



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112629** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 31/4152** (2006.01)**C07D 231/22** (2006.01)

A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2012 10429	(72) Винахідник(и): Беренгер Маймо Рамон (ES), Медрано Руперес Хорхе (ES), Бенет Буххольц Хорді (ES), Пуїг Фернандес Лаура (ES), Пеллеха Пуксеу Лайа (ES)
(22) Дата подання заявки: 04.02.2011	(73) Власник(и): ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЕСТЕВЕ, С.А., Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221, E- 08041 Barcelona, Spain (ES)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2016	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10382025.4, 10382226.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: BERGE S. M. ET AL., "PHARMACEUTICAL SALTS", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, (1977- 01-01), vol. 66, no. 1, doi:DOI:10.1002/JPS.2600660104, ISSN 0022-3549, PAGE 1-19, XP002552191 [A] 1- 18 p. 7, c. r, p. 1, c. r, tab. 1 WO 2006/021462 A1, 02.03.2006 EP 2 113 501 A1, 04.11.2009 LEE S. ET AL., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Chapter 8 (Large-Scale Aspects of Salt Formation: Processing of Intermediates and Final Products, Chapter 12 (Monographs on Acids and Bases), HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS : PROPERTIES, SELECTION, AND USE, ZURICH : VERL. HELVETICA CHIMICA ACTA; WEINHEIM [U.A.] : WILEY-VCH, DE, PAGE(S) 191-192, 211, ISBN 978-3-906390-26-0, XP002548973 [A] 1-18 p. 192, p. 211, p. 213
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.02.2010, 09.08.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2012, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2016, Бюл.№ 19	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/EP2011/051630, 04.02.2011	

(54) ПОЛІМОРФИ І СОЛЬВАТИ ГІДРОХЛОРИДУ 4-[2-[[5-МЕТИЛ-1-(2-НАФТАЛІНІЛ)-1Н-ПІРАЗОЛ-3-ІЛ]ОКСІ]ЕТИЛ]МОРФОЛІНУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується поліморфів і сольватів гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1Н-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну (P027), способів їх отримання і фармацевтичних композицій, що їх містять.

UA 112629 C2

Опис

Галузь винаходу

Даний винахід стосується поліморфів і сольватів гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (P027), способів їх отримання і фармацевтичних композицій, що містять їх.

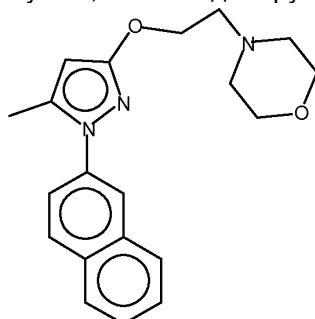
Рівень техніки

Пошуку нових терапевтичних засобів за останні роки у великій мірі сприяло поліпшене розуміння структури білків і інших біологічних молекул, пов'язаних з таргетними захворюваннями. Одним з важливих класів вказаних білків є сигма-рецептор (δ), клітинний поверхневий рецептор центральної нервової системи (ЦНС), який може мати відношення до дисфоричних, галюциногенних і тих, що стимулюють серцеву діяльність, ефектів опіоїдів. За результатами досліджень біологія і функції сигма-рецепторів були надані свідчення того, що ліганди сигма-рецепторів можуть бути придатними для лікування психозу і рухових розладів, таких як дистонія і пізня дискінезія, а також рухових розладів, пов'язаних з хоресою Гантінгтона або синдромом Туретта, і при хворобі Паркінсона (Walker, J.M. et al., Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Є повідомлення про те, що відомий ліганд сигма-рецептора, римказол, демонструє клінічні ефекти при лікуванні психозу (Snyder, S.N., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Зв'язувальні сайти сигма мають переважну афінність відносно правообертальних ізомерів певних опіатних бензоморфанів, таких як (+)SKF 10047, (+)циклазоцин і (+)пентазоцин, а також у відношенні деяких нарколептиків, таких як галоперидол.

Сигма-рецептор має щонайменше два підтипи, які можна диференціювати по стереоселективних ізомерах вказаних фармакологічно активних лікарських засобів. SKF 10047 має наномольну афінність у відношенні сайту сигма 1 (δ -1) і мікромольну афінність у відношенні сайту сигма 2 (δ -2). Галоперидол має схожу афінність відносно обох підтипів. Ендогенні сигма-ліганди не відомі, хоч передбачається, що прогестерон є одним з них. Можливі опосередковані сигма-сайтом лікарські ефекти включають модуляцію функції глутаматних рецепторів, нейротрансмітерну відповідь, нейропротекцію, поведінку і когнітивну здатність (Quirion, R. et al., Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). Більшість досліджень вважають, що сигма-зв'язувальні сайти (рецептори) являють собою плазмалемальні елементи каскаду сигнальної трансдукції. Лікарські засоби, відносно яких повідомлялося про те, що вони є селективними сигма-лігандами, оцінювали як антипсихотичні лікарські засоби (Hanner, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). Існування сигма-рецепторів в ЦНС, імунній і ендокринній системах передбачає імовірність того, що це може служити як зв'язок між трьома системами.

Що стосується можливого терапевтичного застосування агоністів або антагоністів сигма-рецепторів, робляться великі зусилля по пошуку селективних лігандів. Так, раніше були описані різні ліганди сигма-рецепторів. 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфолін є одним з вказаних багатообіцяючих лігандів сигма-рецепторів. Вказана сполука і її синтез описані і заявці в WO2006/021462.

4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфолін являє собою високоселективний антагоніст рецепторів сигма-1 (δ -1). Він демонструє могутню анальгетичну активність при лікуванні і попередженні хронічного і гострого болю і, особливо, нейропатичного болю. Сполука має молекулярну масу 337,42 мас. од. Структурна формула сполуки наступна:



На фізичні властивості фармацевтичної сполуки в твердому стані можуть впливати умови, при яких сполуку отримували в твердій формі. Фізичні властивості твердого стану включають, наприклад, текучість розмолотої твердої речовини, що впливає на простоту поводження із сполукою під час отримання фармацевтичного продукту. Іншою важливою властивістю твердого стану є швидкість його розчинення у водній рідині. Швидкість розчинення активного інгредієнта в шлунковому соку пацієнта може мати терапевтичні наслідки, оскільки вона являє собою верхню межу швидкості, з якої перорально введений активний інгредієнт може досягати крові.

Твердий стан сполуки може також впливати на його розчинність, біодоступність, поведінку при пресуванні, стабільність або його електростатичну природу.

Поліморфізм являє собою властивість деяких молекул і молекулярних комплексів набувати більш ніж одну кристалічну або аморфну форму в твердому стані. Звичайно поліморфізм викликається здатністю молекули речовини змінювати свою конформацію або здійснювати різні міжмолекулярні і внутрішньомолекулярні взаємодії, особливо водневі зв'язки, що відбивається в різному розташуванні атомів в кристалічних решітках різних поліморфів. Відповідно, поліморфи являють собою тверді речовини, що відрізняються між собою, що мають одну і ту ж молекулярну формулу і сприятливі і/або несприятливі фізичні властивості, що відрізняються від інших форм сімейства поліморфів.

Термін "сольват" стосується будь-якої твердої форми даної сполуки, в якій вказана сполука зв'язана нековалентним зв'язком з молекулою (молекулами) розчинника (звичайно полярного розчинника).

Відкриття нових кристалічних поліморфних або аморфних форм фармацевтичної сполуки створює можливість поліпшення фізичних або ефективних характеристик фармацевтичного продукту шляхом розширення асортименту матеріалів, які доступні вченому, що займається складанням композицій, дизайном, наприклад, фармацевтичної лікарської форми лікарського засобу із заданим профілем вивільнення або іншими бажаними характеристиками.

Таким чином, все ще існує потреба в додаткових формах 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну для здійснення його фармацевтичної розробки і реалізації його потенціалу і полегшення отримання більш довершених композицій вказаного активного фармацевтичного інгредієнта. У цьому відношенні різні морфологічні форми сполуки можуть в широкому діапазоні мати різні властивості, такі як, наприклад, збільшену термодинамічну стабільність, більш високу чистоту або поліпшену біодоступність (наприклад, поліпшене всмоктування, характер розчинення), а також можуть ставати проміжними сполуками для інших форм або забезпечувати більш довершені композиції вказаного активного фармацевтичного інгредієнта. Конкретні форми сполуки можуть також полегшити виробництво (наприклад, що мають поліпшену текучість), обробку і зберігання (наприклад, негігроскопічні, з тривалим терміном придатності) композицій сполуки або дозволити використовувати більш низьку дозу терапевтичного засобу, зменшуючи, таким чином, потенційні побічні ефекти. Таким чином, важливо знайти подібні форми, що мають бажані властивості для фармацевтичного застосування.

Короткий опис винаходу

Автори даного винаходу несподівано виявили і продемонстрували, що нові тверді форми гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (P027) можуть забезпечувати досягнення однієї або більше наведених вище цілей. Нові поліморфні і сольватовані форми P027, описані в даному описі, є об'єктивно стабільними протягом часу і мають хороші характеристики текучості і розчинення. Особливо нова і високостабільна кристалічна форма сполуки P027 (форма фази I) забезпечує вигідне отримання, обробку і зберігання, а також терапевтичні властивості. Крім цього, деякі з нових твердих форм P027 можуть бути придатними як проміжні речовини для інших корисних форм, таких як кристалічна форма фази I P027.

Таким чином, даний винахід стосується поліморфних форм і сольватів P027, їх застосування і декількох способів їх отримання.

Гідрохлоридну сіль 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (P027) можна отримати контактуванням розчину основи з хлористоводневою кислотою. Сполука P027 має молекулярну масу 373,88 мас. од., рКа 6,73 і температуру плавлення 194,2°C. Сполука дуже добре розчинна у воді і вільно розчиняється в метанолі, 1n. хлористоводневій кислоті і диметилсульфоксиді. Вона погано розчиняється в етанолі, трохи розчиняється в ацетоні і практично не розчиняється в етилацетаті і 1n. гідроксиді натрію. Продукт демонструє більш хороший профіль розчинення і всмоктування in vivo в порівнянні зі своєю основою.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується твердої поліморфної або сольватованої форми гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну.

Переважно, вказана тверда форма вибрана з групи, що складається з

- форми фази I P027, яка може бути охарактеризована, оскільки вона має порошкову рентгенівську дифрактограму, що демонструє характерні піки в області значень кута відображення [2θ] приблизно 5,9, 8,1, 11,3, 11,7, 14,2, 15,1, 15,8, 16,3, 16,8, 17,8, 18,1, 18,6, 19,8, 20,9, 21,9, 22,8, 23,0, 23,2, 23,6, 23,9, 24,3, 25,0, 25,1, 28,0, 28,3, 28,6, 29,0, 29,2, 30,7 і 30,9, отримані з використанням мідного джерела випромінювання (CuKa1 1,54060 Å).

- форми фази II P027, яка може бути охарактеризована, оскільки вона має порошкову рентгенівську дифрактограму, що демонструє характерні піки в області значень кута відображення $[2\theta]$, як зазначено нижче в таблиці 1:

Таблиця 1
Перелік вибраних піків фази II отриманих
методом порошкової рентгенівської дифракції

Кут (2θ)	Величина d (Å)	Інтенсивність (%)
5,776	15,28888	30,2
11,629	7,60368	8,3
14,558	6,07960	4,4
15,737	5,62658	73,1
15,891	5,57256	37,3
16,420	5,39408	14,1
16,740	5,29166	12,7
17,441	5,08075	23,7
17,635	5,02527	100,0
18,056	4,90895	44,8
18,219	4,86548	23,3
19,232	4,61143	22,9
19,712	4,50004	4,4
20,140	4,40556	2,8
20,685	4,29064	4,3
21,135	4,20016	7,6
21,889	4,05717	33,0
22,108	4,01757	46,8
22,478	3,95233	8,8
22,763	3,90336	14,1
23,219	3,82779	13,5
23,454	3,78998	21,3
23,782	3,73840	12,6
24,689	3,60310	15,6
25,065	3,54983	10,6
25,671	3,46750	13,7

5

- форми фази III P027, яка може бути охарактеризована, оскільки вона має порошкову рентгенівську дифрактограму, що демонструє характерні піки в області значень кута відображення $[2\theta]$, як зазначено нижче в таблиці 2:

10

Таблиця 2
Перелік вибраних піків фази III отриманих
методом порошкової рентгенівської дифракції

Кут (2θ)	Величина d (Å)	Інтенсивність (%)
5,437	16,24165	14,9
5,714	15,45508	31,2
10,918	8,09724	1,9
11,546	7,65777	3,4
12,704	6,96243	2,3
13,344	6,63006	7,3
13,984	6,32777	6,0
14,505	6,10193	3,7
15,606	5,67363	24,1
15,824	5,59613	61,7
16,164	5,47909	40,3
16,646	5,32137	5,1
17,333	5,11195	8,3
17,837	4,96880	80,1
18,719	4,73663	62,4
18,878	4,69703	38,3
19,236	4,61037	10,2
19,533	4,54088	25,1
20,142	4,40496	20,3
20,689	4,28973	15,8
21,337	4,16103	4,2
22,008	4,03562	13,9
22,929	3,87545	19,6
23,596	3,76747	100,0
24,748	3,59457	10,1
25,064	3,55008	35,7
25,207	3,53024	47,7
25,737	3,45874	25,5
26,148	3,40521	66,9

5 - форми фази IV P027, яка може бути охарактеризована, оскільки вона має порошкову рентгенівську дифрактограму, що демонструє характерні піки в області значень кута відображення $[2\theta]$, як зазначено нижче в таблиці 3:

Таблиця 3
Перелік вибраних піків фази IV отриманих
методом порошкової рентгенівської дифракції

Кут (2θ)	Величина d (Å)	Інтенсивність (%)
5,805	15,21150	51,5
11,685	7,56709	30,4
15,559	5,69074	84,9
15,804	5,60321	7,1
16,397	5,40173	49,5
16,879	5,24838	47,7
17,357	5,10514	39,2
17,465	5,07372	42,4
17,621	5,02921	66,8
19,112	4,64012	100,0
19,435	4,56373	3,8
19,923	4,45292	16,1
21,224	4,18278	10,9
21,987	4,03934	83,5
22,167	4,00707	45,4
22,412	3,96379	33,8
22,852	3,88840	18,0
23,059	3,85401	14,4
23,359	3,80517	61,8
23,855	3,72720	13,6
24,092	3,69105	29,7
25,722	3,46066	16,4
26,054	3,41730	10,8
26,649	3,34237	16,3
27,780	3,20885	4,2

- сольвату P027 з діоксаном, який може бути охарактеризований, оскільки він має порошкову рентгенівську дифрактограму, що демонструє характерні піки в області значень кута відображення $[2\theta]$, як зазначено нижче в таблиці 4:

Таблиця 4

Перелік вибраних піків діоксанового сольвату, отриманих методом порошкової рентгенівської дифракції

Кут (2θ)	Величина d (Å)	Інтенсивність (%)
4,734	18,65133	12,1
9,317	9,48417	17,2
11,390	7,76280	14,5
13,614	6,49913	6,8
14,290	6,19322	6,6
14,815	5,97468	47,7
16,211	5,46334	17,2
16,432	5,39027	15,0
16,782	5,27852	5,4
17,741	4,99534	4,4
18,056	4,90904	9,2
18,329	4,83643	9,2
18,724	4,73540	82,7
19,070	4,65016	44,1
19,494	4,55001	4,5
20,436	4,34235	21,4
20,762	4,27483	18,4
21,587	4,11339	26,7
22,000	4,03705	100,0
22,935	3,87457	24,2
23,084	3,84979	22,3
23,551	3,77450	14,0
23,891	3,72152	5,6
24,721	3,59850	3,6
25,078	3,54803	13,2

- сольвату P027 з хлороформом, який може бути охарактеризований, оскільки він має порошкову рентгенівську дифрактограму, що демонструє характерні піки в області значень кута відображення $[2\theta]$, як зазначено нижче в таблиці 5:

Таблиця 5

Перелік вибраних піків сольвату з
хлороформом, отриманих методом
порошкової рентгенівської дифракції

Кут (2θ)	Величина d (Å)	Інтенсивність (%)
11,370	7,77642	10,0
13,396	6,60439	0,9
14,048	6,29920	1,1
15,010	5,89751	33,5
15,303	5,78539	4,0
16,117	5,49492	4,2
16,804	5,27165	1,5
17,040	5,19923	6,6
17,830	4,97065	2,1
18,029	4,91633	8,4
18,661	4,75106	11,3
18,859	4,70167	7,1
19,190	4,62136	2,9
20,150	4,40334	3,1
20,434	4,34278	1,1
21,424	4,14416	2,5
22,279	3,98707	100,0
22,871	3,88527	16,8
23,449	3,79074	9,1
23,918	3,71738	0,9
24,343	3,65347	3,1
24,709	3,60019	4,6
24,820	3,58439	1,8
25,459	3,49576	16,4
26,199	3,39873	7,6

Згідно з іншим варіантом здійснення, кристалічна форма фази I гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну P027 за даним винаходом має моноклінний елементарну комірку з наступними приблизними вимірюваннями:

- 5 $a=29,4(3)\text{Å}$
 $b=11,7(11)\text{Å}$
 $c=11,0(10)\text{Å}$
 $\alpha=90^\circ$
 $\beta=91,3(2)^\circ$
 10 $\gamma=90^\circ$

Отримання описаних вище поліморфних і сольватованих форм представляє додаткові варіанти здійснення даного винаходу.

- 15 Форма фази I P027 може бути отримана кристалізацією сполуки P027 в різних розчинниках з використанням різних методик, таких як випарювання розчинника при температурах, що змінюються, кристалізація з гарячих насичених розчинів, кристалізація додаванням антирозчинника, кристалізація дифузійною антирозчинника, кристалізація з води і сумішей розчинників, і отримання суспензій.

Форма фази II P027 може бути отримана при полімер-індукованій кристалізації випарюванням розчинника.

Форма фази III P027 може бути отримана при полімер-індукованій кристалізації випарюванням розчинника або кристалізації додаванням антирозчинника.

Форма фази IV P027 може бути отримана при полімер-індукованій кристалізації за допомогою кристалізації додаванням антирозчинника.

5 Сольват P027 з діоксаном може бути отриманий розмелюванням з використанням крапель розчинника в діоксані або кристалізацією з гарячого насиченого розчину діоксану.

Сольват з хлороформом P027 може бути отриманий при полімер-індукованій кристалізації випарюванням розчинника (хлороформу) або кристалізацією з гарячих насичених розчинів хлороформу.

10 Інший варіант здійснення даного винаходу включає перетворення кристалічних форм фази II, фази III і фаз IV, вище, в більш стабільну поліморфну форму, таку як форма фази I P027.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає перетворення сольвату P027, переважно, сольвату з хлороформом, в більш стабільну поліморфну форму, таку як форма фази I.

15 Ще один варіант здійснення даного винаходу включає фармацевтичні композиції, що містять щонайменше одну з форм гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну, наведених вище, особливо фази I P027, фази II P027, фази III P027, фази IV P027, сольват P027 з хлороформом і сольват P027 з діоксаном.

Вказані аспекти і переважні варіанти їх здійснення також додатково визначені в формулі винаходу.

Короткий опис фігур

На фіг. 1: показана стандартна дифрактограма ПРД (порошкова рентгенівська дифракція).

На фіг. 2 показаний ^1H ЯМР спектр розчину сполуки P027.

На фіг. 3 показані ДСК і ТГА аналізи фази I.

25 На фіг. 4 показаний ІК-ПФ аналіз фази I.

На фіг. 5 показані довільно вибрані дифрактограми ПРД різних твердих речовин, що відповідають фазі I, в яких можна спостерігати текстурні ефекти.

На фіг. 6 показана дифрактограма ПРД зразків фази I до і після розмелювання. Стандартна дифрактограма ПРД фази I показана для порівняння.

30 На фіг. 7 показані ^1H ЯМР спектри зразків, зображених на фіг. 6.

На фіг. 8: показаний ДСК аналіз фази I при швидкості нагрівання $5^\circ\text{C}/\text{хв}$.

На фіг. 9 показаний ДСК аналіз фази I при швидкості нагрівання $20^\circ\text{C}/\text{хв}$.

На фіг. 10 представлено зображення Ortep-Plot (50 %), що показує органічний катіон і два незалежних напіваніони хлору, що містяться в елементарній ямці.

35 На фіг. 11 представлено зображення Ortep-Plot (50 %), що показує структуру фази I. Водневі зв'язки відмічені переривистою лінією.

На фіг. 12 показана стимульована порошкова дифрактограма, отримана з даних одиночного кристалу фази I.

40 На фіг. 13 показане порівняння стимульованої порошкової дифрактограми, отриманої з даних одиночного кристалу, і експериментально виміряної порошкової дифрактограми фази I.

На фіг. 14 показана порошкова рентгенівська дифрактограма форми фази I, отриманої випарюванням н-бутанолу при -21°C .

На фіг. 15 показана дифрактограма ПРД форми фази I, отриманої повільною кристалізацією гарячого насиченого розчину сполуки P027 в метилетилкетоні.

45 На фіг. 16 показана дифрактограма ПРД форми фази I, отриманої кристалізацією за допомогою додавання розчину P027 в метанолі в розчин н-гептану.

На фіг. 17 показана дифрактограма ПРД форми фази I, отриманої кристалізацією за допомогою дифузії рідина-рідина розчину P027 в нітрометані і розчині ізопропілового ефіру.

50 На фіг. 18 показана дифрактограма ПРД, отримана після розмелювання зразка форми фази I P027 з дихлорметаном. Дифрактограма узгоджується зі стандартною дифрактограмою ПРД фази I, демонструючи фазову стабільність.

На фіг. 19 показана дифрактограма ПРД зразка форми фази I P027 після додавання тиску 30 тон до зразка протягом 90 хвилин. Дифрактограма узгоджується зі стандартною дифрактограмою ПРД фази I, демонструючи фазову стабільність.

55 На фіг. 20 подане порівняння дифрактограм ПРД, отриманих для фази II і фази III.

На фіг. 21 подане порівняння дифрактограм ПРД, отриманих для фази II і фази IV.

На фіг. 22 подане порівняння дифрактограм ПРД, отриманих для фази III і фази IV.

На фіг. 23 подане порівняння дифрактограм ПРД, отриманих для фази I і фази II.

На фіг. 24 показана стандартна дифрактограма ПРД фази II.

60 На фіг. 25 показаний ^1H ЯМР спектр фази II.

На фіг. 26 показані ДСК і ТГА аналізи фази II.

На фіг. 27 показана стандартна дифрактограма ПРД фази III.

На фіг. 28 показане порівняння дифрактограм ПРД, отриманих для поліетиленгліколю і фази III.

5 На фіг. 29 показаний ^1H ЯМР спектр фази III.

На фіг. 30 показаний ^1H ЯМР спектр поліетиленгліколю.

На фіг. 31 показані ДСК і ТГА аналізи фази III.

На фіг. 32 показані ДСК і ТГА аналізи поліетиленгліколю.

На фіг. 33 показані ДСК аналізи фази III при швидкості нагрівання $20^\circ\text{C}/\text{хв}$.

10 На фіг. 34 показані ДСК аналізи фази III при швидкості нагрівання $30^\circ\text{C}/\text{хв}$.

На фіг. 35 показана стандартна дифрактограма ПРД фази IV.

На фіг. 36 показаний ^1H ЯМР спектр фази IV.

На фіг. 37 показані ДСК і ТГА аналізи фази IV.

На фіг. 38 показана стандартна дифрактограма ПРД сольвату з діоксаном.

15 На фіг. 39 показаний ^1H ЯМР спектр сольвату з діоксаном.

На фіг. 40 показані ДСК і ТГА аналізи сольвату з діоксаном.

На фіг. 41 показаний ІФ-ПФ аналіз сольвату з діоксаном.

На фіг. 42 показана стандартна дифрактограма ПРД сольвату з хлороформом.

На фіг. 43 показані ДСК і ТГА аналізи сольвату з хлороформом.

20 Докладний опис винаходу

Автори виявили нові тверді форми гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (P027), які забезпечують вигідне отримання, обробку, зберігання і терапевтичні властивості. Вказані сполуки мають переваги завдяки тому факту, що вони є твердими речовинами, що спрощує виділення, очищення і обробку. Крім цього, форма фази I вказаної сполуки є високостабільною і може бути вміщена в композиції і введена, забезпечуючи стабільні композиції і хороші фармакологічні властивості. Крім цього, нові форми P027 можна використовувати для отримання інших форм, таких як кристалічна форма фази I P027.

Використовуваний в даному описі термін "приблизно" означає незначну зміну величини, що описується, переважно, в межах 10 процентів величини, що описується. Проте, термін "приблизно" може означати більш високу толерантність зміни, що залежить, наприклад, від експериментальної методики, що використовується. Вказані зміни величини, що описується зрозумілі фахівцям в даній галузі і знаходяться в межах контексту даного винаходу. Крім того, для забезпечення більш лаконічного опису деякі з кількісних виразів, наведених в даному описі, не кваліфікуються терміном "приблизно". Зрозуміло, що, чи використовується термін "приблизно" недвозначно чи ні, будь-яка кількість, наведена в даному описі, стосується істинної даної величини, а також стосується наближення до вказаної даної величини, яка буде коректно виведена фахівцем в даній галузі, включаючи еквіваленти і наближення, що залежать від умов експерименту і/або вимірювання для вказаної даної величини.

40 Використовуваний в даному описі термін "кімнатна температура" або його скорочення "кт" означає температуру від 20 до 25°C .

Характеристики нових форм P027, описаних в даному описі, вивчали з використанням порошкової рентгенівської дифракції (ПРД), диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), термогравіметричного аналізу і інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є (ІФ-ПФ).

45 Даний винахід в одному аспекті стосується найновіших твердих форм P027, незалежно від методики, що використовується для вивчення їх характеристик. Таким чином, методики і результати, наведені в даному описі, не призначені для обмеження даного винаходу, а служать для його опису. Фахівець в даній галузі зможе, з використанням керівництва і результатів, описаного в даному описі, порівнювати і характеризувати, використовуючи доступні йому методики, різні поліморфи і сольвати сполуки гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (P027).

Отримання твердих зразків сполуки P027 здійснювали в ряду з 40 розчинників (таблиця 6). Розчинники вибирали відповідно до попереднього досвіду, щоб охопити широкий ряд властивостей.

55

Таблиця 6

Розчинники, використані для скринінгу кристалізації, з відповідними позначеннями

Назва	Код	Назва	Код
Диметилсульфоксид	DMS	Діетоксиметан	DEM
N, N-диметилацетамід	DMA	1,2-Дихлоретан	DCE
N, N-диметилформамід	DMF	Ізопропанол	IPH
Ксилол	XIL	Ацетонітрil	CAN
Хлорбензол	CLB	Циклогексан	CHE
н-Бутанол	NBL	Метилетилкетон	MEC
Метилізобутилкетон	MIC	Бутиламін	BUA
Ізобутилацетат	AIB	Етанол	EOH
Піридин	PYR	Етилацетат	AET
Толуол	TOL	1,1,1-Трихлоретан	TCE
3-Пентанон	POA	н-Гексан	HEX
Пропілацетат	APR	Діізопропіловий ефір	DIE
Нітрометан	NIM	Тетрагідрофуран	THA
Діоксан	DIX	Метанол	MOH
Вода	H ₂ O	Хлороформ	CLF
2-Бутанол	BUL	Метилацетат	MAC
н-Гептан	HEP	Ацетон	ACE
Диметилкарбонат	CDM	Метил-трет-бутиловий ефір	MTE
Триетиламін	TEA	Диметоксиметан	DMM
Ізопропілацетат	AIP	Дихлорметан	DCM

Для того щоб планувати скринінг кристалізації, визначали розчинність P027 при кімнатній температурі в ряді розчинників таблиці 6 з використанням наступної методики (таблиця 7): 10 мг зразка суспендували при кімнатній температурі в 0,2 мл відповідного розчинника і здійснювали послідовні додавання (спочатку 0,2 мл і в кінці 0,5 мл) розчинника до повного розчинення твердої речовини або максимум до 8 мл. Після кожного додавання розчинника суспензію інтенсивно перемішували протягом 10-15 хвилин і вивчали візуально на предмет повного розчинення твердої речовини. Межі розчинності представлені в таблиці 7.

Таблиця 7

Розчинність P027 в різних розчинниках при кімнатній температурі

Розчинник	мг/мл	Розчинник	мг/мл
Хлороформ	>50	Диметилкарбонат ²	1-2
Диметилсульфоксид	>50	Тетрагідрофуран	<1,2
Диметилформамід	>50	Метилацетат	<1,2
Дихлорметан	>50	Ізобутилацетат	<1,2
Метанол	>50	Пропілацетат	<1,2
Бутиламін	>50	Ксилол	<1,2
Вода	>50	Ізопропілацетат	<1,2
N, N-диметилацетамід	25-50	Толуол	<1,2
Нітрометан	25-50	Етилацетат	<1,2
Піридин	25-50	1,1,1-Трихлоретан	<1,2
Етанол	15-25	Метилізобутилкетон	<1,2
1,2-Дихлоретан	15-25	Метил-трет-бутиловий ефір	<1,2
Ацетонітрil ¹	10-20	Диметоксиметан	<1,2
н-Бутанол ¹	5-10	Циклогексан	<1,2
Ацетон	4,0-5,0	Хлорбензол	<1,2
Ізопропанол ¹	4,0-5,0	н-Гептан	<1,2
2-Бутанол ¹	3-4	н-Гексан	<1,2
Метилетилкетон ¹	2-4	Діізопропіловий ефір	<1,2
3-Пентанон ²	1-2	Триетиламін	<1,2

Розчинник	мг/мл	Розчинник	мг/мл
Діюксан ²	1-2	Діетоксиметан	<1,2

¹ Тверду речовину розчиняли при 60°C. Розчин залишали при кімнатній температурі, і твердої речовини не спостерігали.

² Тверду речовину розчиняли при 80°C. Розчин залишали при кімнатній температурі, і твердої речовини не спостерігали.

Розчинники, в яких P027 не розчинявся, використовували як антирозчинники (наприклад, розчинники з розчинністю <1,2 мг/мл). Наприклад, н-гептан (HEP), метил-трет-бутиловий ефір (MTE) і діізопропіловий ефір (DIE) використовували як антирозчинники. Інші розчинники використовували як розчинювальні розчинники при різних вивчених стратегіях кристалізації.

Для того, щоб охопити найширші можливі межі кристалізації, застосовували декілька методик кристалізації з використанням розчинників, описаних в таблиці 6. Використовували методики, орієнтовані на отримання термодинамічно стабільної фази, а також методики, направлені на отримання кінетично сприятливих фаз. Крім цього, вивчали опосередковані розчинником і ті, що не використовують розчинника, методики кристалізації. Перелік методик кристалізації, які використовувалися в даному винаході, наступний:

- випарювання розчинника з використанням двох швидкостей при кімнатній температурі,
- випарювання розчинника при різних температурах: -21,4 і 60°C,
- кристалізація з гарячих насичених розчинів з використанням двох швидкостей охолодження,
- кристалізація, націлена на отримання гідратів,
- кристалізація додаванням антирозчинника,
- кристалізація дифузії антирозчинника,
- експерименти з розмелюванням,
- експерименти з тиском,
- експерименти із зависями (суспензіями).

Крім стандартних методик кристалізації, використовували нову методологію з участю полімерів для ініціації кристалізації нових твердих речовин. Як описано в літературі, використання полімерів може сприяти утворенню нових кристалічних фаз (M. Lang et al., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 14834; C. Price et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 5512). Крім того, присутність полімерів може підтримувати утворення одиночних кристалів більшого розміру і стабілізувати утворення сольватів. Серії полімерів (див. таблицю 8) додавали в каталітичних кількостях до розчину P027 і кристалізували з використанням наступних методик:

- випарювання розчинника при кімнатній температурі,
- кристалізація з гарячих насичених розчинів,
- кристалізація додаванням антирозчинника,
- експерименти з розмелюванням.

Таблиця 8

Полімери, використані в даному винаході

Назва	Код
Гідроксипропілметилцелюлоза	HPC
Полі(етиленгліколь)	PGY
Полівінілпіролідон	PVP
Полі(акрилова кислота)	PAA
Нейлон 6/6	NYL
Поліпропілен	PPL
Полі(стирол-со-дивінілбензол)	PSV
Полівінілхлорид	PVC
Полі(тетрафторетилен)	PTF
Полі(вінілацетат)	PVA
Полі(вініловий спирт)	PVH
Поліакриламід	PAD
Полісульфон	PLS

Назва	Код
Полі(метилметакрилат)	PMM

Використовуваний в даному описі термін "каталітична кількість" означає субстехіометричну кількість полімеру відносно сполуки P027; переважно, менше за 25 % мас. від кількості (мас.) сполуки P027. У конкретному варіанті здійснення даного винаходу "каталітичні кількості" складають менше за 20 % мас. від сполуки P027. У більш конкретному варіанті здійснення даного винаходу "каталітичні кількості" складають менше за 10 % мас. від сполуки P027.

Всі тверді речовини, отримані з використанням різних методик кристалізації, характеризували з допомогою ПРД і класифікували, згідно отриманих різних дифрактограм ПРД. Додаткові аналізи, що проводилися, також брали до уваги для класифікації твердих речовин (див. експериментальний розділ).

Наступні форми P027 були ідентифіковані і охарактеризовані серед отриманих твердих речовин: форма фази I P027, форма фази II P027, форма фази III P027, форма фази IV P027, сольват P027 з діоксаном і сольват P027 з хлороформом.

В одному варіанті здійснення даного винаходу форму фази I P027 отримують розчиненням сполуки P027 у відповідному розчиннику, і потім випарюванням розчинника з отриманням кристалічної форми фази I. Згідно з одним варіантом вказаного способу, сполуку P027 розчиняють при температурі приблизно від кімнатної температури до 120°C. В іншому варіанті вказаного способу розчинник випарюють при температурі приблизно від -21°C до 60°C. У ще одному варіанті вказаного способу розчин P027 залишають повільно охолоджуватися. У ще одному варіанті вказаного способу розчин P027 охолоджують швидко.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу форму фази I P027 отримують змішуванням розчину P027 і антирозчинника. У варіанті вказаного способу розчин P027 додають до антирозчинника. В іншому варіанті вказаного способу антирозчинник додають до розчину P027. У ще одному варіанті вказаного способу розчин P027 і антирозчинник змішують при температурі приблизно від кімнатної температури до 90°C.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу форму фази I P027 отримують об'єднанням розчину P027 і антирозчинника через дифузію. У варіанті вказаного способу дифузія являє собою дифузію рідина-рідина. В іншому варіанті вказаного способу дифузія являє собою дифузію газ-рідина.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу форму фази I P027 збирають з сумішшю P027, води і розчинників.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу форму фази I P027 отримують з суспензій, що містять сполуку P027. У варіанті вказаного способу температуру суспензії підтримують в межах приблизно від кімнатної температури до 80°C.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу розчин хлористоводневої кислоти і 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну змішують з отриманням сполуки P027. Переважно, антирозчинник додають до суміші для ініціації кристалізації сполуки P027.

Різні варіанти здійснення даного винаходу можуть зажадати додаткових стадій, таких як центрифугування, для подальшого виділення форми фази I P027.

Форму фази II, форму фази III і форму фази IV P027 можна отримати з використанням полімер-індукованої кристалізації, випарюванням розчинника або кристалізацією додаванням антирозчинника. Таким чином, інший варіант здійснення даного винаходу стосується способу отримання поліморфних форм гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну, що включає:

а) розчинення гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну у відповідному розчиннику або суміші розчинників в присутності каталітичних кількостей полімеру, і

б) випарювання розчинника або розчинників або додавання антирозчинника.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу форму фази II P027 отримують випарюванням розчину P027 у воді в присутності каталітичних кількостей полі(вінілового спирту).

В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу форму фази III P027 отримують випарюванням розчину P027 у воді або в ацетоні в присутності каталітичних кількостей полі(етиленгліколю). Форму фази III P027 можна також зручно отримати додаванням діізопропілового ефіру як антирозчинника до розчину P027 у воді в присутності каталітичних кількостей полі(етиленгліколю).

В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу форму фази IV P027 отримують з використанням хлороформу як розчинника, діізопропілового ефіру як антирозчинника і

наступних полімерів: полівінілпіролідону (PVP), полі(акрилової кислоти) (PAA), поліпропілену (PPL), полі(стирол-со-дивінілбензолу) (PSV), полі(тетрафторетилену) (PTF), полі(вінілового спирту) (PVH), поліакриламід (PAD) і полі(метилметакрилату) (PMM).

5 Сольват з діоксаном P027 можна отримати в експерименті розмелюванням з використанням крапель розчинника в діоксані або за допомогою кристалізації з гарячого насиченого розчину діоксану. Сольват з хлороформом P027 можна отримати з використанням полімер-індукованих кристалізацій за допомогою випарювання розчинника (хлороформу) або кристалізацією з гарячих насичених розчинів хлороформу.

10 Таким чином, інший варіант здійснення даного винаходу стосується способу отримання сольватованих форм гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну, що включає щонайменше одну з трьох альтернатив i)- iii):

i) розмелювання з використанням крапель розчинника, що включає:

15 а) завантаження гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну разом з каталітичною кількістю прийнятного розчинника в контейнер кульового млина; і

b) розмелювання;

ii) кристалізацію з гарячого насиченого розчину прийнятного розчинника; або

iii) полімер-індуковану кристалізацію, що включає:

20 а) розчинення гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну у прийнятному розчиннику в присутності каталітичної кількості полімеру, і

b) випарювання розчинника або кристалізацію в гарячому насиченому розчині розчинника.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу сольват з діоксаном P027 отримують:

25 а) завантаженням гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну разом з каталітичною кількістю діоксану в контейнер кульового млина; і

b) розмелюванням; або

ii) кристалізацією з гарячого насиченого розчину діоксану.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу сольват з хлороформом P027 отримують:

30 а) розчиненням гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну в хлороформі в присутності каталітичної кількості полімеру, вибраного з групи, що складається з полі(етиленгліколю), полівінілпіролідону, полі(акрилової кислоти), нейлону 6/6, поліпропілену, полі(тетрафторетилену), полі(вінілацетату), полі(вінілового спирту), поліакриламід і полісульфону; і

35 b) випарюванням хлороформу або кристалізацією в гарячому насиченому розчині хлороформу.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає застосування кристалічних форм фази II, фази III і фаз IV P027 для отримання більш стабільної поліморфної форми фази I P027. В одному варіанті здійснення даного винаходу перетворення здійснюють нагріванням 40 кристалічних форм фази II, фази III і фаз IV в поліморфну форму фази I.

У аналізах ДСК фаз II, III і IV спостерігалися широкі екзотермічні піки, які відповідають переходу тверда речовина-тверда речовина. Перехід тверда речовина-тверда речовина (перекристалізація) фази II в фазу I спостерігався при 145°C. Перехід тверда речовина-тверда речовина (перекристалізація) фази III в фазу I спостерігався при 150-170°C. Перехід тверда речовина-тверда речовина (перекристалізація) фази IV в фазу I спостерігався при 147°C. 45

Таким чином, інший варіант здійснення даного винаходу стосується отримання форми фази I P027, що включає стадію нагрівання кристалічних форм фази II, фази III і фаз IV P027 при температурі приблизно від 140°C до 170°C.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає перетворення сольвату P027, переважно, сольвату з хлороформом, в більш стабільну поліморфну форму, таку як форма фази I. Після сушіння сольвату з діоксаном протягом 4 годин при 60°C, 80°C і 100°C спостерігалось перетворення в фазу I. Отримання твердої речовини характеризували з використанням ПРД. 50

Ще один варіант здійснення даного винаходу включає фармацевтичні композиції, що містять щонайменше одну з форм гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну, особливо фази I P027, фази II P027, фази III P027, фази IV P027, сольват P027 з хлороформом і сольват P027 з діоксаном. 55

З урахуванням опису винаходу в загальних рисах, його легше буде зрозуміти за допомогою наступних прикладів, які представлені як ілюстрація і не призначені для обмеження даного винаходу. 60

Приклади

Обладнання для вивчення характеристик твердих форм гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну

а) Порошкова рентгенівська дифракція (ПРД)

5 Приблизно 20 мг необроблених зразків готували на стандартних держателях з використанням двох плівок з поліацетату.

Порошкові дифрактограми отримували на системі порошкової дифракції D8 Advance Series 2Theta/Theta з використанням $\text{CuK}\alpha$ випромінювання в геометрії проходження (довжина хвилі: 1,54060). Система була обладнана PSD VANTEC-1, що підраховує одиничні фотони, германієвим монохроматором, з пристроєм автоматичної зміни предметного столика на дев'яносто позицій, фіксованими прорізами дивергенції і радіальним солером. Використані програми: збір даних з використанням DIFFRAC плюс XRD Commander V.2.5.1 і оцінка з використанням EVA V.12.0.

b) Протонний ядерно-магнітний резонанс (^1H ЯМР)

15 Аналізи протонного ядерно-магнітного резонансу записували в дейтерованому хлороформі (CDCl_3) з використанням ЯМР спектрометра Bruker Avance 400 Ultrashield, обладнаним з-градієнтним 5 мм BBO (Broad Observe) детектором з ATM і автоматичним пробовідбірником BACS-120. Спектри отримували, розчиняючи 2-10 мг зразка в 0,6 мл дейтерованого розчинника.

c) Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

20 Стандартні аналізи ДСК записували на Mettler Toledo DSC822e. Зразки 1-2 мг відважували в алюмінієві тигелі 40 мкл з кришками з точковим отвором і нагрівали в атмосфері азоту (50 мл/хв.) від 30 до 300°C з швидкістю 10°C/хв. Збір і оцінку даних здійснювали з використанням комп'ютерної програми STARe.

d) Термогравіметричний аналіз (ТГА)

25 Термогравіметричні аналізи записували на Mettler Toledo SDTA851e. Зразки 3-4 мг відважували (використовуючи мікроваги MX5, Mettler) у відкриті алюмінієві тигелі 40 мкл з кришками з точковим отвором і нагрівали з швидкістю 10°C/хв. від 30 до 500°C в атмосфері азоту (80 мл/хв). Збирання і оцінку даних здійснювали з використанням комп'ютерної програми STARe.

e) Інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є (ІФ-ПФ)

30 Спектри ІФ-ПФ записували з використанням Bruker Tensor 27, обладнаного ATR системою однократного відображення з ґратами із золотим покриттям MKII, джерелом середньої інфрачервоної області спектра як джерело збудження і детектором DTGS. Спектри отримували в 32 скануваннях з розрізненням 4 cm^{-1} . Для здійснення аналізу підготовки зразків не був потрібен.

f) Рентгенівський дифракційний аналіз одиничних кристалів (SCXRD)

Кристали, що вимірюються, вибирали з використанням цейсівського стереомікроскопа в поляризованому світлі і готували в інертних умовах, навантаженими в перфторполієфір, як в захисне масло, для маніпуляцій. Визначення структури кристалів здійснювали з допомогою дифрактометра Bruker-Nonius, обладнаного двомірним детектором APPEX 2 4K CCD анодом, що обертається, з $\text{MoK}\alpha$ випромінюванням, дзеркалами Montel як монохроматора і низькотемпературним пристроєм Kryoflex ($T=100\text{ K}$). Омега- і фі-сканограми збору даних. Використані програми: збір даних Apex2 V. 1.0-22 (Bruker-Nonius 2004), попередня обробка даних Saint+Version 6.22 (Bruker-Nonius) і поправка на поглинання SADABS V. 2.10 (2003).
45 Рішення про структуру кристалів досягалося з використанням прямих методів, як в SHELXTL Version 6.10 (Sheldrick, Universität Göttingen (Німеччина), 2000), і візуалізувалося з використанням програми XP. Атоми, яких бракувало, згодом локалізували за допомогою диференціального синтезу Фур'є і додавали до переліку атомів. Уточнення методом найменших квадратів на F_o^2 з використанням всієї вимірної інтенсивності здійснювали за допомогою програми SHELXTL Version 6.10 (Sheldrick, Universität Göttingen (Німеччина), 2000). Всі атоми, що не є воднем, були уточнені, включаючи параметри анізотропної перестановки.

Вихідний синтез сполуки P027

Гідрохлорид 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну отримували, слідує наступним протоколом:

55 1) 50,8 літри 6н. розчину хлористоводневої кислоти/пропан-2-олу додавали до розчину 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (85 кг) в етанолі (290 л) при $T>35^\circ\text{C}$. Потім 213 літрів метил-трет-бутилового ефіру додавали до суспензії. Суміш охолоджували пізніше до $0-5^\circ\text{C}$. Отриману тверду речовину виділяли центрифугуванням, з отриманням 90 кг сполуки P027.

2) 27 мл 6н. розчину хлористоводневої кислоти/пропан-2-олу додавали до розчину 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1Н-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (44,5 г) в етанолі (120 мл) при $T > 35^{\circ}\text{C}$. Потім суспензію охолоджували до $0-5^{\circ}\text{C}$. Отриману тверду речовину виділяли фільтруванням, з отриманням 47 г сполуки P027.

5 Приклад 1

Отримання і визначення характеристик кристалічної форми фази I гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1Н-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну

Приклад 1.1: Випарювання розчинника з двома швидкостями при кімнатній температурі

10 Від 10 до 20 мг сполуки P027 розчиняли в мінімальній кількості відповідних розчинників при кімнатній температурі (КТ), 60°C і 80°C . Отримані розчини залишали швидко випарюватися у відкритих флаконах або повільно, в закритих пробірках, проштрикнутих голкою, при кімнатній температурі (див. таблиці 9 і 10). Вказані розчини, які не до кінця випарилися через 3 місяці, залишали випарюватися при кімнатній температурі у відкритих флаконах. Отримані тверді зразки аналізували за допомогою ПРД. Зразки продемонстрували дифрактограму, що відповідає стандартній ПРД фази I.

Таблиця 9

Швидке випарювання розчинника при кімнатній температурі

Розчинник	Об'єм (мл)	Температура розчинення
ACE	2,5	КТ
ACN	0,8	60°C
BUL	3,2	60°C
CDM	8,0	80°C
CLF	0,2	КТ
DCE	0,6	КТ
DCM	0,2	КТ
DIX	7,0	80°C
DMF	0,2	КТ
EOH	0,6	КТ
H2O	0,2	КТ
IPH	2,5	60°C
MEC	3,5	60°C
MOH	0,2	КТ
NBL	1,4	60°C
NIM	0,4	КТ
PYR	0,4	КТ

Таблиця 10

Повільне випарювання розчинника при кімнатній температурі

Розчинник	Об'єм (мл)	Температура розчинення
ACE	2,5	КТ
ACN	0,8	60°C
CDM	8,0	80°C
CLF	0,2	КТ
DCE	0,6	КТ
DCM	0,2	КТ
DMF	0,2	КТ
EOH	0,6	КТ
H2O	0,2	КТ
IPH	2,5	60°C
MEC	3,5	60°C
NIM	0,4	КТ
PYR	0,4	КТ

Приклад 1.2: Випарювання розчинника при різних температурах

Від 10 до 20 мг сполуки P027 розчиняли в мінімальній кількості відповідних розчинників при кімнатній температурі (кт), 60°C або 80°C. Отримані розчини залишали випарюватися у відкритих флаконах при трьох різних температурах: 60°C, 4°C і -21°C (див. таблиці 11, 12 і 13). Вказані розчини, які не до кінця випарилися через 3 місяці, залишали випарюватися при кімнатній температурі у відкритих флаконах. Отримані тверді зразки аналізували за допомогою ПРД. Зразки продемонстрували дифрактограму, що відповідає стандартній дифрактограмі ПРД фази I. На фіг. 14 проілюстрована дифрактограма ПРД форми фази I, отриманої випарюванням розчину н-бутанолу при -21°C, згідно з даним протоколом.

Таблиця 11

Випарювання розчинника при 60°C

Розчинник	Об'єм (мл)	Температура розчинення
ACE	2,5	кт
ACN	0,8	60°C
BUL	3,2	60°C
CDM	8,0	80°C
CLF	0,2	кт
DCE	0,6	кт
DCM	0,2	кт
DIX	7,0	80°C
DMA	0,4	кт
DMF	0,2	кт
DMS	0,2	кт
EOH	0,6	кт
H ₂ O	0,2	кт
IPH	2,5	60°C
MEC	3,5	60°C
MOH	0,2	кт
NBL	1,4	60°C
NIM	0,4	кт
POA	6,0	80°C
PYR	0,4	кт

Таблиця 12

Випарювання розчинника при 4°C

Розчинник	Об'єм (мл)	Температура розчинення
ACE	2,5	кт
ACN	0,8	60°C
CLF	0,2	кт
DCE	0,6	кт
DCM	0,2	кт
DIX ¹	7,0	80°C
DMF ¹	0,2	кт
EOH	0,6	кт
IPH	2,5	60°C
MEC	3,5	60°C
MOH	0,2	кт
NBL ¹	1,4	60°C
NIM	0,4	кт
POA ¹	6,0	80°C
PYR	0,4	кт

¹ Розчин залишали випарюватися у відкритому флаконі при кімнатній температурі

Таблиця 13

Випарювання розчинника при -21°C

Розчинник	Об'єм (мл)	Температура розчинення
ACE	2,5	кт
CAN	0,8	60°C
BUL	3,2	60°C
CLF	0,2	кт
DCE	0,6	кт
DCM	0,2	кт
DMF	0,2	кт
EOH ¹	0,6	кт
IPH	2,5	60°C
MEC ¹	3,5	60°C
MOH	0,2	кт
NBL	1,4	60°C
NIM	0,4	кт
PYR ¹	0,4	кт

¹ Розчин залишали випарюватися у відкритому флаконі при кімнатній температурі

Приклад 1.3: Кристалізація з гарячих насичених розчинів

Від 10 до 30 мг сполуки P027 розчиняли в мінімальній кількості відповідного розчинника при високій температурі для отримання насичених розчинів. Потім розчини охолоджували двома різними способами:

1) Повільне охолодження при кімнатній температурі (повільна кристалізація) [див. таблицю 14].

2) Швидке охолодження зануренням в крижану баню (швидка кристалізація) [див. таблицю 15].

Після охолодження до кімнатної температури отримані тверді речовини відділяли фільтруванням або центрифугуванням. Якщо тверді речовини не утворювалися, розчин витримували при 4°C декілька днів на першій стадії. Всі тверді речовини, які утворювалися на вказаній стадії, виділяли з розчину. Якщо тверді речовини не утворювалися під час першої стадії, розчин витримували при -21°C ще декілька днів. Всі тверді речовини, які утворювалися на вказаній другій стадії, виділяли з розчину. Розчини, які не кристалізувались під час другої стадії, залишали випарюватися досуха при кімнатній температурі. Тверду речовину відфільтровували в декількох експериментах, коли кристалізація спостерігалася до повного випарювання.

Отримані тверді зразки аналізували за допомогою ПРД. Зразки показали дифрактограму, що відповідає стандартній дифрактограмі ПРД фази I. На фіг. 15 проілюстрована дифрактограма форми фази I, отриманої повільною кристалізацією гарячого насиченого розчину P027 в метилетилкетоні.

Таблиця 14

Повільна кристалізація з гарячих насичених розчинів

Розчинник	Об'єм (мл)	Температура розчинення	Умови розчинення
ACE	3,7	56°C	при -21°C
ACN	0,6	80°C	при кт
BUL	0,4	98°C	при кт
CLF	0,2	кт	Випарювання
DCE	0,4	80°C	при кт
DCM	0,4	40°C	Випарювання
DIX	1,0	101°C	при кт
DMA	0,2	100°C	при -21°C

Розчинник	Об'єм (мл)	Температура розчинення	Умови розчинення
DMF	0,2	100°C	Випарювання
EOH	0,4	78°C	при кт
H ₂ O	0,2	100°C	Випарювання
IPH	0,6	80°C	при кт
MEC	2,7	80°C	при 4°C
MOH	0,2	56°C	при -21°C
NBL	0,4	118°C	при кт
NIM	0,4	101°C	при -21°C
PYR	0,2	кт	Випарювання

Таблиця 15

Швидка кристалізація з гарячих насичених розчинів

Розчинник	Об'єм (мл)	Температура розчинення	Умови розчинення
ACE	4,0	56°C	Негайно
ACN	0,6	80°C	при -21°C
BUL	0,4	98°C	Негайно
CLF	0,2	кт	Випарювання
DCE	0,4	80°C	при -21°C
DCM	0,4	40°C	при -21°C
DIX	1,0	101°C	Негайно
DMA	0,2	100°C	Випарювання
DMF	0,2	100°C	Випарювання
EOH	0,4	78°C	при -21°C
H ₂ O	0,2	кт	Випарювання
IPH	0,6	80°C	при -21°C
MEC	2,7	80°C	при -21°C
MOH	0,2	56°C	при -21°C
NBL	0,4	118°C	Негайно
NIM	0,4	101°C	Негайно
PYR	0,2	кт	Негайно

Приклад 1.4: Дрібномасштабна кристалізація за допомогою додавання антирозчинника

5 Від 10 до 20 мг сполуки P027 розчиняли в мінімальній кількості відповідного розчинювального агента при високій температурі або при кімнатній температурі. Діізопропіловий ефір (DIE) або н-гептан (HEP) використовували як антирозчинники. Слідували наступним протоколам:

10 1) Антирозчинник додавали по краплях до розчину P027 при інтенсивному перемішуванні при кімнатній температурі або при високій температурі (див. таблиці 16 і 17).

2) Розчин P027 додавали по краплях до 4 мл антирозчинника при інтенсивному перемішуванні при кімнатній температурі або при високій температурі (див. таблиці 18 і 19).

15 Отримані після змішування розчинювального агента і антирозчинника тверді речовини відділяли фільтруванням або центрифугуванням. Якщо тверді речовини не утворювалися, розчин витримували при 4°C декілька днів на першій стадії. Всі тверді речовини, які утворювалися на вказаній стадії, виділяли з розчину. Якщо тверді речовини не утворювалися під час першої стадії, розчин витримували при -21°C ще декілька днів. Всі тверді речовини, які утворювалися на вказаній другій стадії, виділяли з розчину. Розчини, які не кристалізувались під час другої стадії, залишали випарюватися досуха при кімнатній температурі. Тверду речовину відфільтровували в декількох експериментах, коли кристалізація спостерігалася до повного випарювання.

25 Отримані тверді зразки аналізували за допомогою ПРД. Зразки показали дифрактограму, що відповідає стандартній дифрактограмі ПРД фази I. На фіг. 16 проілюстрована дифрактограма ПРД форми фази I, отриманої кристалізацією додаванням розчину P027 в метанолі до розчину н-гептану.

Таблиця 16

Кристалізація додаванням антирозчинника до розчину P027 при кімнатній температурі

Розчиняючий агент	Антирозчинник	Умови кристалізації
ACE	DIE	при -21°C
	HEP	Випарювання
ACN	DIE	Негайно
	HEP ¹	при 4°C
BUL	DIE ¹	Негайно
	HEP ¹	Негайно
CLF	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
DCE	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
DCM	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
DIX	DIE ¹	Негайно
	HEP	Негайно
DMA	DIE	Негайно
	HEP ¹	Випарювання
EOH	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
IPH	DIE	при 4°C
	HEP	при 4°C
MEC	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
MOH	DIE	Негайно
	HEP ¹	Негайно
NBL	DIE	Негайно
	HEP ¹	Негайно
NIM	DIE	Негайно
	HEP	Випарювання
PYR	DIE	Негайно
	HEP	Негайно

¹ Розчинник і антирозчинник не змішувалися

Таблиця 17

Кристалізація додаванням антирозчинника до розчину P027 при високій температурі

Розчиняючий агент	T (°C)	Антирозчинник	Умови кристалізації
ACN	65	DIE	Негайно
	80	HEP	при -21°C
BUL	65	DIE	Негайно
	90	HEP	Негайно
CLF	60	DIE	Негайно
	60	HEP	Негайно
DCE	65	DIE	Негайно
	80	HEP	Негайно
DCM	40	DIE	Негайно
	40	HEP	Негайно
DIX	65	DIE	Негайно
	90	HEP	при -21°C
DMA	65	DIE	Негайно
	90	HEP	Випарювання

Розчиняючий агент	T (°C)	Антирозчинник	Умови кристалізації
ЕОН	65	DIE	Негайно
	75	HEP	Негайно
IPH	65	DIE	при -21°C
	80	HEP	при -21°C
MEC	65	DIE	Негайно
	80	HEP	Негайно
МОН	65	DIE	Негайно
	65	HEP	Негайно
NBL	65	DIE	Негайно
	90	HEP	Негайно
NIM	65	DIE	Негайно
	90	HEP	Випарювання

Таблиця 18

Кристалізація додаванням розчину P027 до антирозчинника при кімнатній температурі

Розчиняючий агент	Антирозчинник	Умови кристалізації
ACE	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
ACN	DIE	Негайно
	HEP ¹	Негайно
BUL	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
CLF	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
DCE	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
DCM	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
DIX	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
DMA	DIE	Негайно
	HEP ¹	Негайно
ЕОН	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
IPH	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
MEC	DIE	Негайно
	HEP	Негайно
МОН	DIE	Негайно
	HEP ¹	Випарювання
NBL	DIE	Негайно
	HEP ¹	Негайно
NIM	DIE	Негайно
	HEP ¹	Випарювання

¹ Розчинник і антирозчинник були незмішуваними

Таблиця 19

Кристалізація додаванням розчину P027 до антирозчинника при високій температурі

Розчиняючий агент	T (°C)	Антирозчинник	Умови кристалізації
ACE	55	DIE	Негайно
	55	HEP	Негайно
ACN	65	DIE	Негайно
	80	HEP ¹	при 4°C
BUL	65	DIE	при 4°C
	90	HEP	Негайно
CLF	60	DIE	Негайно
	60	HEP	Негайно
DCE	65	DIE	Негайно
	80	HEP	Негайно
DCM	40	DIE	Негайно
	40	HEP	Негайно
DMA	65	DIE	Негайно
	90	HEP	Негайно
EOH	65	DIE	Негайно
	75	HEP	Негайно
IPH	65	DIE	при 4 °C
	80	HEP	Негайно
MEC	65	DIE	Негайно
	80	HEP	Негайно
MOH	65	DIE	Негайно
	65	HEP ¹	Випарювання
NBL	65	DIE	при 4 °C
	90	HEP	Негайно
NIM	65	DIE	Негайно
	90	HEP ¹	Випарювання

¹ Розчинник і антирозчинник були незмішуваними

Приклад 1.5: Крупномасштабна кристалізація за допомогою додавання антирозчинника
 133 літри метил-трет-бутилового ефіру додавали до розчину сполуки P027 (45 кг) в етанолі
 5 (265 л) при T>35°C. Потім суспензію охолоджували до 0-5°C. Отриману тверду речовину
 виділяли центрифугуванням, з отриманням 40,2 кг гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-
 1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну.

Приклад 1.6: Кристалізація дифузії антирозчинника

Від 10 до 50 мг сполуки P027 розчиняли в мінімальній кількості відповідних розчинників при
 10 високій температурі або при кімнатній температурі. Використовували різні розчинювальні
 агенти. Слідували наступним протоколам:

1) Дифузія рідина-рідина. Антирозчинник обережно додавали на розчин P027 з утворенням
 двох окремих фаз. Тверда речовина кристалізувалась завдяки дифузії фаз (див. таблицю 20).

2) Дифузія газ-рідина. Перший контейнер з розчином P027 вставляли у другий, більшого
 15 розміру, приймальний контейнер, що містив антирозчинник. Дифузія газу антирозчинника над
 розчином P027 ініціювала кристалізацію фази I (див. таблицю 21).

Отримані тверді зразки аналізували за допомогою ПРД. Зразки показали дифрактограму, що
 відповідає стандартній дифрактограмі ПРД фази I. На фіг. 17 проілюстрована дифрактограма
 20 ПРД форми фази I, отриманої кристалізацією дифузії рідина-рідина ізопропілового ефіру в
 розчин P027 в нітродметані.

Таблиця 20

Кристалізація дифузією рідина-рідина

Розчиняючий агент	Об'єм розчинника (мл) ¹	Антирозчинник	Умови кристалізації
ACN	0,8	DIE	Кристалізація
		HEP	Кристалізація
CLF	1	DIE	Кристалізація
		HEP	Кристалізація
DCE	1,2	DIE	Кристалізація
		HEP	Кристалізація
DCM	1	DIE	Кристалізація
		HEP	Кристалізація
EOH	1,2	DIE	Кристалізація
		HEP	Кристалізація
IPH	2,5	DIE	Випарювання
		HEP	Кристалізація
MOH	1	DIE	Випарювання
		HEP	Випарювання
NIM	1	DIE	Випарювання
		HEP	Випарювання
PYR	1	DIE	Випарювання
		HEP	Кристалізація

¹ Додавали рівні кількості розчиняючого агента і антирозчинника

Таблиця 21

Кристалізація дифузією газ-рідина

Розчиняючий агент	Антирозчинник	Умови кристалізації
ACN	DIE	Випарювання
	HEP	Кристалізація
CLF	DIE	Кристалізація
	HEP	Кристалізація
DCE	DIE	Кристалізація
	HEP	Кристалізація
DCM	DIE	Кристалізація
	HEP	Кристалізація
DMF	DIE	Кристалізація
	HEP	Кристалізація
EOH	DIE	Кристалізація
	HEP	Кристалізація
MOH	DIE	Кристалізація
	HEP	Кристалізація
NIM	DIE	Випарювання
	HEP	Випарювання
PYR	DIE	Кристалізація
	HEP	Кристалізація

Приклад 1.7: Кристалізація з сумішшю води і розчинника

5 Від 10 до 20 мг сполуки P027 розчиняли в мінімальній кількості відповідного розчинника, насиченого водою. Розчинники змішували в різних співвідношеннях з водою, у відповідності з їх здатністю до змішування (див. таблицю 22).

10 Розчини залишали кристалізуватися при кімнатній температурі в закритій пробірці на два тижні. Якщо тверді речовини не утворювалися, розчин витримували при 4°C декілька днів. Всі тверді речовини, які утворювалися на вказаній стадії, виділяли з розчину. Якщо тверді речовини

не утворювалися під час першої стадії, розчин залишали випарюватися досуха при кімнатній температурі.

Отримані тверді зразки аналізували за допомогою ПРД. Зразки показали дифрактограму, що відповідає стандартній дифрактограмі ПРД фази I.

5

Таблиця 22

Кристалізація із сумішей води і розчинника

Розчинник	Об'єм (мл)	Температура розчинення (°C)	Насиченість водою	Спостереження
ACN	0,2	60	50 %	Випарювання
	0,2	60	75 %	Випарювання
CLF	0,9	60	0,2 %	Випарювання
DCE	0,4	70	0,15 %	Випарювання
DCM	0,4	40	0,15 %	Випарювання
DIX	0,2	60	50 %	Випарювання
	0,2	60	75 %	Випарювання
IPH	0,2	60	25 %	Випарювання
	0,2	60	50 %	Випарювання
MEC	0,2	60	10 %	Випарювання
MOH	0,2	60	25 %	Випарювання
NBL	0,2	60	15 %	Кристалізація

Приклад 1.8: Розмелювання

Приблизно 40 мг фази I P027 вміщували в контейнер кульового млина разом з каталітичними кількостями відповідного розчинника (три краплі). Фазу I P027 і розчинник розмелювали з максимальною частотою 30 сек⁻¹ протягом 30 хвилин (див. таблицю 23).

10

Отримані тверді зразки аналізували за допомогою ПРД. Зразки показали дифрактограму, що відповідає стандартній дифрактограмі ПРД фази I, що показує, що фаза I P027 є стабільною після розмелювання. На фіг. 18 проілюстрована дифрактограма форми фази I, отриманої розмелюванням P027 з дихлорметаном.

15

Таблиця 23

Розчинники, використані в дослідженнях з розмелюванням

ACE	DCE	EOH	NIM
ACN	DCM	IPH	POA
BUL	DMA	MEC	PYR
CDM	DMF	MOH	THF
CLF	DMS	NBL	

Приклад 1.9: Тиск

Таблетки фази I P027 отримували на гідравлічному пресі при трьох різних значеннях тиску (5, 7,5 і 10 тонн) протягом різних періодів часу (5, 30 і 90 хвилин) [див. таблицю 24].

20

Отримані тверді зразки аналізували за допомогою ПРД. Зразки показали дифрактограму, що відповідає стандартній дифрактограмі ПРД фази I, що показує, що фаза I P027 є стабільною під тиском. На фіг. 19 проілюстрована дифрактограма форми фази I, отриманої додаванням тиску 30 тонн до P027 протягом 90 хвилин.

Таблиця 24

Параметри тиску

Тиск (тонни)	Час (хв.)
5	5
5	30
5	90
7,5	5

Тиск (тонни)	Час (хв.)
7,5	30
7,5	90
10	5
10	30
10	90

Приклад 1.10: Отримання суспензій

Від 30 до 400 мг сполуки P027 перемішували в 4 мл відповідного розчинника протягом i) 48 годин при кімнатній температурі або (ii) 24 годин при 80°C (див. таблицю 25).

Всі суспензії фільтрували. Отримані тверді зразки аналізували за допомогою ПРД. Зразки показали дифрактограму, що відповідає стандартній дифрактограмі ПРД фази I.

Таблиця 25

Суспензії

Розчинник	T (°C)
DIE	КТ
	65
HEP	КТ
	80
TCE	КТ
	70

Характеризація кристалічної форми фази I гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну

Форма фази I P027 показує дифрактограму ПРД, що має характерні піки в області значень кута відображення 2θ приблизно 5,9, 8,1, 11,3, 11,7, 14,2, 15,1, 15,8, 16,3, 16,8, 17,8, 18,1, 18,6, 19,8, 20,9, 21,9, 22,8, 23,0, 23,2, 23,6, 23,9, 24,3, 25,0, 25,1, 28,0, 28,3, 28,6, 29,0, 29,2, 30,7 і 30,9, отриманими з використанням мідного джерела випромінювання ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha 1}$ 1,54060 Å).

Відмінності в значеннях інтенсивності піків дифрактограми ПРД можна було спостерігати в залежності від методики кристалізації або використовуваного розчинника для кристалізації (див. фіг. 5). Виражені відмінності в значеннях інтенсивності піків могли мати місце внаслідок переважних орієнтацій, текстурних ефектів кристалів, і вони не є показником присутності різних кристалічних фаз. Неідеальні кристалічні фази визначаються розташуванням піків, а не значеннями інтенсивності піків. Відмінності в значеннях інтенсивності піків могли мати місце внаслідок різних конфігурацій вимірювальних пристроїв (трансмісія або відображення) або текстурних ефектів, пов'язаних з переважними орієнтаціями кристалів.

Для того, щоб перевірити, чи мали місце відмінності в значеннях інтенсивності піків внаслідок текстурних ефектів, деякі вибрані зразки обережно розмелювали в агатовій ступці і вимірювали. Після гомогенізації зразків текстурні ефекти ставали менш вираженими або зникали (див. фіг. 6).

Крім того, декілька зразків фази I аналізували за допомогою ^1H ЯМР, з метою перевірити стабільність солі. Хімічні зсуви і інтеграції сигналів ^1H ЯМР співпадали для всіх зразків, і ознак втрати HCl або розкладання зразків не спостерігалось (див. фіг. 7).

Аналіз ДСК зразків фази I здійснювали при швидкості нагрівання 10°C/хв. Аналіз представив гострий ендотермічний пік, який не повертався до базової лінії, з початком на 194°C і ентальпією 103 Дж/г, що відповідає плавленню з подальшим розкладанням продукту (див. фіг. 3). У додаткових аналізах ДСК того ж зразка, що здійснювалися при швидкості нагрівання 5°C/хв. і 20°C/хв., спостерігали, що температура початку ендотермічного піку не змінюється в залежності від швидкості нагрівання (див. фіг. 8 і 9).

У ТГА зразка фази I спостерігалася втрата маси внаслідок розкладання зразка при температурах вище за 195°C (див. фіг. 3). Втрата маси не спостерігалася при температурах нижче за 195°C, що вказує на відсутність розчинника. Температура початку втрати маси при ТГА співпадала з температурою плавлення, підтверджуючи, що зразок розкладається при плавленні.

У спектрі ІФ-ПФ фази І Р027 присутні інтенсивні піки приблизно на 2965, 2609, 1632, 1600, 1559, 1508, 1490, 1439, 1376, 1301, 1257, 1242, 1169, 1129, 1103, 1042, 1010, 932, 914, 862, 828 і 753 cm^{-1} (див. фіг. 4).

Структурне визначення кристалічної форми фази І гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1Н-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну за допомогою рентгенівського дифракційного аналізу одиничних кристалів

Ідентичність і структуру кристалів фази І Р027 досліджували з використанням рентгенівського дифракційного аналізу одиничних кристалів. Прийнятні кристали отримували повільною дифузією н-гептану в концентрований розчин продукту в ацетоні. Оскільки відібрані кристали в більшості своїй були здвоєні, малий фрагмент пластини (0,30×0,30×0,07 mm^3) відділяли мікроскальпелем і константи комірки і результати, отримані рентгенівським структурним дифракційним аналізом одиничних кристалів. В таблиці 27 наведені вибрані відстані і кути між зв'язками фази І для рентгенівського визначення структури, що здійснювалося при 100 К.

Таблиця 26

Рентгенівський структурний дифракційний аналіз одиничних кристалів фази І Умови вимірювання, константи комірки і результати

Параметр	Величина
Емпірична формула	C20 H24 C11 N3 O2
Маса формули	373,87 мас. од.
Температура	100(2) К
Довжина хвилі	0,71073 Å
Кристалічна система	Моноклинна
Просторова група	C2/c
Вимірювання елементарної комірки	a=29,367(3) Å, $\alpha=90^\circ$ b=11,6704(11) Å, $\beta=91,284(2)$ c=11,0(10) Å, $\gamma=90^\circ$
Об'єм	3784,0(6) Å ³
Z	8
Густина (розрахована)	1,313 mg/m^3
Коефіцієнт поглинання	0,221 mm^{-1}
F(000)	1584
Розмір кристалу	0,40×0,40×0,10 mm^3
Тета-межі для збирання даних	От 2,64 до 38,06°
Межі індексів	-50≤h≤50, -20≤k≤18, -17≤l≤19
Зібрані відображення	42960
Незалежні відображення	10292 [R(int)=0,0414]
Завершеність до тета=38,06°	99,5 %
Корекція поглинання	SADABS (Bruker-Nonius)
Макс. і мін. трансмісія	0,9782 і 0,9167
Метод уточнення	Найменші квадрати повної матриці на F ²
Дані/обмеження/параметр	10292/0/237
Точність наближення на F ²	1,043
Кінцеві індекси R [$l > 2 \sigma(l)$]	R1=0,0540, wR2=0,1409
Індекси R (всі дані)	R1=0,0733, wR2=0,1586
Найбільший диф. пік і поглиблення	2,152 і -1,013 е. Å ⁻³

Довжини [Å] і кути [°] зв'язків фази І

Таблиця 27

Довжини [Å] і кути [°] зв'язків фази I

O(1)-C(1)	1.3601(12)	N(3)-C(16)	1.4995(13)	C(8)-C(9)	1.4141(18)
O(1)-C(15)	1.4357(13)	N(3)-C(20)	1.5028(13)	C(9)-C(10)	1.3770(16)
N(1)-C(3)	1.3545(14)	N(3)-C(17)	1.5055(13)	C(10)-C(11)	1.4211(14)
N(1)-N(2)	1.3774(12)	C(3)-C(14)	1.4887(15)	C(11)-C(12)	1.4225(14)
N(1)-C(4)	1.4271(13)	C(4)-C(5)	1.3749(14)	C(12)-C(13)	1.3755(14)
C(1)-N(2)	1.3290(13)	C(4)-C(13)	1.4156(15)	C(15)-C(16)	1.5063(14)
C(1)-C(2)	1.4056(14)	C(5)-C(6)	1.4192(14)	C(17)-C(18)	1.5157(15)
O(2)-C(18)	1.4184(15)	C(6)-C(7)	1.4228(15)	C(19)-C(20)	1.5127(15)
O(2)-C(19)	1.4339(16)	C(6)-C(11)	1.4277(14)		
C(2)-C(3)	1.3802(14)	C(7)-C(8)	1.3749(16)		

C(1)-O(1)-C(15)	114.73(8)	C(5)-C(6)-C(7)	121.81(9)
C(3)-N(1)-N(2)	112.83(8)	C(5)-C(6)-C(11)	118.87(9)
C(3)-N(1)-C(4)	126.90(9)	C(7)-C(6)-C(11)	119.32(9)
N(2)-N(1)-C(4)	120.27(8)	C(8)-C(7)-C(6)	120.56(11)
N(2)-C(1)-O(1)	122.26(9)	C(7)-C(8)-C(9)	120.09(11)
N(2)-C(1)-C(2)	113.61(8)	C(10)-C(9)-C(8)	120.77(10)
O(1)-C(1)-C(2)	124.13(9)	C(9)-C(10)-C(11)	120.51(10)
C(1)-N(2)-N(1)	102.71(8)	C(10)-C(11)-C(12)	122.21(9)
C(18)-O(2)-C(19)	109.40(9)	C(10)-C(11)-C(6)	118.74(9)
C(3)-C(2)-C(1)	104.03(9)	C(12)-C(11)-C(6)	119.05(9)
C(16)-N(3)-C(20)	113.52(8)	C(13)-C(12)-C(11)	121.07(9)
C(16)-N(3)-C(17)	109.85(8)	C(12)-C(13)-C(4)	119.39(9)
C(20)-N(3)-C(17)	108.42(8)	O(1)-C(15)-C(16)	109.35(8)
N(1)-C(3)-C(2)	106.81(9)	N(3)-C(16)-C(15)	113.87(8)
N(1)-C(3)-C(14)	122.28(9)	N(3)-C(17)-C(18)	109.94(9)
C(2)-C(3)-C(14)	130.90(10)	O(2)-C(18)-C(17)	111.58(9)
C(5)-C(4)-C(13)	121.24(9)	O(2)-C(19)-C(20)	111.61(10)
C(5)-C(4)-N(1)	119.67(9)	N(3)-C(20)-C(19)	109.54(9)
C(13)-C(4)-N(1)	119.09(9)		
C(4)-C(5)-C(6)	120.37(9)		

5 Форма фази I кристалізується в центросиметричному просторі C2/c з однією катіонною молекулою і двома незалежними напіваніонами хлору в елементарній комірці (див. фіг. 10). Кожна катіонна молекула ділить два аніони хлору з сусідніми катіонними молекулами. Один із спільних атомів хлору зв'язаний з позитивно зарядженими N-H-групами двох сусідніх катіонних молекул, утворюючи два водневі зв'язки (Cl1... N3-дистанція: 3,13 Å) [див. фіг. 10 і 11]. Другий

спільний атом хлору розташовується в міжмолекулярному просторі, забезпечуючи тільки слабкі взаємодії з навколишніми молекулами (найкоротшою дистанцією є дистанція C12...C17: 3,56 Å).

Порошкова дифрактограма, модульована з даних по одиничних кристалах, показує хорошу відповідність експериментально виміряній стандартній порошковій дифрактограмі фази I. Суміщення підтверджує чистоту фази. Невеликі варіації в позиціях піків відбуваються внаслідок різниці температур, при яких вимірювалися порошкові, порівнювані дифрактограми (модульовані при -173°C і експериментально виміряні при кімнатній температурі). На фіг. 12 і 13 показана модульована порошкова дифрактограма фази I і її порівняння з експериментально виміряною дифрактограмою, відповідно.

Приклад 2

Отримання і визначення характеристик кристалічної форми фази II гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну

При первинному скринінгу суміш фази I і фази II отримували випарюванням розчинника в декількох розчинниках (метанолі, воді, суміші діізопропілового ефіру і води, суміші нітродметану, діоксану і води, і суміші гептану і води). Вказану нову фазу II можна відтворити в чистому вигляді в ході скринінгу, здійснюваного з використанням полімерів шляхом випарювання розчину P027 у воді і в присутності каталітичних кількостей полі(вінілового спирту).

Кристалізація форми фази II випарюванням розчинника при кімнатній температурі: Зразок гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (20-25 мг) розчиняли в мінімальній кількості води (0,7 мл) при кімнатній температурі і додавали невелику кількість полі(вінілового спирту) (2-3 мг) у відповідний розчин. Отриманий розчин або суспензії залишали випарюватися на два тижні у відкритих флаконах при кімнатній температурі.

Порівняння дифрактограми ПРД фази I і фази II показане на фіг. 23. Можна бачити, що фаза II, отримана з використанням полі(вінілового спирту), є чистою, і на дифрактограмі не виявляються піки фази I.

Стандартна дифрактограма ПРД для фази II показана на фіг. 24.

Визначення характеристик за допомогою ¹H ЯМР, ДСК і ТГА показане на фіг. 25 і 26.

Спектр ¹H ЯМР, отриманий з суміші фаз I і II, є ідентичним спектру, отриманому для фази I, вказуючи на те, що фаза II не є продуктом розкладання. Спектри, отримані для фази I і фази II, порівнюються на фіг. 25. Різниці в зсувах релевантних атомів водню не спостерігається.

Аналіз ДСК зразків фази II, здійснений при швидкості нагрівання 10°C/хв., показав слабкий широкий екзотермічний пік, з початком при 145°C і ентальпією 4 Дж/г, і гострий ендотермічний пік, з початком при 194°C і ентальпією 92 Дж/г, що відповідає плавленню з подальшим розкладанням продукту (див. фіг. 26). Малий екзотермічний пік при 145°C передбачає, що фаза II повинна бути метастабільною фазою, монотропічно спорідненою фазі I. Таким чином, ДСК дійсно показує перехід тверда речовина-тверда речовина, фази II в фазу I, з подальшим злиттям фази I.

В аналізі ТГ зразка фази II (фіг. 26) спостерігалася втрата маси внаслідок розкладання зразка при температурах вище за 195°C. Температура початку втрати маси при ТГА співпадає з температурою плавлення, підтверджуючи, що зразок розкладається при плавленні. Втрати маси не спостерігалася при температурах нижче за 180°C, що вказує на відсутність розчинника. ТГ аналіз твердої речовини, що містить фазу II, є ідентичним аналізу, отриманому для фази I.

Приклад 3

Отримання і визначення характеристик кристалічної форми фази III гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну

Форму фази III отримували за допомогою полімер-індукованої кристалізації. Вказану тверду речовину отримували в чотирьох експериментах, завжди в присутності полі(етилєнглїколю). У трьох разях його отримували випарюванням води або ацетону, і в одному випадку його отримували додаванням діізопропілового ефіру як антирозчинника до розчину у воді.

Кристалізація форми фази III випарюванням розчинника при кімнатній температурі: Зразок гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (20-25 мг) розчиняли в мінімальній кількості води (0,7 мл) або ацетону (5,7 мл) при кімнатній температурі і додавали невелику кількість полі(етилєнглїколю) (2-3 мг) у відповідний розчин. Отриманий розчин або суспензії залишали випарюватися на два тижні у відкритих флаконах при кімнатній температурі.

Кристалізація форми фази III додаванням антирозчинника: Зразок гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну (20-25 мг) разом з полі(етилєнглїколем) (3-4 мг) розчиняли в мінімальній кількості води при кімнатній температурі і додавали діізопропіловий ефір (10 мл) при інтенсивному перемішуванні. Кінцеву суспензію залишали випарюватися.

Визначення характеристик фази III здійснювали за допомогою ^1H ЯМР, ДСК і ТГА. Репрезентативна дифрактограма ПРД для фази III показана на фіг. 27. Шляхом порівняння дифрактограми фази III з дифрактограмою полі(етиленгліколю) можна чітко розрізнити два найсильніші характерні сигнали полімеру на $19,1^\circ$ і $23,2^\circ$ при 2θ (див. порівняння на фіг. 28). Пік на $19,1^\circ$ при 2θ можна спостерігати у вигляді слабкого сигналу, і широкий пік на $23,2^\circ$ при 2θ також можна спостерігати, злегка зсунутим до $23,6^\circ$ при 2θ на дифрактограмі фази III.

Визначення характеристик за допомогою ^1H ЯМР, ДСК і ТГА показане на фіг. 29 і 31.

На спектрі ^1H ЯМР фази III присутність характерних сигналів P027 вказує на те, що зразок не розклався. Крім цього, у всіх вимірних спектрах, спостерігався характерний пік, що відповідає полі(етиленгліколю), вказуючи на те, що фаза II завжди змішана з вказаним полімером. Спектр ^1H ЯМР полі(етиленгліколю) поданий на фіг. 30.

Аналіз ДСК зразків фази III (див. фіг. 31), здійснений при швидкості нагрівання $10^\circ\text{C}/\text{хв.}$, представляє перший гострий ендотермічний пік, з початком при 56°C і ентальпією 46 Дж/г , що відповідає плавленню полі(етиленгліколю). ДСК чистого полі(етиленгліколю) показана на фіг. 32. В межах від 150 до 175°C ДСК показує подвійний пік, перший ендотермічний, а потім екзотермічний, що відповідає, ймовірно, плавленню фази III, що перекривається з перекристалізацією в фазу I. І нарешті, можна спостерігати ендотермічний пік, з початком при 190°C і ентальпією 47 Дж/г , що відповідає плавленню з подальшим розкладанням фази I. Крім цього, аналізи ДСК того ж самого зразка, здійснені при швидкості нагрівання $20^\circ\text{C}/\text{хв.}$ (фіг. 33), і $30^\circ\text{C}/\text{хв.}$ (фіг. 34), показали, що температура початку ендотермічних піків не змінюється з швидкістю нагрівання. Це вказує на те, що ендотермічні піки відповідають температурам плавлення.

В аналізі ТГ фази III (фіг. 31) спостерігалася втрата маси в результаті розкладання зразка при температурах вище за 180°C . Втрати маси не спостерігалося при температурах нижче за 180°C , що вказує на відсутність розчинника. Температура початку втрати маси при ТГА співпадає з температурою плавлення, підтверджуючи, що зразок розкладається при плавленні.

Приклад 4

Отримання і визначення характеристик кристалічної форми фази IV гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну

Форму фази IV отримували тільки за допомогою полімер-індукованої кристалізації. Вказану фазу отримували в експериментах з використанням хлороформу як розчинника і діізопропілового ефіру як антирозчинника. Тверду речовину фази IV отримували з використанням наступних полімерів: полівінілпіролідону (PVP), полі(акрилової кислоти) (PAA), поліпропілену (PPL), полі(стирол-со-дивінілбензолу) (PSV), полі(тетрафторетилену) (PTF), полі(вінілового спирту) (PVH), поліакриламід (PAD) і полі(метилметакрилату) (PMM). Полімери PVP, PAA, PSV, PVH, PAD і PMM є аморфними, і полімери PPL і PTF є кристалічними. Тільки в зразку фази IV, отриманому з кристалічним PTF, можна було виявити слабкий пік полімерів в дифрактограмі ПРД.)

Кристалізація форми фази додаванням антирозчинника: Зразок гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну ($20\text{--}25 \text{ мг}$) разом з $3\text{--}4 \text{ мг}$ відповідного полімеру (полівінілпіролідону, полі(акрилової кислоти), поліпропілену, полі(стирол-со-дивінілбензолу), полі(тетрафторетилену), полі(вінілового спирту), поліакриламід, полі(метилметакрилату)) розчиняли в мінімальній кількості хлороформу при кімнатній температурі і додавали діізопропіловий ефір (2 мл) при інтенсивному перемішуванні. Кінцеву тверду речовину відділяли центрифугуванням.

Визначення характеристик фази IV здійснювали за допомогою ПРД, ^1H ЯМР, ДСК і ТГА.

Репрезентативна дифрактограма ПРД для фази IV показана на фіг. 35.

Визначення характеристик за допомогою ^1H ЯМР, ДСК і ТГА показане на фіг. 36 і 37.

На спектрі ^1H ЯМР фази IV (див. фіг. 36) присутність характерних сигналів P027 вказує на те, що зразок не розклався. Не було виявлено сигналів, що відповідають полімерам.

Аналіз ДСК фази IV (див. фіг. 37), здійснений при швидкості нагрівання $10^\circ\text{C}/\text{хв.}$, представляє широкий екзотермічний пік, з початком при 147°C і ентальпією 9 Дж/г , що відповідає, ймовірно, переходу тверда речовина-тверда фази IV в фазу I. І нарешті, можна спостерігати ендотермічний пік, з початком при 191°C і ентальпією 71 Дж/г , що відповідає плавленню з подальшим розкладанням фази I.

У аналізі ТГ фази IV (фіг. 37) можна спостерігати невелику втрату маси, що відповідає $1,4 \%$ зразка, при температурах від 120°C до 170°C . Розкладання зразка спостерігалося при температурах вище за 190°C . Втрата маси, ймовірно, відповідає невеликим кількостям води або дихлорметану, які втрачаються в процесі переходу. Температура початку більш високої втрати

маси при ТГА співпадає з температурою плавлення, підтверджуючи, що зразок розкладається при плавленні.

Приклад 5

Отримання і визначення характеристик сольвату гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну з діоксаном

Нову кристалічну сольватовану фазу, звану сольватом з діоксаном, отримували в експерименті розмелюванням з використанням крапель розчинника в діоксані або за допомогою кристалізації з гарячого насиченого розчину в діоксані. Сольват з діоксаном кристалізується в формі невеликих липких кристалітів. Репрезентативна дифрактограма ПРД для сольвату показана на фіг. 38. Визначення характеристик за допомогою ^1H ЯМР, ДСК, ТГА і ІФ-ПФ показане на фіг. 39-41.

Експеримент з розмелюванням: 50 мг сполуки разом з каталітичними кількостями діоксану (три краплі) розмелювали в кульовому млині при 30 сек^{-1} протягом 30 хвилин. Для експериментів з розмелюванням використовували кульовий млин Retsch MM400.

Кристалізація з гарячого насиченого розчину: 0,5 г гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну розчиняли в діоксані (80 мл) при 80°C . Отриманий розчин охолоджували до 40°C , і тверда речовина починала кристалізуватися. Отриману суспензію витримували при 40°C протягом 2 годин при обережному перемішуванні, охолоджували до кімнатної температури і витримували при вказаній температурі протягом 2 годин при обережному перемішуванні. Кінцеву тверду речовину відфільтровували.

Аналіз ДСК сольвату з діоксаном при швидкості нагрівання $10^\circ\text{C}/\text{хв}$. представляє два ендотермічних піки, що перекриваються, з початком при 124°C і 130°C , ймовірно, внаслідок втрати діоксану, і третій ендотермічний пік, з початком при 192°C і ентальпією 73 Дж/г , що відповідає плавленню з подальшим розкладанням продукту (фіг. 40).

У аналізі ТГ сольвату з діоксаном (фіг. 40) можна спостерігати втрату маси $14,6\%$ внаслідок втрати діоксану (теоретичний вміст діоксану для моносольвату з діоксаном становить 19%), при температурах від 100°C до 160°C . Розкладання зразка спостерігалось при температурах вище за 190°C . Температура початку втрати маси внаслідок розкладання при ТГА співпадає з ендотермічним піком при ДСК, підтверджуючи, що зразок розкладається при плавленні. У ^1H ЯМР спектрі можна спостерігати характерний сигнал діоксану, що підтверджує присутність вказаного розчинника (див. фіг. 39).

Спектр ІФ-ПФ, характерний для сольвату з діоксаном, поданий на фіг. 41 і представляє інтенсивні піки на $3138, 3055, 2959, 2857, 2660, 2572, 2540, 2444, 1633, 1600, 1556, 1509, 1488, 1446, 1372, 1304, 1289, 1255, 1168, 1118, 1099, 1083, 1039, 933, 872, 861, 819, 771$ і 748 см^{-1} .

Поступове збільшення кількості сольвату з діоксаном здійснювали, починаючи з 50, 100 і 500 мг сполуки. Отримані результати в кожному випадку зібрані в таблиці 28.

Таблиця 28

Поступове збільшення кількості сольвату з діоксаном

Запис	Кількість ¹	№ експерименту	Методика	Розчинник	Спостереження
1	50 мг	3	розмелювання	діоксан	сольват
2	100 мг	1	кристалізація з гарячого насиченого розчину	діоксан	сольват
3	500 мг	3	кристалізація з гарячого насиченого розчину	діоксан	сольват

¹ стосується вихідної сполуки P027

Тверді речовини, отримані при первинному скринінгу і при поступовому збільшенні кількості до 100 і 500 мг, давали одну і ту ж кристалічну фазу. При масштабі 50 мг тверду речовину отримували в експериментах розмелювання з використанням крапель розчинника, в діоксані. При масштабах 100 мг і 500 мг тверда речовина кристалізувалася під час охолодження до кімнатної температури гарячого насиченого розчину в діоксані.

Приклад 6

Отримання і визначення характеристик сольвату гідрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]окси]етил]морфоліну з хлороформом

Нову кристалічну сольватовану фазу, названу сольватом з хлороформом, отримували в ході полімер-індукованих кристалізацій. Сольват з хлороформом P027 отримували випарюванням хлороформу або кристалізацією гарячих насичених хлороформених розчинів з використанням наступних полімерів: полі(етилєнглїколю) (PGY), полівінілпіролідону (PVP), полі(акрилової кислоти) (PAA), нейлону 6/6 (NYL), поліпропілену (PPL), полі(тетрафторетилєну) (PTF), полі(вінілацетату) (PVA), полі(вінілового спирту) (PVH), поліакриламїду (PAD) і полісульфону (PLS). Полімери PGY, PPL і PTF є кристалічними, і інші - аморфними. У дифрактограмах ПРД сигналів кристалічних полімерів не спостерїгалося. Сольват з хлороформом в більшості випадків кристалїзується в формї великих кристалїв, якї, можливо, стабілізуються в присутності полімерів. Репрезентативна дифрактограма ПРД для сольвату показана на фіг. 42. Визначення характеристик за допомогою ДСК і ТГА показане на фіг. 43.

Кристалїзація сольвату з хлороформом випарюванням розчинника: Зразок гїдрохлориду 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталїніл)-1Н-піразол-3-їл]оксі]етил]морфолїну (20-25 мг) розчиняли в 0,6 мл хлороформу і додавали 3-4 мг відповідного полімеру (полї(етилєнглїколю), полївінілпіролідону, полі(акрилової кислоти), нейлону 6/6, поліпропілену, полі(тетрафторетилєну), полі(вінілацетату), полі(вінілового спирту), поліакриламїду, полісульфону). Суспензію залишали випарюватися. Через 24 години отриману тверду речовину аналізували за допомогою ПРД, ДСК і ТГА.

Аналіз ДСК сольвату з хлороформом при швидкості нагрївання 10°C/хв. представляє широкий ендотермічний пік, з початком при 67°C і ентальпїєю 42 Дж/г, внаслідок втрати хлороформу, і другий гострий ендотермічний пік, з початком при 194°C і ентальпїєю 73 Дж/г, що відповідає плавленню з подальшим розкладанням фази I (фіг. 43).

В аналізі ТГ сольвату з хлороформом (фіг. 43) можна спостерїгати втрату маси 21,5 % внаслідок втрати хлороформу (теоретичний вміст хлороформу для моносольвату з хлороформом становить 22,6 %), при температурах від 50°C до 120°C. Розкладання зразка спостерїгалася при температурах вищих нїж 190°C.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Полїморфна форма фази I гїдрохлоридної солї 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталїніл)-1Н-піразол-3-їл]оксі]етил]морфолїну, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що демонструє характерні піки в областї значень кута відбиття $[2\theta \text{ в градусах}]$ приблизно 5,9, 8,1, 11,3, 11,7, 14,2, 15,1, 15,8, 16,3, 16,8, 17,8, 18,1, 18,6, 19,8, 20,9, 21,9, 22,8, 23,0, 23,2, 23,6, 23,9, 24,3, 25,0, 25,1, 28,0, 28,3, 28,6, 29,0, 29,2, 30,7 і 30,9; де вказанї значення отриманї з використанням випромїнювання мїдї ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha 1}$ 1,54060 Å).

2. Спосїб отримання полїморфної форми фази I за п. 1, в якому:

а) гїдрохлорид 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталїніл)-1Н-піразол-3-їл]оксі]етил]морфолїну розчиняють у прийнятному розчиннику, і

б) випарюють розчинник,

де розчинник вибирають з групи, яка складається з хлороформу, диметилсульфоксиду, диметилформамїду, дихлорметану, метанолу, бутиламїну, води, N,N-диметилацетамїду, нїтрометану, піридину, етанолу, 1,2-дихлоретану, ацетонїтрилу, н-бутанолу, ацетону, ізопропанолу, 2-бутанолу, метилетилкетону, 3-пентанону, діоксану і диметилкарбонат.

3. Спосїб за п. 2, в якому гїдрохлорид 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталїніл)-1Н-піразол-3-їл]оксі]етил]морфолїну розчиняють при температурї від кїмнатної температури до 120 °C, і/або розчинник випарюють при температурї від -21 °C до 60 °C.

4. Спосїб отримання полїморфної форми фази I за п. 1, в якому розчинник, який включає гїдрохлорид 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталїніл)-1Н-піразол-3-їл]оксі]етил]морфолїну, змїшують з прийнятним антирозчинником,

де антирозчинник вибирають з групи, яка складається з тетрагїдрофурану, метилацетату, ізобутилацетату, пропілацетату, ксилолу, ізопропілацетату, толуолу, етилацетату, 1,1,1-трихлоретану, метилїзобутилкетону, метил-трет-бутилового стеру, диметоксиметану, циклогексану, хлорбензолу, н-гептану, н-гексану, діїзопропілового стеру, триетиламїну і діетоксиметану.

5. Спосїб за п. 4, в якому змїшування здїйснюють при температурї від кїмнатної температури до 90 °C.

6. Спосїб за п. 4, в якому змїшування здїйснюють за допомогою дифузїї рїдина-рїдина або дифузїї газ-рїдина.

7. Спосїб за п. 2, в якому воду додають до розчину.

8. Спосіб отримання поліморфної форми фази I за п. 1, в якому отримують суспензію, що включає гідрохлорид 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну, в розчиннику, вибраному з групи, яка складається з діізопропілового етеру, н-гептану і 1,1,1-трихлоретану, де суспензію підтримують при температурі від кімнатної температури до 80 °C.

9. Поліморфна форма фази II гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що демонструє характерні піки в області значень кута відбиття [2θ в градусах] приблизно 5,776, 11,629, 14,558, 15,737, 15,891, 16,420, 16,740, 17,441, 17,635, 18,056, 18,219, 19,232, 19,712, 20,140, 20,685, 21,135, 21,889, 22,108, 22,478, 22,763, 23,219, 23,454, 23,782, 24,689, 25,065 і 25,671; де вказані значення отримані з використанням випромінювання міді ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha 1}$ 1,54060 Å).

10. Спосіб отримання поліморфної форми фази II за п. 9, в якому:

а) гідрохлоридну сіль 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну розчиняють у воді в присутності каталітичних кількостей полі(вінілового спирту), і
b) випарюють воду.

11. Поліморфна форма фази III гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що демонструє характерні піки в області значень кута відбиття [2θ в градусах] приблизно 5,437, 5,714, 10,918, 11,546, 12,704, 13,344, 13,984, 14,505, 15,606, 15,824, 16,164, 16,646, 17,333, 17,837, 18,719, 18,878, 19,236, 19,533, 20,142, 20,689, 21,337, 22,008, 22,929, 23,596, 24,748, 25,064, 25,207, 25,737 і 26,148; де вказані значення отримані з використанням випромінювання міді ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha 1}$ 1,54060 Å).

12. Спосіб отримання поліморфної форми фази III за п. 11, в якому:

а) гідрохлоридну сіль 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну розчиняють у воді або ацетоні в присутності каталітичних кількостей полі(етиленгліколю), і
b) випарюють воду або ацетон; або в якому:

а) гідрохлоридну сіль 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну розчиняють у воді в присутності каталітичних кількостей полі(етиленгліколю), і
b) додають діізопропіловий спирт як антирозчинник.

13. Поліморфна форма фази IV гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що демонструє характерні піки в області значень кута відбиття [2θ в градусах] приблизно 5,805, 11,685, 15,559, 15,804, 16,397, 16,879, 17,357, 17,465, 17,621, 19,112, 19,435, 19,923, 21,224, 21,987, 22,167, 22,412, 22,852, 23,059, 23,359, 23,855, 24,092, 25,722, 26,054, 26,649 і 27,780; де вказані значення отримані з використанням випромінювання міді ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha 1}$ 1,54060 Å).

14. Спосіб отримання поліморфної форми фази IV за п. 13, в якому:

а) гідрохлоридну сіль 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну розчиняють в хлороформі в присутності каталітичних кількостей полімеру, вибраного з групи, що складається з полівінілпіролідону, полі(акрилової кислоти), поліпропілену, полі(стиролспівдивінілбензолу), полі(тетрафторетилену), полі(вінілового спирту), поліакриламіді і полі(метилметакрилату), і
b) додають діізопропіловий спирт як антирозчинник.

15. Сольват з діоксаном гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну, який характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що демонструє характерні піки в області значень кута відбиття [2θ в градусах] приблизно 4,734, 9,317, 11,390, 13,614, 14,290, 14,815, 16,211, 16,432, 16,782, 17,741, 18,056, 18,329, 18,724, 19,070, 19,494, 20,436, 20,762, 21,587, 22,000, 22,935, 23,084, 23,551, 23,891, 24,721 і 25,078; де вказані значення отримані з використанням випромінювання міді ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha 1}$ 1,54060 Å).

16. Спосіб отримання сольвату з діоксаном за п. 15, в якому:

а) проводять стадію розмелювання з використанням крапель розчинника, яка включає:

а) завантаження гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну разом з каталітичними кількостями діоксану в контейнер кульового млина; і
b) розмелювання; і
b) стадію кристалізації з гарячого насиченого розчину діоксану.

17. Сольват з хлороформом гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну, який характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що демонструє характерні піки в області значень кута відбиття [2θ в градусах] приблизно 11,370, 13,396, 14,048, 15,010, 15,303, 16,117, 16,804, 17,040, 17,830, 18,029, 18,661, 18,859, 19,190, 20,150, 20,434, 21,424, 22,279, 22,871, 23,449, 23,918, 24,343, 24,709, 24,820, 25,459 і 26,199; де вказані значення отримані з використанням випромінювання міді ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha 1}$ 1,54060 Å).

18. Спосіб отримання сольвату з хлороформом за п. 17, в якому:

а) гідрохлоридну сіль 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну розчиняють в хлороформі в присутності каталітичних кількостей полімеру, вибраного з групи, що складається з полі(етиленгліколю), полівінілпіролідону, полі(акрилової кислоти), нейлону 6/6, поліпропілену, полі(тетрафторетилену), полі(вінілацетату), полі(вінілового спирту), поліакриламіді і полісульфону; і

б) випарюють хлороформ або проводять кристалізацію в гарячому насиченому розчині хлороформу.

19. Застосування поліморфної форми фази II, поліморфної форми фази III, поліморфної форми фази IV, сольвату з діоксаном або сольвату з хлороформом, визначених в пп. 9, 11, 13, 15 і 17, для отримання поліморфної форми фази I гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну, визначеної в п. 1.

20. Спосіб отримання поліморфної форми фази I гідрохлоридної солі 4-[2-[[5-метил-1-(2-нафталініл)-1H-піразол-3-іл]оксі]етил]морфоліну, визначеної в п. 1, в якому проводять стадію нагрівання поліморфних кристалічних форм фази II, фази III і/або фаз IV вказаної сполуки, визначених в пп. 9, 11 і 13, при температурі від 140 °C до 170 °C.

21. Фармацевтична композиція, що містить тверду форму за будь-яким з пп. 9, 11, 13, 15 і 17.

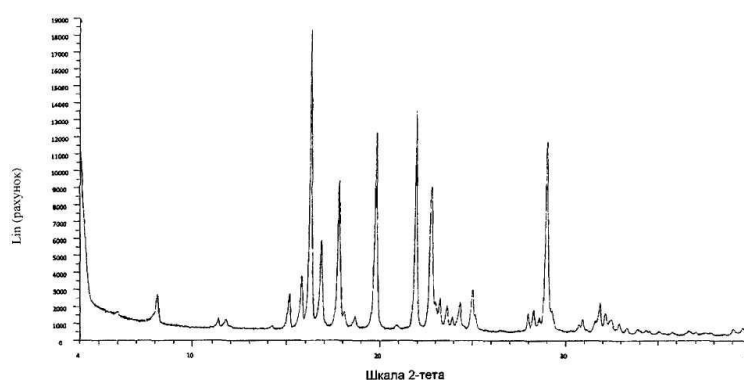


Fig. 1

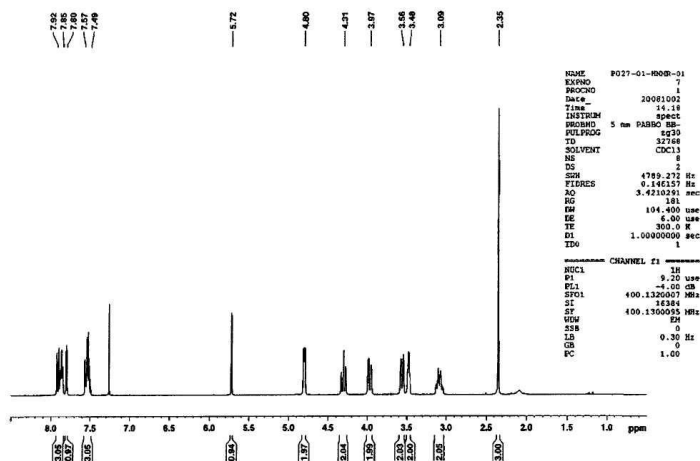
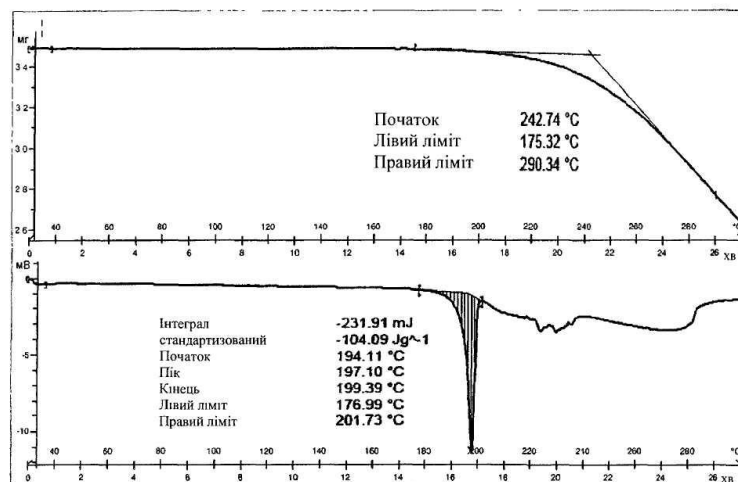
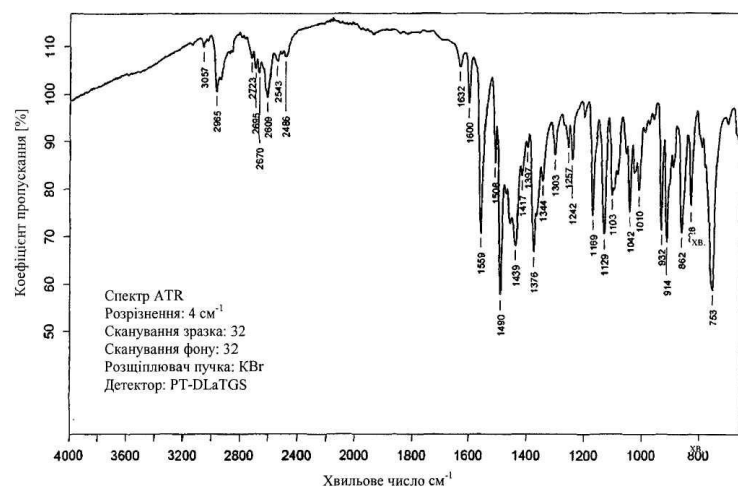


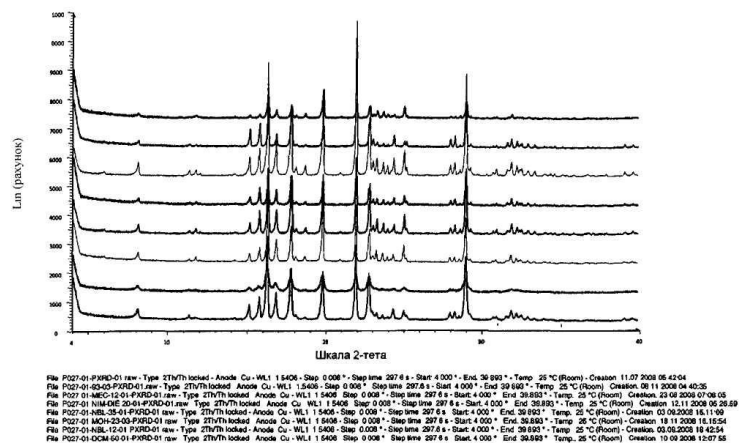
Fig. 2



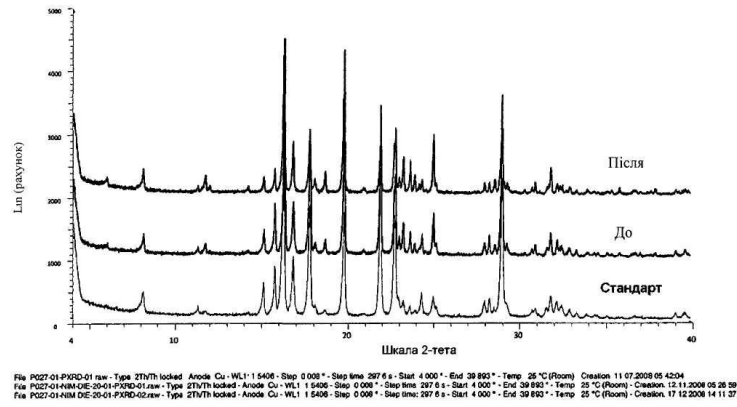
Фіг. 3



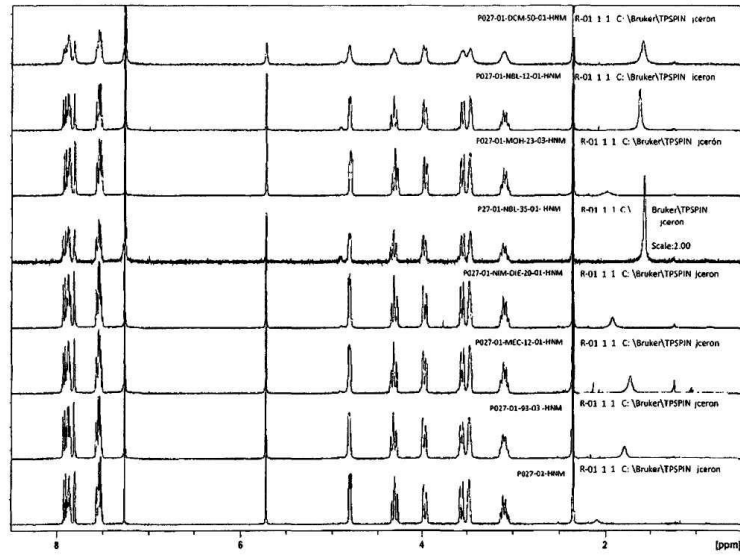
Фіг. 4



Фіг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

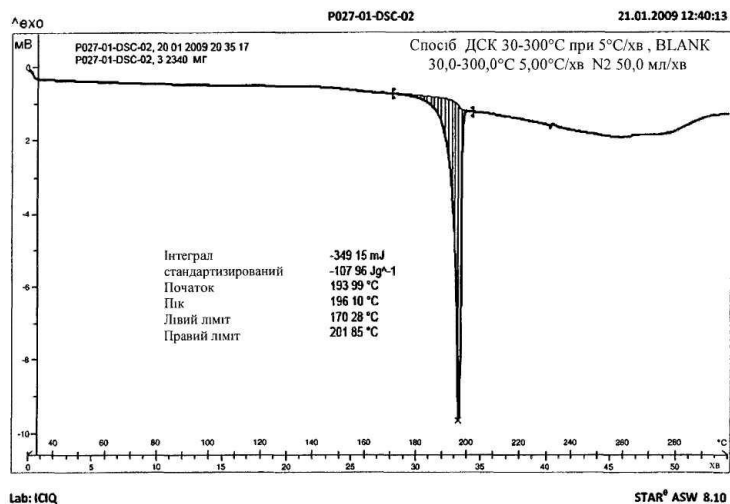


Fig. 8

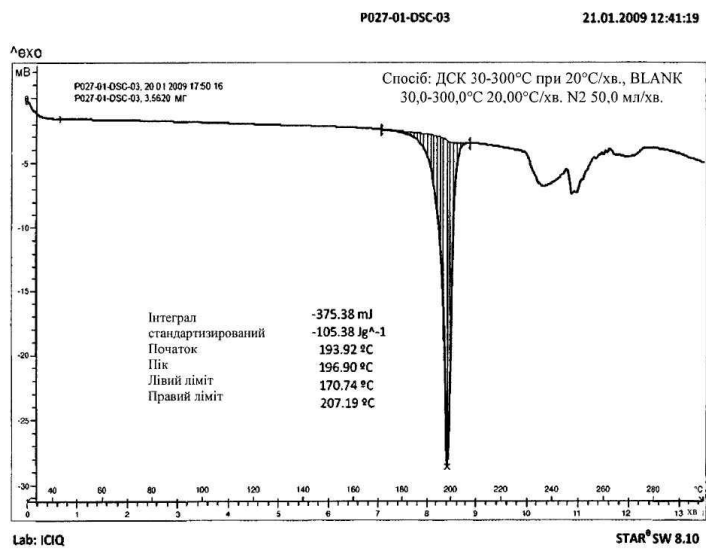


Fig. 9

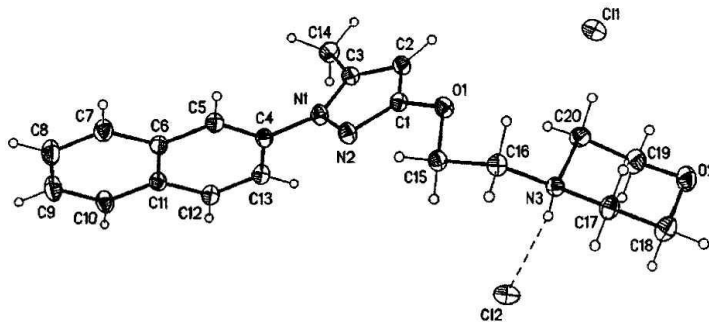


Fig. 10

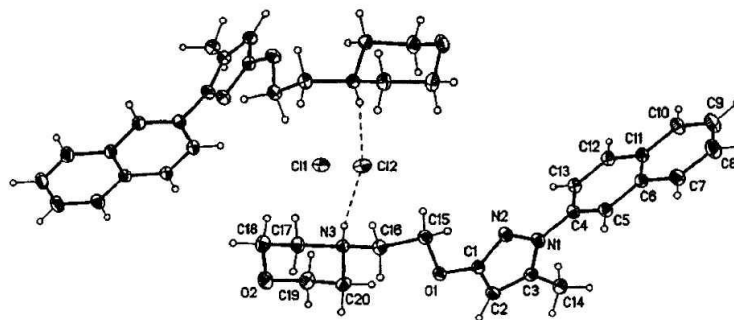


Fig. 11

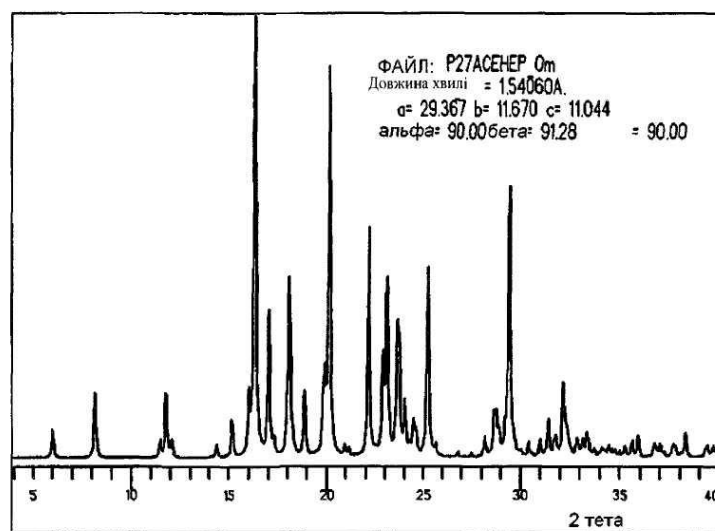


Fig. 12

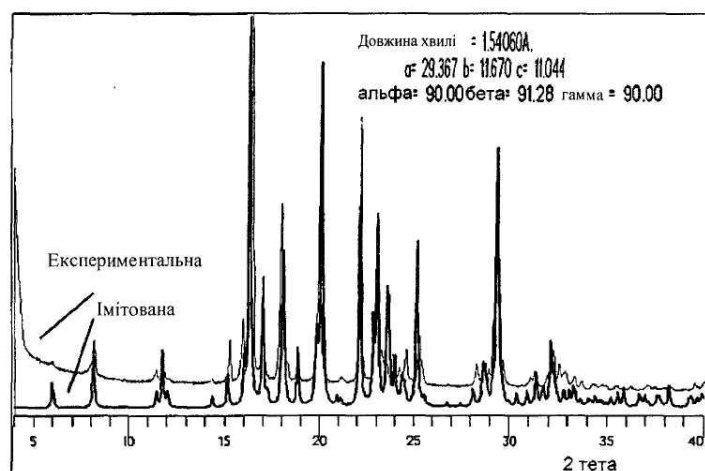
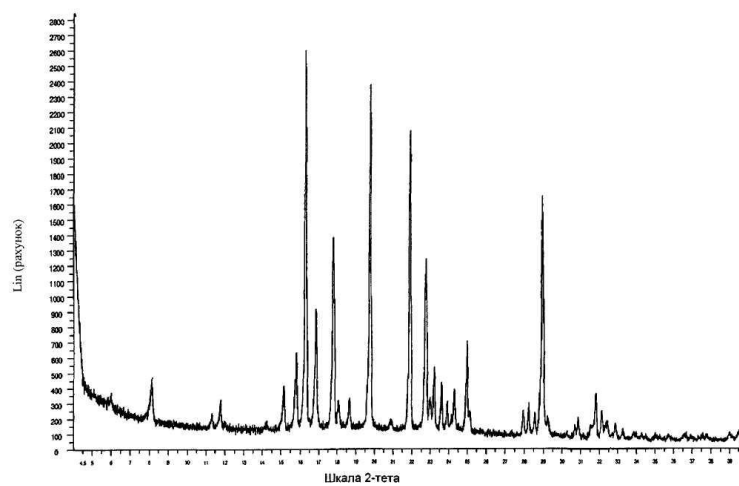
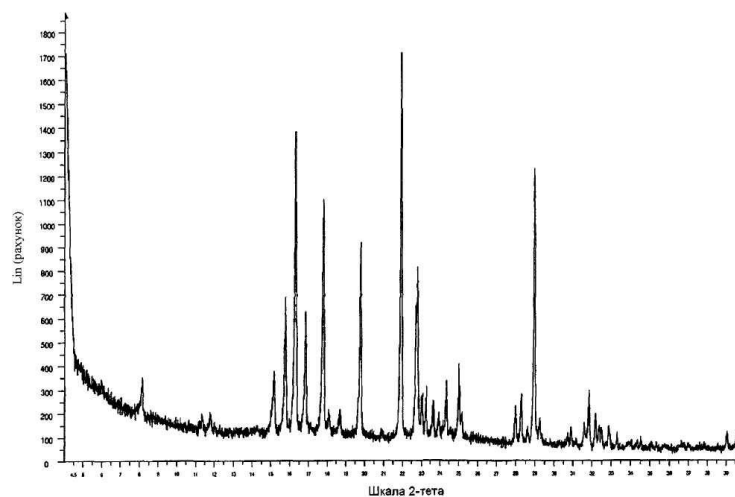


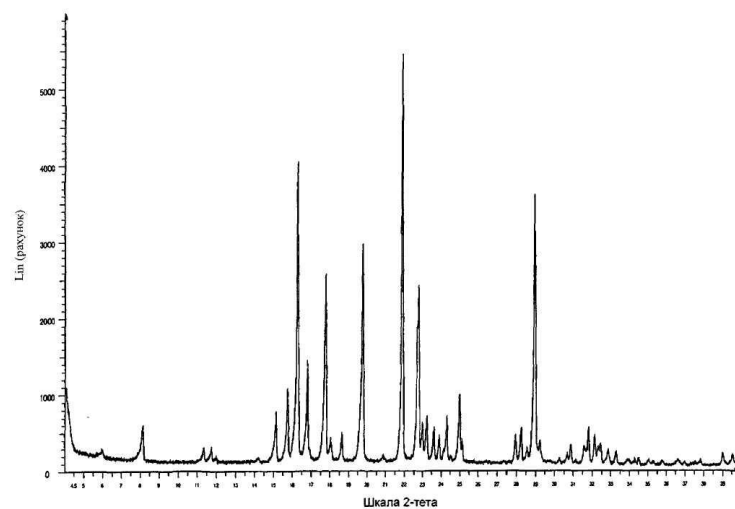
Fig. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16

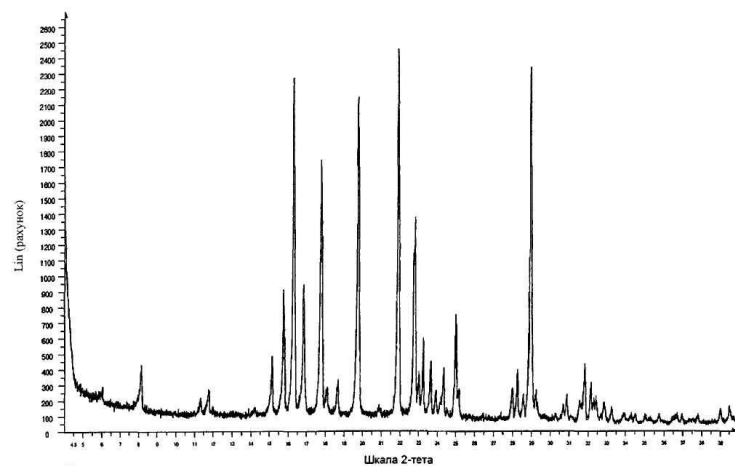


Fig. 17

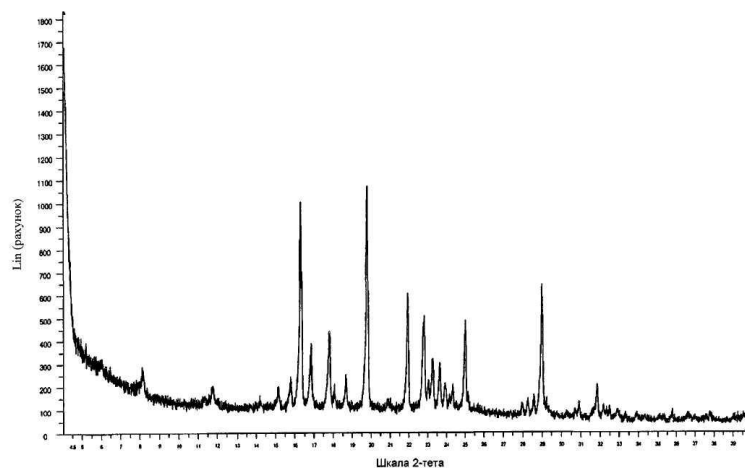


Fig. 18

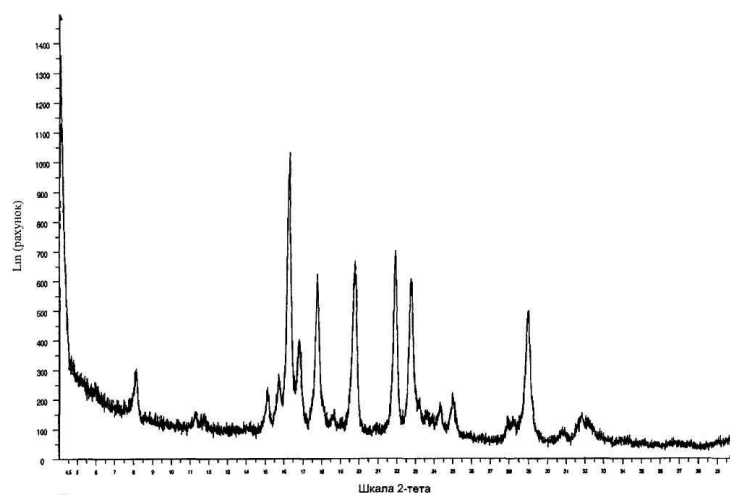


Fig. 19

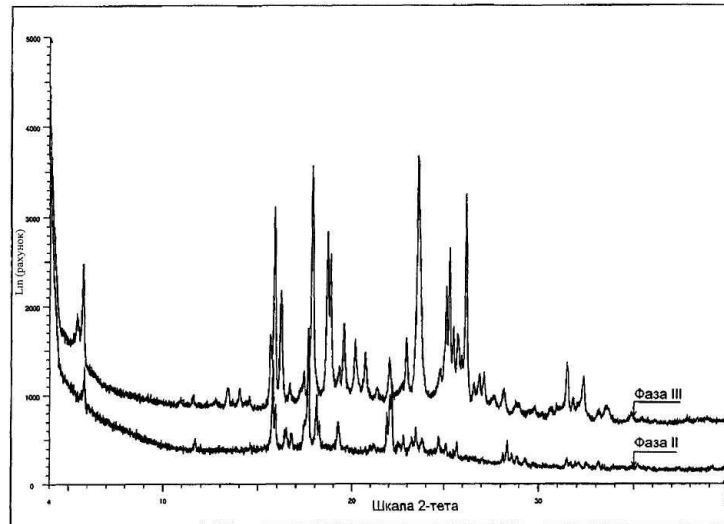


Fig. 20

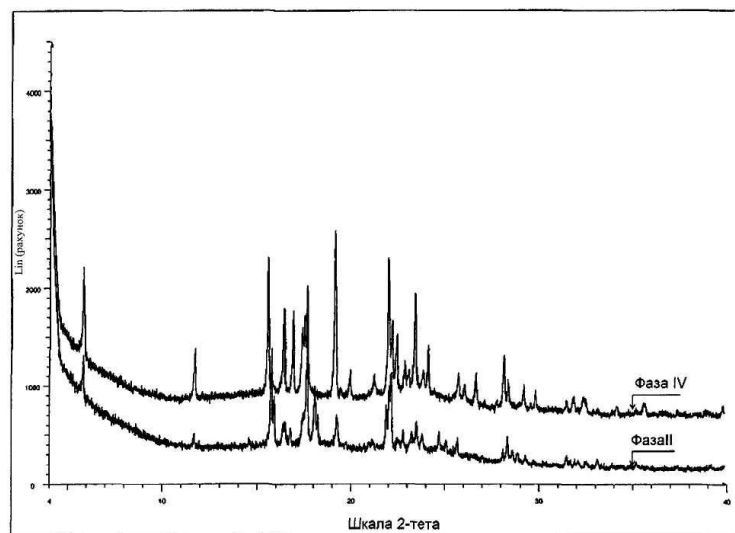
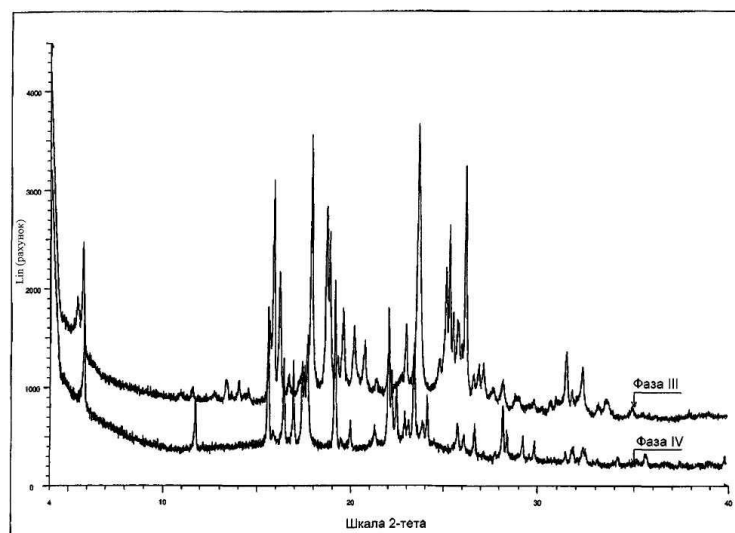
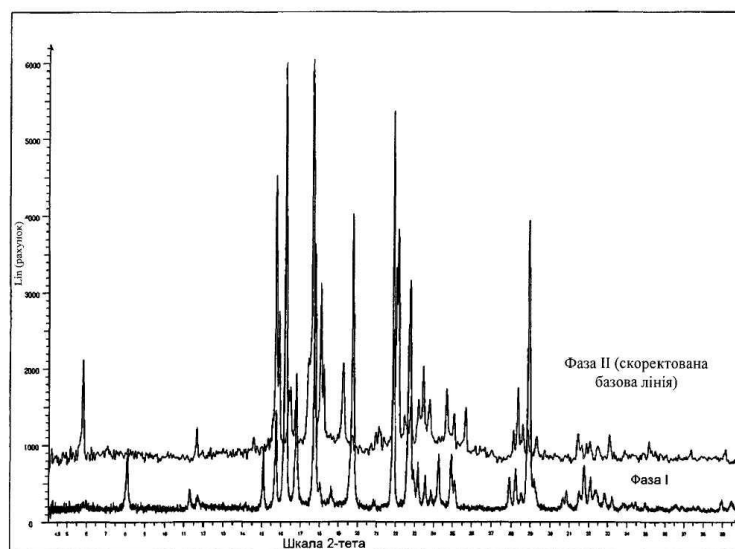


Fig. 21



Фіг. 22



Фіг. 23

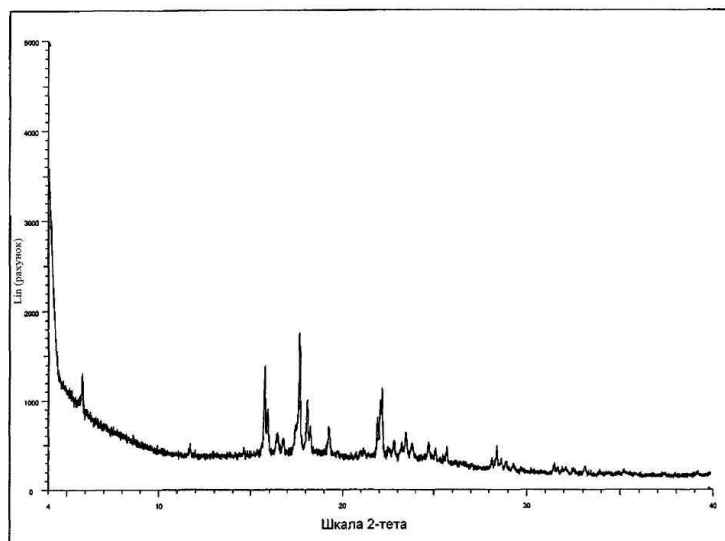


Fig. 24

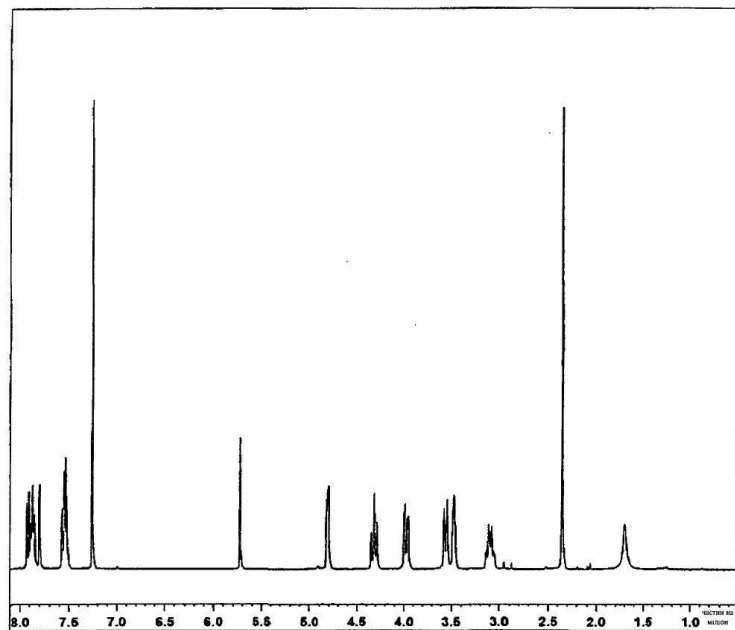
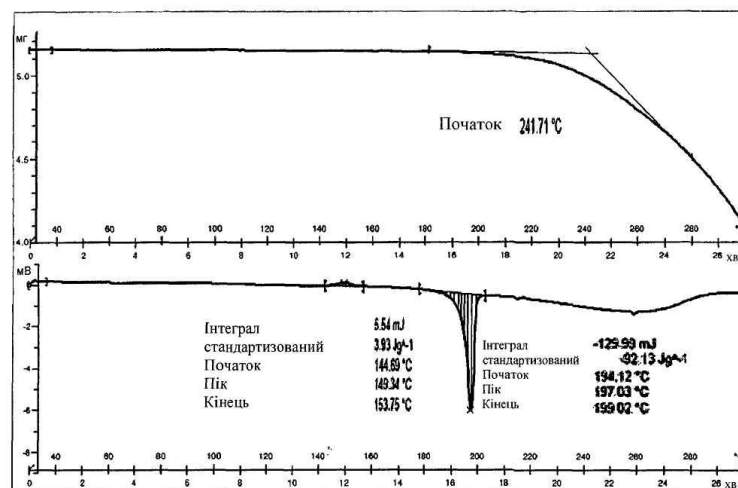
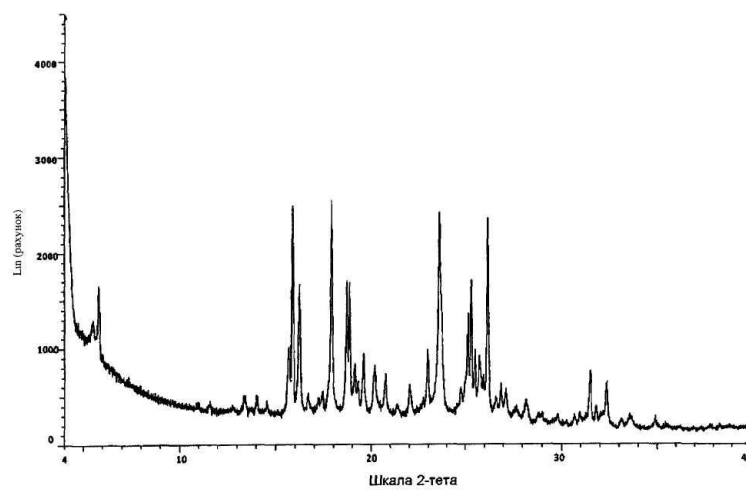


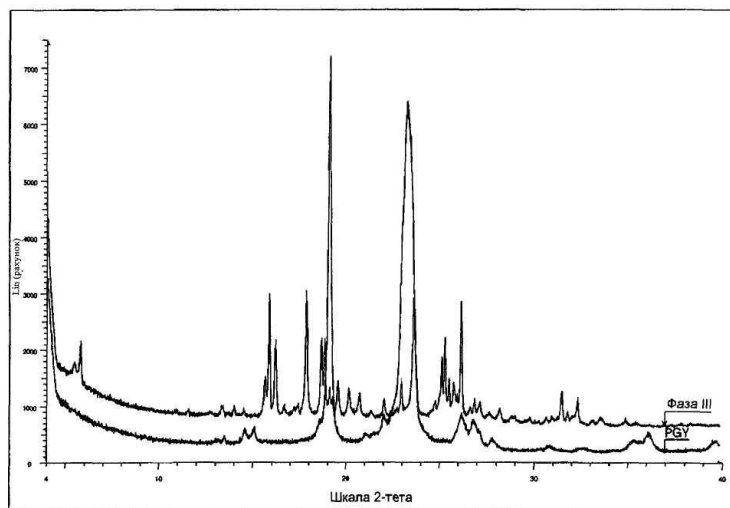
Fig. 25



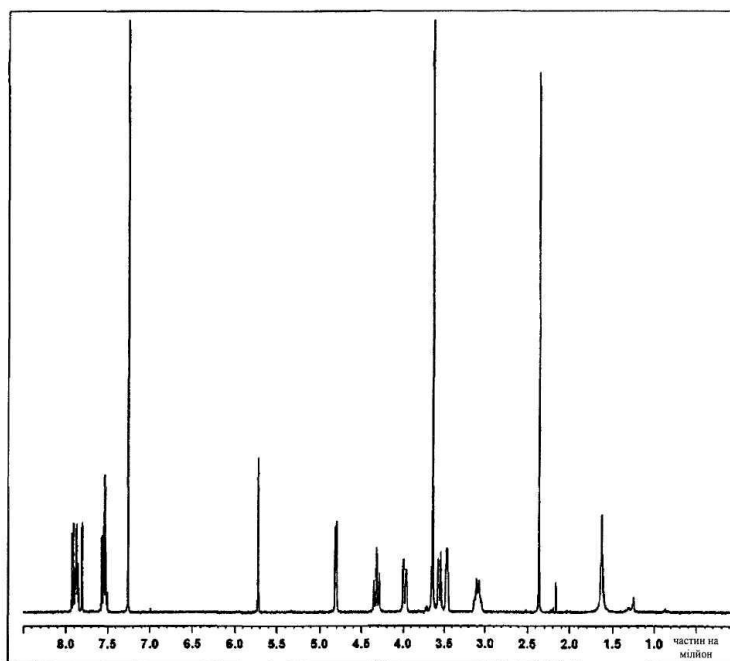
Фіг. 26



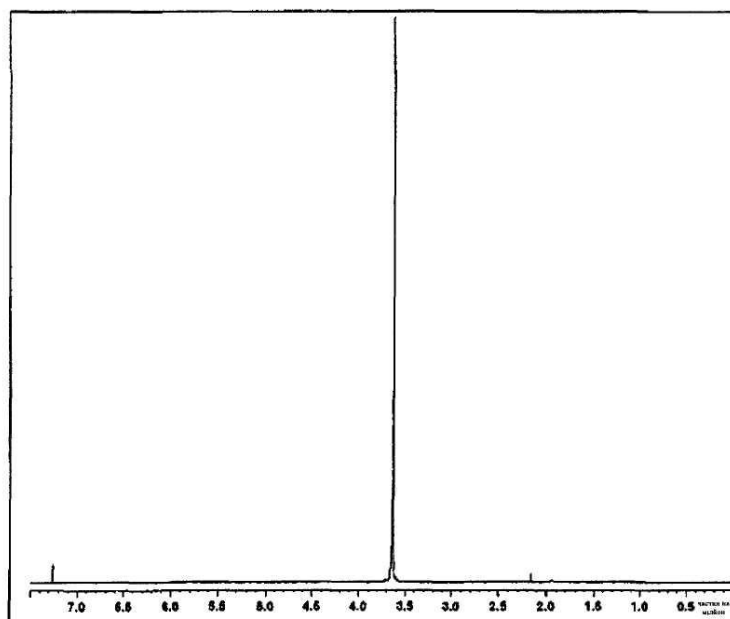
Фіг. 27



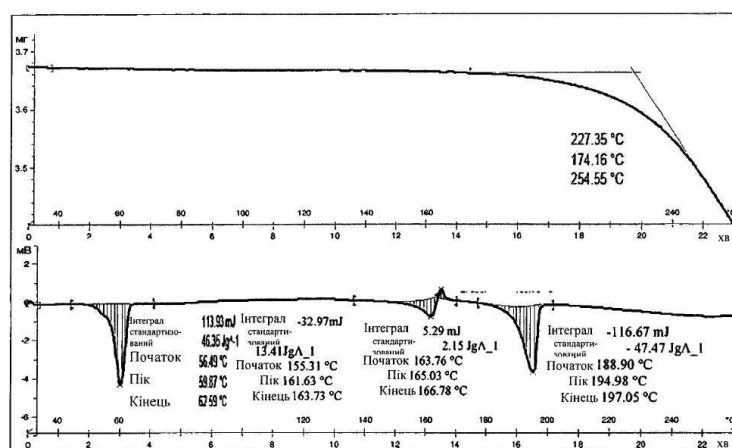
Фиг. 28



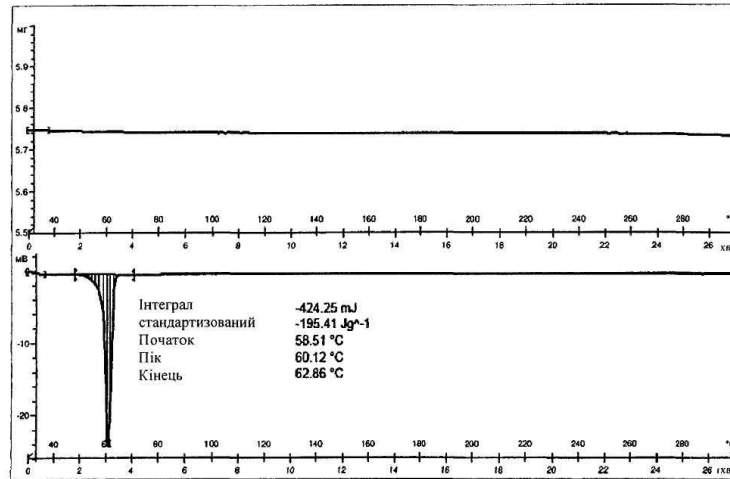
Фиг. 29



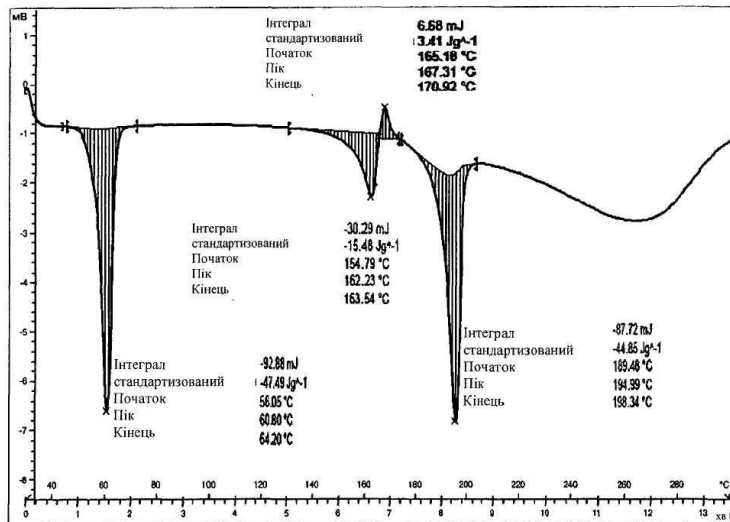
Фіг. 30



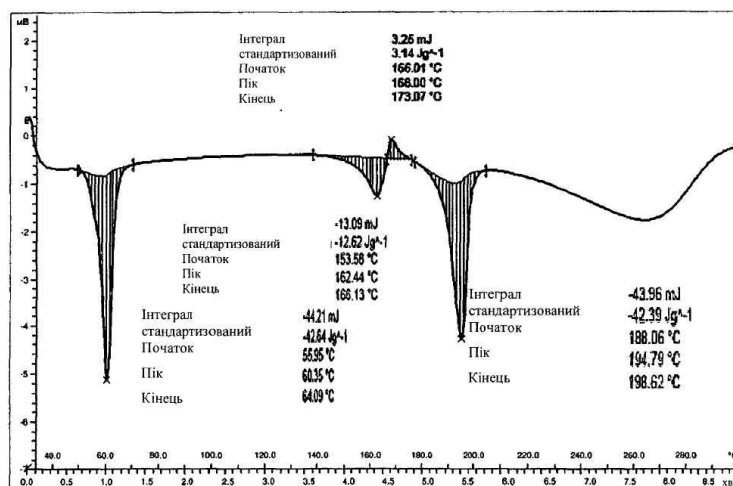
Фіг. 31



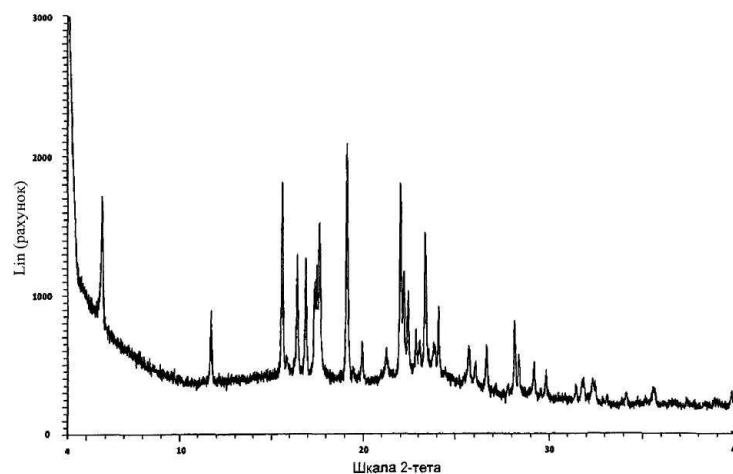
Фіг. 32



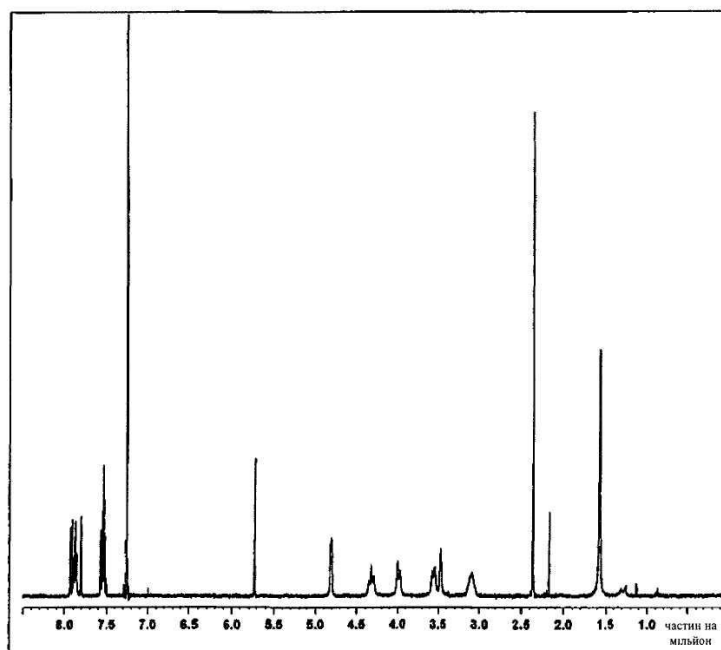
Фіг. 33



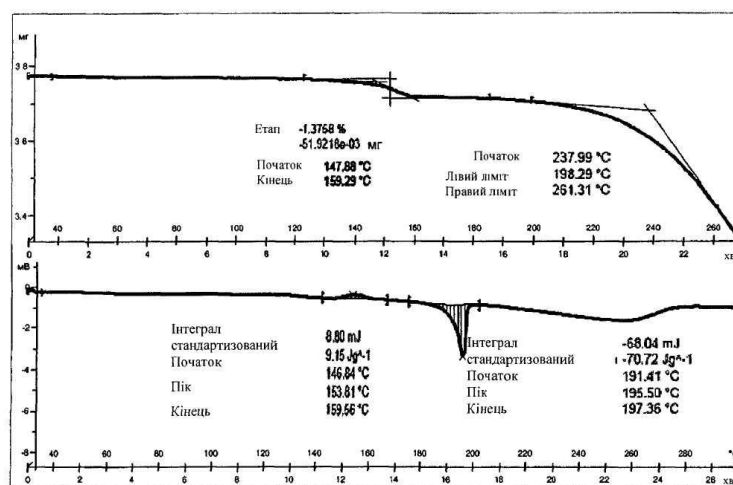
Фіг. 34



Фіг. 35



Фіг. 36



Фіг. 37

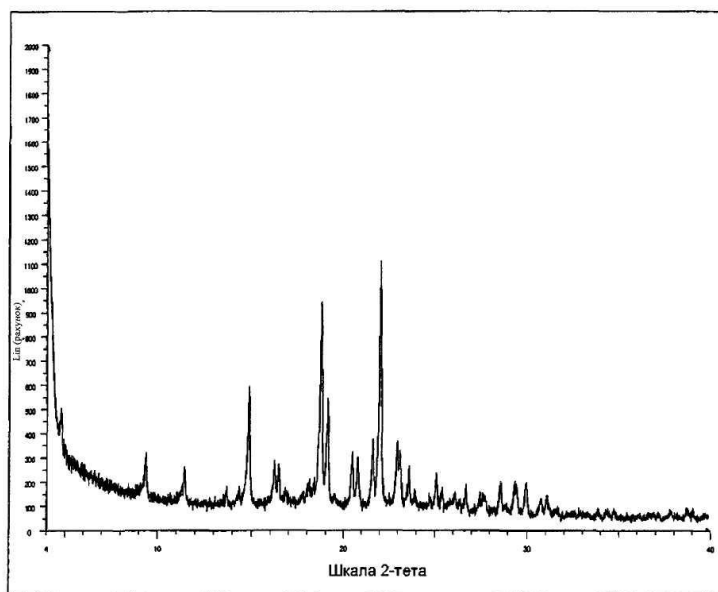


Fig. 38

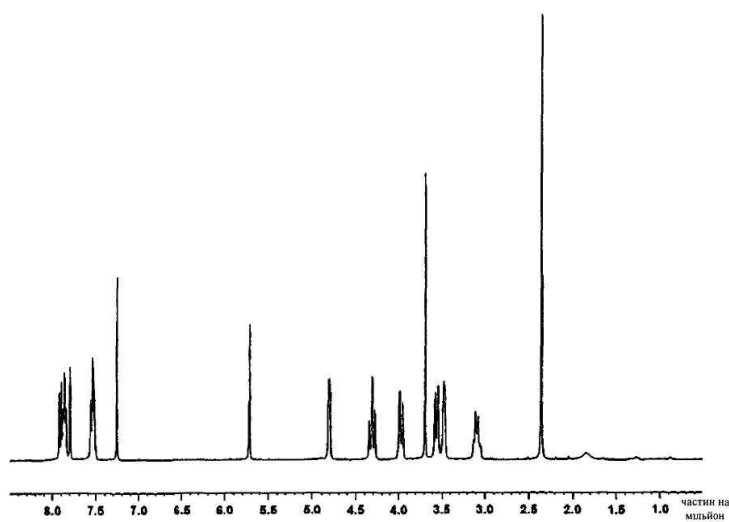
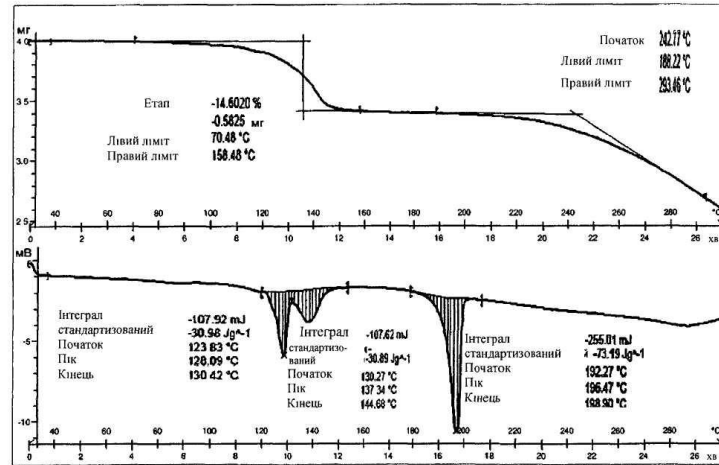
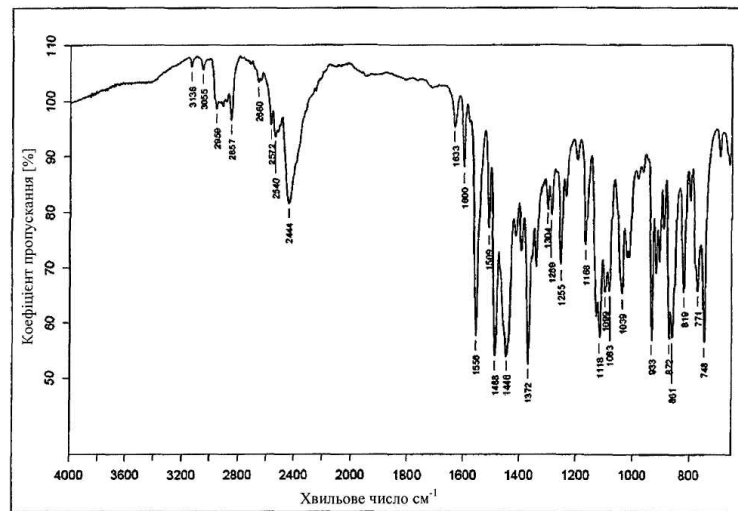


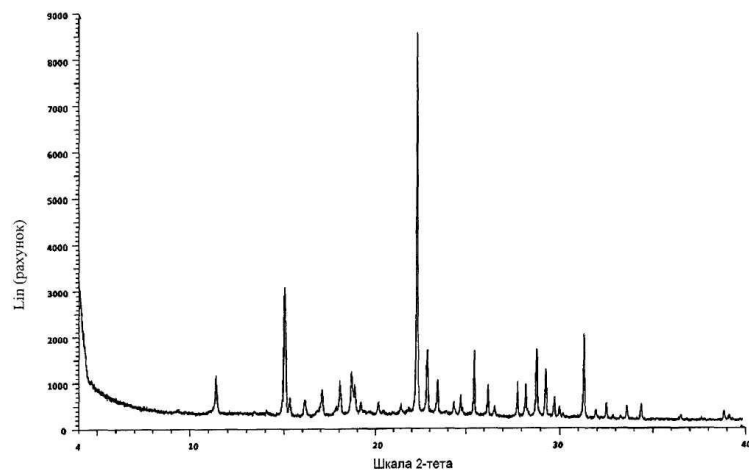
Fig. 39



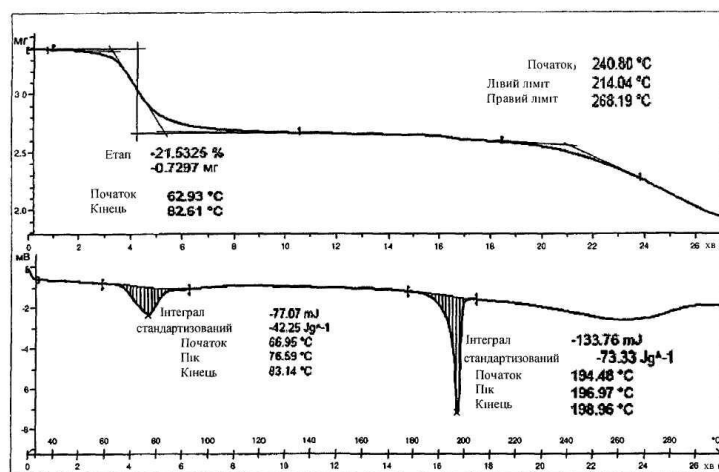
Фіг. 40



Фіг. 41



Фіг. 42



Фіг. 43

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601