеризована відсутністю виразних піків рентгенівської дифракції на її рентгенівській порошковій дифрактограмі; і/або інфрачервоним спектром,

що має виразні смуги при 2730, 2592, 2219, 1633, 1586, 1570, 1513, 1375, 1343, 1293, 1226, 1157, 1130, 1084, 1040, 986, 903, 848, 788, 712 і  $670 \text{ см}^{-1}$  ( $\pm 3 \text{ см}^{-1}$ ).

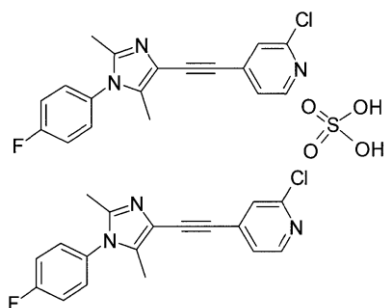
Аморфна форма солі моносольфат може бути також охарактеризована інфрачервоним спектром, показаним на фіг. 11.

Як згадано тут вище, всі ці характеристики показані на фіг. 10-11 тут нижче.

Сіль гемісульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину може бути одержана шляхом урівноваження розчинником форми А солі моноссульфат у воді.

Форма А солі гемісульфат може бути одержана шляхом урівноваження розчинником форми А солі моноссульфат у воді. Вона також може бути одержана шляхом перекристалізації або гідролізу форми А солі моноссульфат в системах розчинників, що включають, але не обмежених ними, воду, воду/метанол (наприклад, 4:1, об. /об.), воду/етанол (наприклад, 4:1, об./об.), воду/2-пропанол (наприклад, 3:1, об./об.).

Форма А солі гемісульфат є кристалічною формою напівгідрату приведеної нижче солі 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину з сірчаною кислотою (2:1) (солі гемісульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину вільної основи):



Форма А солі гемісульфат може бути охарактеризована щонайменше трьома піками, вибраними з приведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$  при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 7.4, 8.9, 11.0, 11.8, 12.8, 15.8, 17.3, 18.1, 19.8, 25.0 і 26.2 ( $\pm 0.2^\circ$  2Тета).

Форма А солі гемісульфат може бути охарактеризована щонайменше п'ятьма піками, вибраними з приведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$  при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 7.4, 8.9, 11.0, 11.8, 12.8, 15.8, 17.3, 18.1, 19.8, 25.0 і 26.2 ( $\pm 0.2^\circ$  2Тета).

Форма А солі гемісульфат може бути охарактеризована щонайменше сімома піками, вибраними з приведених нижче піків рентгенівської дифракції, отриманих з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$  при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 7.4, 8.9, 11.0, 11.8, 12.8, 15.8, 17.3, 18.1, 19.8, 25.0 і 26.2 ( $\pm 0.2^\circ$  2Тета).

Форма А солі гемісульфат може бути також охарактеризована приведеними нижче піками рентгенівської дифракції, отриманих з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$  при  $2\theta$  (2Тета (градуси)) = 7.4, 8.9, 11.0, 11.8, 12.8, 15.8, 17.3, 18.1, 19.8, 25.0 і 26.2 ( $\pm 0.2^\circ$  2Тета).

Форма А солі гемісульфат може бути також охарактеризована рентгенівською порошковою дифрактограмою, показаною на фіг. 7.

Форма А солі гемісульфат може бути також охарактеризована інфрачервоним спектром, що має виразні смуги при 3364, 3075, 3004, 2922, 2851, 2717, 2208, 1658, 1632, 1585, 1567, 1514, 1413, 1372, 1159, 1122, 1038, 986, 902, 846, 821, 788, 721, 712 і 668 ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ).

Форма А солі гемісульфат може бути також охарактеризована інфрачервоним спектром, показаним на фіг. 8.

Форма А солі гемісульфат є напівгідратом з відповідною втратою маси на кривій ТГА, як показано на фіг. 9.

Як вже згадано вище, всі ці характеристики показані на фіг. 7-9 тут нижче.

Проводили рентгенівський аналіз монокристала при низькій і при кімнатній температурі форми А солі гемісульфат. У Таблиці 3 перераховані як приклад деякі дані кристалічної структури.

Було виявлено, що форма А солі гемісульфат є напівгідратом гемісульфата, як визначено шляхом аналізу монокристалічної структури. У структурі форми А солі гемісульфат існує дві молекули АФІ в асиметричному вічку. Знята експериментальна рентгенівська порошкова дифрактограма відповідала модельованій дифрактограмі, обчисленій на підставі атомних координат на підставі аналізу монокристалічної структури, який вказує на чисту кристалічну фазу. Конформації цих двох молекул АФІ декілька відрізняються, на що вказують відмінності двограних кутів між фторбензольним кільцем і імідазольним кільцем (приблизно  $70^\circ$  в порівнянні з приблизно  $61^\circ$ ); проте, в обох молекулах хлоропіридинові кільця лежать майже в одній площині з імідазольним кільцем, що продемонстровано дуже малими двограними кутами (приблизно  $5^\circ$  у порівнянні з приблизно  $6^\circ$ ). Протоновані атоми азоту імідазолу утворюють міжмолекулярні водневі зв'язки з сульфатним аніоном і молекулою води. В той же час, молекула води також залучена у водневе зв'язування з двома сульфатними аніонами.

Таблиця 3:

Дані кристалічної структури і уточнення структури для форми А солі гемісульфат Назва Форма А солі гемісульфат

Температура	294(2)К
Кристалічна система, просторова Моноклінна, C2/c група	
Розміри елементарної комірки	$a = 18,3260(13) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 17,0770(12) \text{ \AA}$ $\beta = 109,002(1)^\circ$ $c = 25,1530(18) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Об'єм комірки	7442,8(9) $\text{\AA}^3$
Молекул в елементарній комірці	8
Щільність (обчислена)	1,370 $\text{мг/м}^3$

Сіль можна включати при низьких або високих концентраціях в композицію, що додатково містить звичайні фармацевтично прийнятні ад'юванти, відомі в даній галузі техніки.

У дійсному винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять один або більше ніж один з приведених нижче препаратів:

- сіль моно- або гемісульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину;

- форму А або В солі моноссульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину;

- форму А солі гемісульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину;

- аморфну форму 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину; і фармацевтично прийнятний носій.

Крім того, фармацевтично композиції можуть містити більше ніж один фармацевтично прийнятний носій і/або один або більше ніж один ад'ювант.

Ці фармацевтичні композиції можуть знаходитися у формі таблеток, таблеток з покриттям, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. У винаході також запропонований спосіб виготовлення таких композицій, при якому наводять вищезазначені модифікації і форми у форму введення галенова препарату разом з одним або більше ніж одним терапевтично інертним носієм.

Крім того, фармацевтичні композиції можуть містити фармацевтично прийнятні консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, зволожуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, коригенти, солі для варіювання осмотичного тиску, буфери, маскуючі агенти або антиоксиданти. Вони також містять ще інші терапевтично цінні речовини.

У одному втіленні винаходу сіль моноссульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину містить щонайменше 70% кристалічного поліморфу форми А або В, як описано вище, переважно щонайменше 90%, переважніше щонайменше 95% і найпереважніше щонайменше 99%.

У одному втіленні винаходу сіль моноссульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину містить щонайменше 70% аморфної форми, як описано вище, переважно щонайменше 90%, переважніше щонайменше 95% і найпереважніше щонайменше 99%.

У одному втіленні винаходу сіль гемісульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину містить щонайменше 70% кристалічного поліморфу форми А, як описано вище, переважно щонайменше 90%, переважніше щонайменше 95% і найпереважніше щонайменше 99%.

Відповідно до винаходу солі, кристалічні або аморфні форми згідно винаходу, згадані тут вище, можна застосовувати для виготовлення ліків, корисних при лікуванні або попередженні захворювань, при яких грає роль рецептор mGluR5.

Такі захворювання включають гострі і/або хронічні неврологічні розлади, зокрема, тривогу, або для лікування хронічного і гострого болю, захист проти пошкодження печінки, розлад, що індукується або ліками, або захворюванням, нетримання сечі, ожиріння, ламку Х-хромосому або аутизм.

Солі і кристалічні або аморфні форми сполук за винаходом можна застосовувати при способі лікування захворювання, вибраного з групи, що складається з гострих і/або хронічних неврологічних розладів, зокрема, тривоги, або для лікування хронічного і гострого болю, захисту проти пошкодження печінки, розладу, що індукується або ліками, або захворюванням, нетримання сечі, ожиріння, ламкою Х-хромосоми або аутизму, при якому індивідуумові вводять ефективну кількість одного препарату, вибраного з групи, що складається з солей, кристалічних або аморфних форм згідно винаходу, згаданих вище.

Дозування, при якому вводять солі, кристалічні або аморфні форми згідно винаходу, може варіювати в широких межах і, звичайно, має бути відрегульована по індивідуальних потребах у кожному конкретному випадку. В разі перорального введення дозування для дорослих може варіювати від приблизно 0,01 мг до приблизно 1000 мг, переважно від приблизно 0,05 мг до приблизно 20 мг, і ще переважніше від приблизно 0,5 мг до приблизно 5 мг на добу. Добове дозування можна вводити у вигляді єдиної дози або в дробових дозах і, крім того, верхня межа може бути також перевищена, коли це вважають показаним.

У наступному втіленні дозування, при якому вводять солі, кристалічні або аморфні форми згідно винаходу, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 мг до приблизно 5 мг, переважно від приблизно 0,001 мг до приблизно 3 мг, від приблизно 0,001 до приблизно 2 мг або від приблизно 0,001 до приблизно 1 мг.

#### Приклад 1

Одержання форми А солі моноссульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину

#### Загальне

Форма А солі моноссульфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину може бути утворена при утворенні солі з затравкою або без затравки формою А солі моноссульфат в підходящій системі розчинників, як, наприклад, 2-пропанол/вода, або шляхом перекристалізації форми А солі моноссульфат в розчинниках, що включають, але не обмежених ними, ацетонітрил, ацетонітрил/воду, метанол, етанол, 2-пропанол, оцтову кислоту, 1-октанол, 2-пропанол/49% сірчану кислоту (10:1, об./об.).

#### Методика одержання

61,0 г 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину розчинили в 610 мл 2-пропанолу. Розчин фільтрували, і фільтр обполіскували 31 мл 2-пропанолу. До об'єднаних розчинів додавали по краплях суміш 30 мл води і 18,91 г сірчаної кислоти (97%). Розчин охолоджували до 0-5°C. Затравлення проводили при 58°C за потреби. Тверді залишки фільтрували, промивали 2-пропанолом (0-5 °C) і



висушували при 50°C/<1 мбар протягом 18 ч. Вихід: 69,1 г (87,1%).

Кристали для затравки форми А можуть бути одержані при охолодженні кристалізації гарячої розчину 250 мг солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину в 10 мл 2-пропанолу. Після охолодження до 0°C тверді залишки можна фільтрувати і висушувати при 50°C у вакуумі.

Властивості твердого стану форми А солі моносольфат

Рентгенівська порошкова дифрактограма, 14 спектр і крива ТГА типової партії форми А солі моносольфат приведені на фіг. 1-3.

Приклад 2 Одержання форми В солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину

#### Загальне

Форма В солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину може бути одержана шляхом урівноваження розчинником форми А солі моносольфат в системі розчинників, як, наприклад, 2-пропанол/вода або 1 н. сірчана кислота, або при охолодженні кристалізації з затравкою солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину в системі розчинників, як, наприклад, 2-пропанол/вода.

#### Методика одержання

300 мг форми А солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину розчиняли в 3 мл 2-пропанолу і 1 мл води при 60°C з одержанням прозорого розчину. Цей прозорий розчин затравлювали формою В солі моносольфат і герметично закривали при кімнатній температурі. Окремі кристали утворилися через 3 доби.

Кристали для затравки можуть бути одержані шляхом утворення насиченої суспензії форми А солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину в 2-пропанолі і воді (3:1 об./об.) при кімнатній температурі. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 3 тижнів. Тверді речовини фільтрували через скляний фільтр з одержанням кристалічної форми В солі моносольфат у вигляді вологого кека.

Властивості твердого стану форми В солі моносольфат

Рентгенівська порошкова дифрактограма, 14 спектр і крива ТГА типової партії форми В солі моносольфат приведені на фіг. 4-6.

#### Приклад 3

Одержання форми А солі гемісольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину

#### Загальне

Форма А солі гемісольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину може бути одержана шляхом урівноваження розчинника форми А солі моносольфат в розчинниках, таких як, наприклад, вода. Вона може бути також одержана шляхом перекристалізації або гідролізу форми А солі моносольфат в системі розчинників, що включає, але не обмежений ними, воду, воду/метанол (наприклад, 4:1, об./об.), воду/етанол (наприклад, 4:1, об./об.), воду/2-пропанол (наприклад, 3:1, об./об.).

#### Методика одержання

41 г форми А моносольфату 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину змішували з 128 г води. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2-16 ч. Після того, як вся форма А солі моносольфат була перетворена в сіль гемісольфат, кристали збирали фільтруванням і обполіскували водою. Вологий кек висушували при 40°C у вакуумній печі протягом 48 ч. Вихід складав - 93%.

Властивості твердого стану форми А солі гемісольфат

Рентгенівська порошкова дифрактограма, 14 спектр і крива ТГА типової партії форми А солі гемісольфат приведені на фіг. 7-9.

#### Приклад 4

Одержання аморфної форми солі моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину

#### Утворення аморфної форми

Аморфна сіль моносольфат 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину може бути одержана при швидкому випаровуванні розчину в підходящому розчиннику, переважно в метанолі.

#### Швидке випаровування

0,53 г 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину розчиняли в 10 мл метанолу приблизно при 65°C. Після повного випаровування розчинника у вакуумі тверду речовину (піну) додатково висушували приблизно при 50°C/5-20 мбар протягом 18 ч. Аналіз виявив аморфний 2-хлоро-4-[1-(4-фторофеніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин.

#### Властивості твердого стану аморфної форми

Рентгенівська порошкова дифрактограма і ІЧ спектр аморфної форми приведені на фіг. 10-11.

#### Препарат

Препарат у вигляді капсули (волога грануляція)

П.п.	Інгредієнти	мг/капсула			
		0,05 мг	0,5 мг		
1.	Форма А солі моносультат	0,065	0,650	2,0 мг	20,0 мг
2.	Лактози моногидрат	108,934	109,349	107,398	83,98
3.	Кукурудзяний крохмаль, заздалегідь желатинізований (тип 1500)	60,00	60,00	60,00	60,00
4.	Кроськармелоза натрій	8,00	8,00	8,00	8,00
5.	Повідон 30	15,00	15,00	15,00	15,00
6.	Натрію лаурилсультат	1,00	---	---	---
7.	Тальк	6,00	6,00	6,00	6,00
8.	Магнію стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00
	Всього	200,00	200,00	200,00	200,00

Методика виготовлення

1. Змішують п.п. 1, 2, 3, 4, 5 і 6 в підходящому змішувачі протягом 30 хвилин.

2. Додають п.п. 7 і 8 і змішують протягом 3 хвилин.

3. Заповнюють в підходящу капсулу.

Фіг. 1

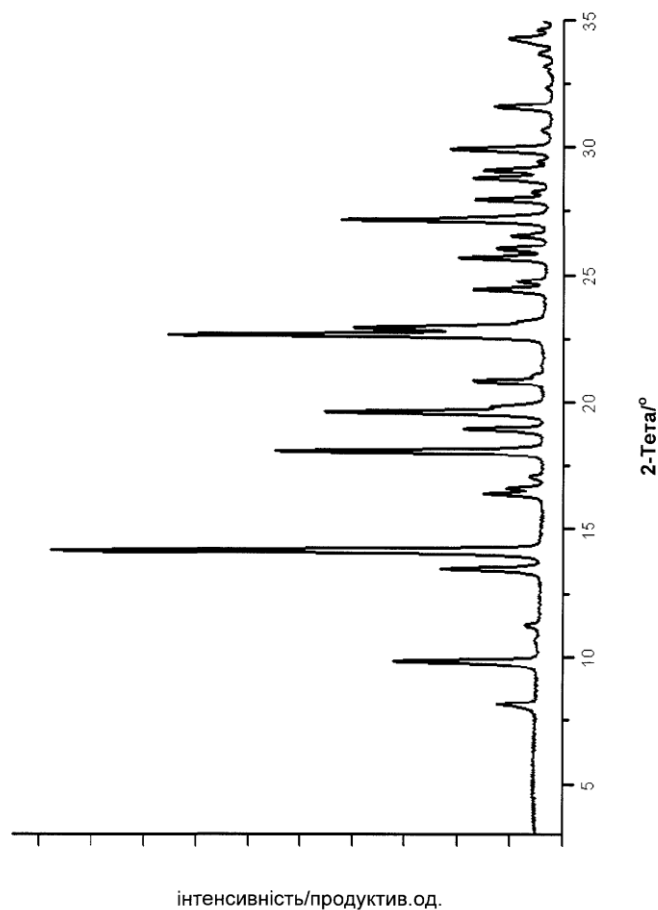
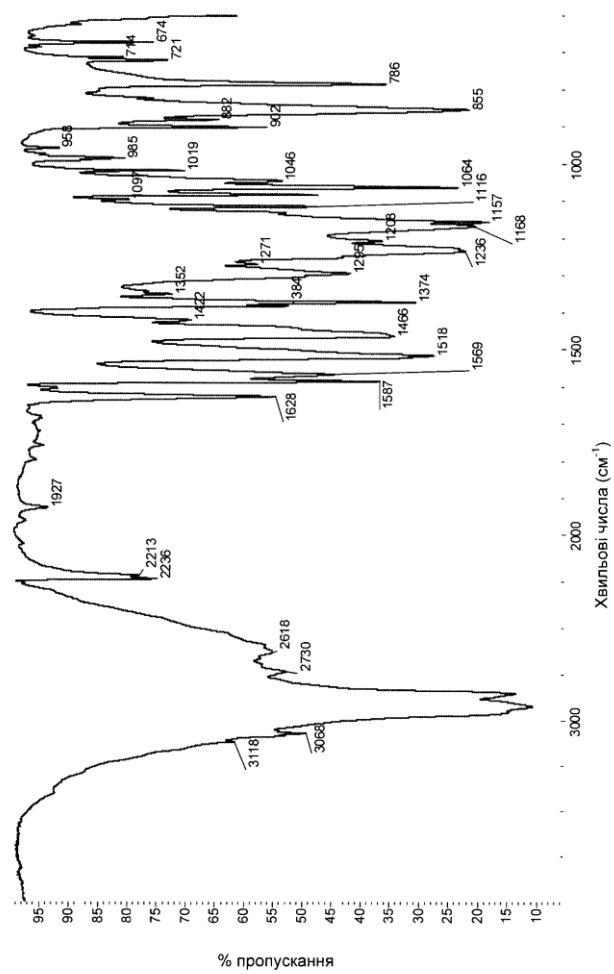


Fig. 2



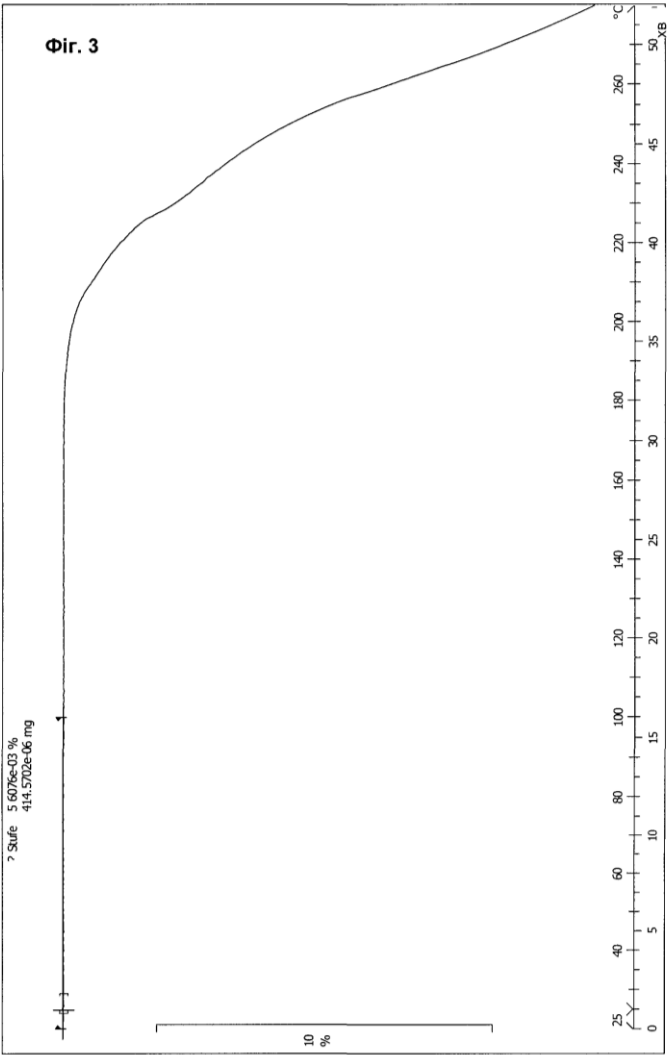
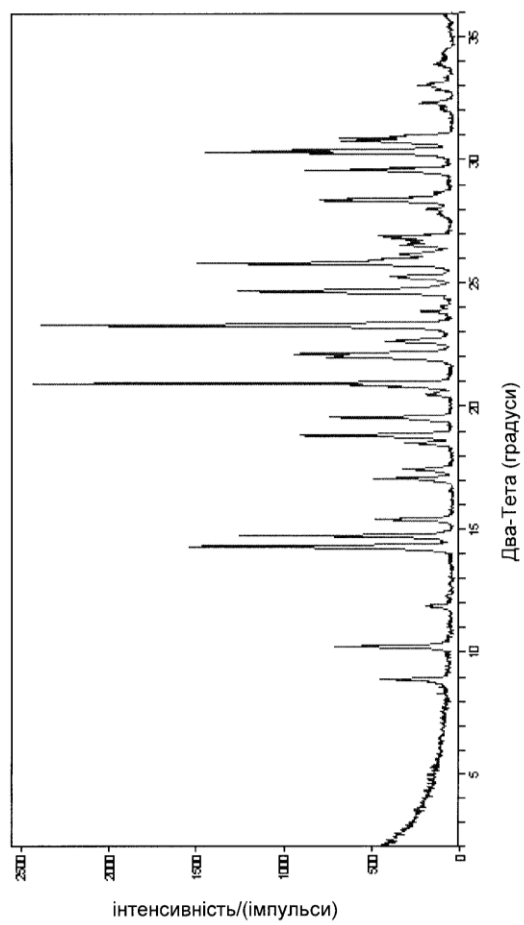


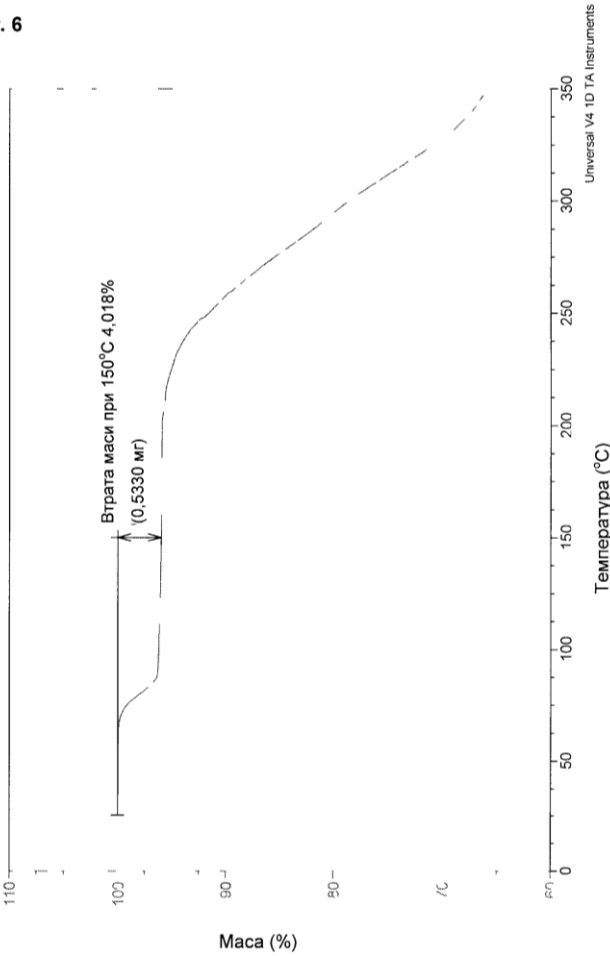
Fig. 4



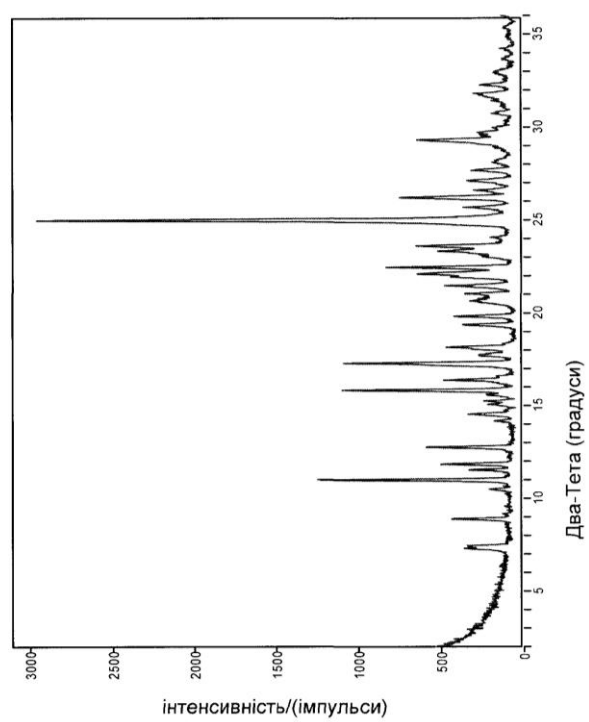
Фиг. 5



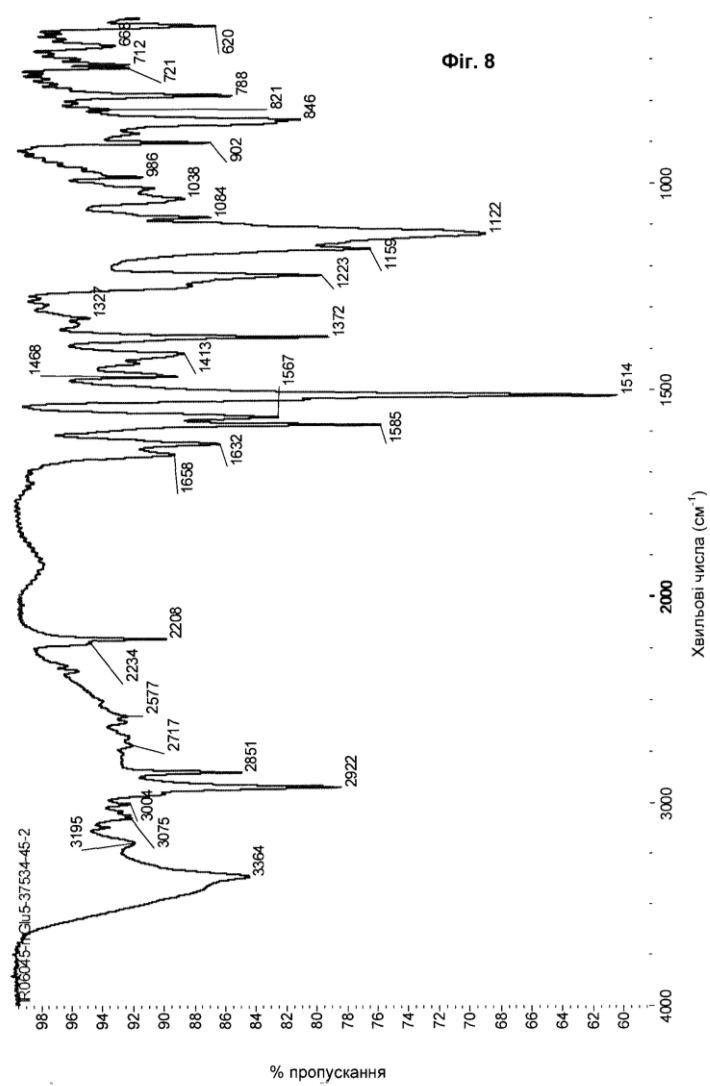
Fig. 6



Фіг. 7







Фиг. 9

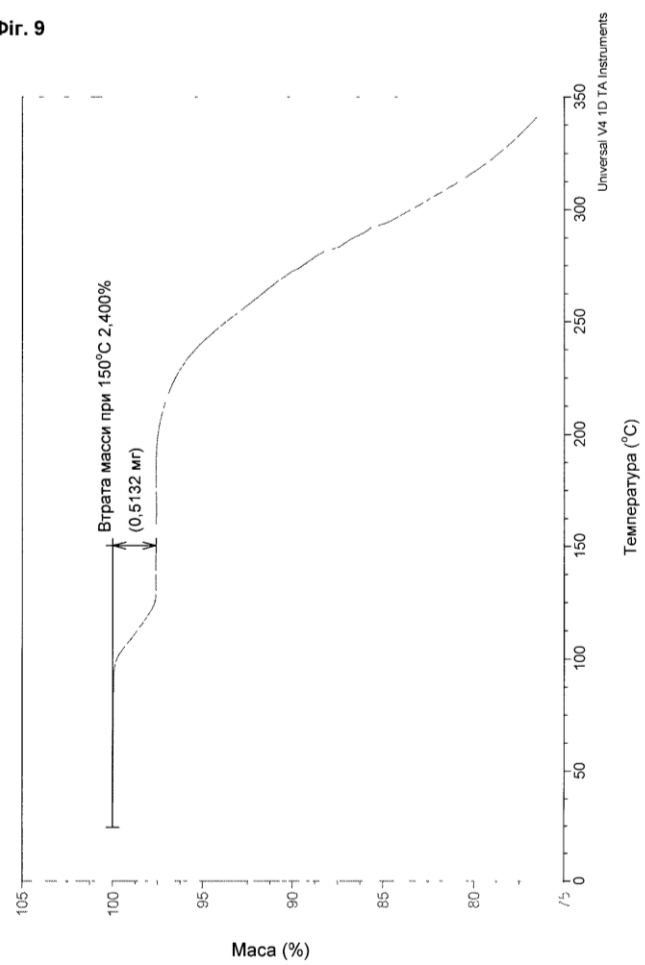
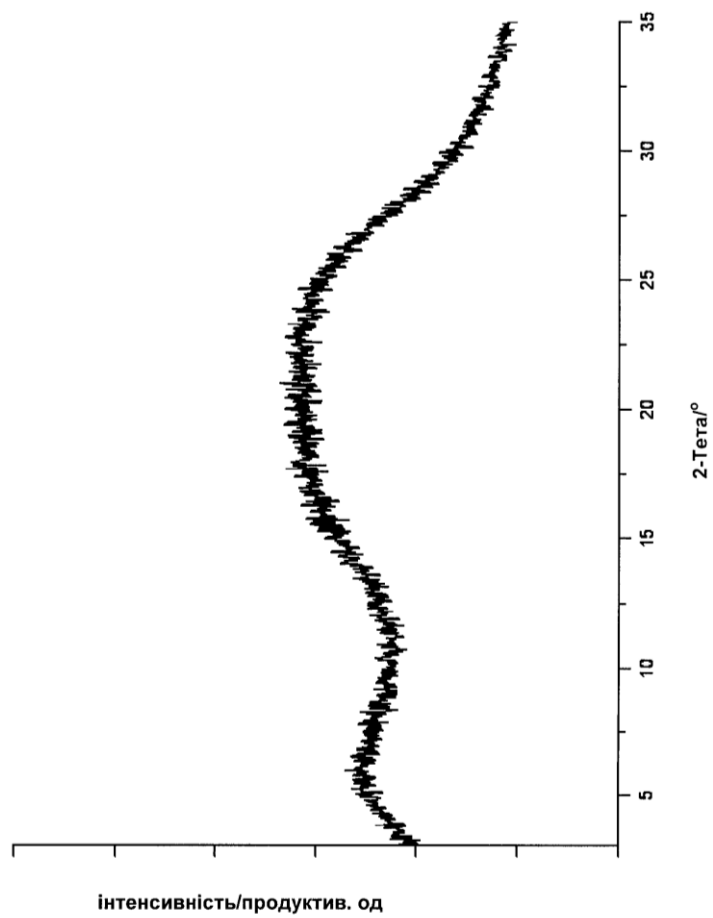


Fig. 10



Фіг. 11

