



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109774** (13) **C2**

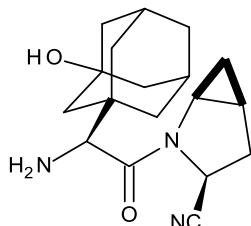
(51) МПК (2015.01)

C07D 209/52 (2006.01)**A61K 31/403** (2006.01)**A61P 3/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2012 03801	(72) Винахідник(и):	Гоугоутас Джек З. (US), Маллей Мері Ф. (US), Дімарко Джон Д. (US), Ін Ксіаотіан С. (US), Вей Ченкоу (US), Ю Юронг (US), Ву Трук Чі (US), Джонс Грегорі Скотт (US), Савадж Скотт А. (US)
(22) Дата подання заявки:	18.04.2008	(73) Власник(и):	АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE-151 85, Sodertalje, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.10.2015	(74) Представник:	Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	, 60/912,950	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006/020664 A; 23.02.2006 US 2005/090539 A1; 28.04.2005 US 6 395 767 B2; 28.05.2002 US 2005/266080 A1; 01.12.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	, 20.04.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.08.2012, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.10.2015, Бюл.№ 19		
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	а200911925, 20.11.2009		

(54) КРИСТАЛІЧНІ ФОРМИ САКСАГЛІПТИНУ ТА ПРОЦЕС ЙОГО ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)**(57) Реферат:**

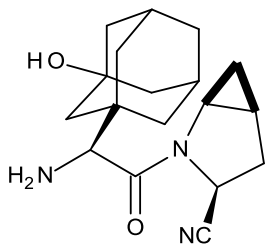
Наведені фізичні кристалічні структури сполуки формули (I), які включають моногідрат її вільної основи (H-1 форма) і її сіль хлористоводневої кислоти, яка може містити 0,75 еквівалента H_2O (H0,75-3 форма), 2 еквіваленти H_2O (H2-1 форма) і бути Структурою Р-5, переважно в суттєво чистому вигляді, а також інші форми, як вони описані тут, фармацевтичні композиції, що містять структури сполуки I або IA, процеси їх одержання, проміжні продукти, що використовуються при їх одержанні, і способи лікування хвороб, таких як діабет, із застосуванням таких структур.



UA 109774 C2

Даний винахід стосується поліморфних кристалічних структур саксагліптину, його фармацевтичних композицій, процесу одержання таких кристалічних структур та способів лікування таких розладів як діабет, з його використанням.

Сполука структури



5

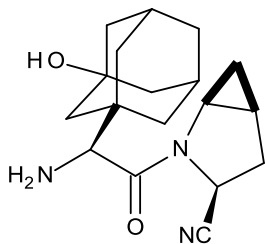
(або її сіль хлористоводневої кислоти, або сіль трифтороцтової кислоти) (далі інгібітор DPP4 або саксагліптин) - це орально активний оборотний інгібітор дипептидилпептидази (DPP4), що є терапевтичним препаратом для лікування цукрового діабету типу 2, ожиріння і пов'язаних хвороб, який описано в патенті США № 6,395,767, Приклад 60.

10

В заявці на патент США № 10/716,012 (публікація № US2005/0090539A1 від 28 квітня 2005 р.) описано процес одержання саксагліптину, який включає використання його солі бензойної кислоти (Схема VII, Приклад 41), вільної основи (Приклад 42), моногідрату його вільної основи (Приклад 42) і його солі хлористоводневої кислоти (Схема VIIB, Приклад 42) і який включено в даний опис за посиланням.

15

У відповідності до даного винаходу, пропонуються кристалічні структури саксагліптину, які мають формулу I:



, I

переважно в суттєво чистому вигляді, які включають:

A) вільну основу саксагліптину і його гідрати, включаючи:

20

(a) кристалічну вільну основу саксагліптину, яка є N-3 формою, переважно в суттєво чистому вигляді;

(b) моногідрат вільної основи саксагліптину, який містить 1 еквівалент H_2O , який є N-1 формою, переважно в суттєво чистому вигляді; та/або

25

(c) півгідрат вільної основи саксагліптину, який містить 0,5 еквівалента H_2O , який є N-5-2 формою, переважно в суттєво чистому вигляді,

B) гідратовану хлористоводневу сіль саксагліптину, яка є

(a) H2-1 формою монохлористоводневої солі, яка містить 2 еквіваленти H_2O переважно в суттєво чистому вигляді;

30

(b) H0,75-3 формою монохлористоводневої солі, яка містить 0,75 еквівалента H_2O переважно в суттєво чистому вигляді;

(c) H1,25-2 формою монохлористоводневої солі, яка містить 1,25 еквівалента H_2O переважно в суттєво чистому вигляді;

(d) H1,67-1 формою 1,33 хлористоводневої солі, яка містить 1,67 еквівалента H_2O переважно в суттєво чистому вигляді; (композицією є 3 препарат: 4 HCl: 5 H_2O)

35

(e) H2-1 формою двохлаористоводневої солі, 2 еквіваленти H_2O переважно в суттєво чистому вигляді;

(f) хлористоводневою сіллю саксагліптину, яка є Структурою P-5; або

(g) сумішшю двох або більше B)(a), B)(b), B)(c) та/або B)(f), переважно сумішшю B)(a), B)(b) та/або B)(f), або сумішшю B)(a) і B)(f), переважно в суттєво чистому вигляді.

40

C) гідратовану сіль саксагліптину і HBr кислоти, яка є

(a) H2-1 формою, яка містить 2 еквіваленти H_2O , переважно в суттєво чистому вигляді; і

(b) H1-2 формою (яку називають також формою T1H2), який містить 1 еквівалент H_2O , переважно в суттєво чистому вигляді;

D) гідратовану сіль саксагліптину і HI (йодистоводневої) кислоти, яка є H2-1 формою, що містить 2 еквіваленти H₂O, переважно в суттєво чистому вигляді,

E) гідратовану амоній сульфатну (NH₄SO₄) сіль саксагліптину, яка є H3-1 формою, що містить 3 еквіваленти H₂O, переважно в суттєво чистому вигляді.

5 F) нітрат (NO₃) саксагліптину (N-1 форма), переважно в суттєво чистому вигляді,

G) R-H (1:1)-тарtrat, який є H.5-1 формою, що містить 0,5 еквівалента H₂O, переважно в суттєво чистому вигляді,

H) (2:1) фумарат саксагліптину, який є H4-1 формою, що містить 4 еквіваленти H₂O, переважно в суттєво чистому вигляді,

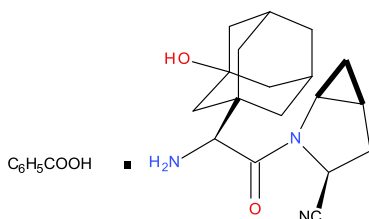
10 I) сіль саксагліптину і трифтороцтової кислоти, яка є

(a) N-1 формою солі трифтороцтової кислоти у суттєво чистому вигляді;

(b) H2-2 формою гідратованої солі трифтороцтової кислоти, що містить 2 еквіваленти H₂O, переважно в суттєво чистому вигляді; або

(c) H.5-1 формою півгідратованої солі трифтороцтової кислоти, що містить 0,5 еквіваленту H₂O, переважно в суттєво чистому вигляді,

15 J) гідратований бензоат саксагліптину, який є H-1 формою, що містить 1 еквівалент H₂O, такої структури



в суттєво чистому вигляді.

20 В наступній Таблиці визначена структура для кожної форми від A до J (не включаючи A(f)), описаної вище, у відповідності до даного винаходу.

Таблиця 1

B = основа = саксагліптин

Назва форми		Препарат(и) в триклінній одиниці	Інші сполуки в триклінній одиниці
H2-1		BH ⁺ Cl ⁻	2 H ₂ O
H0,75-3		2 (BH ⁺ Cl ⁻)	0,75 H ₂ O
H1,25-2		2 (BH ⁺ Cl ⁻)	1,25 H ₂ O
H1,67-1	*	3 (BH ⁺ Cl ⁻)	H ₅ O ₂ ⁺ +Cl ⁻ +3 H ₂ O
H2-1	*	(BH ⁺ Cl ⁻)	H ₅ O ₂ ⁺ +Cl ⁻
H2-1		BH ⁺ Br ⁻	2 H ₂ O
H1-2		BH ⁺ Br ⁻	1 H ₂ O
H2-1		BH ⁺ I ⁻	2 H ₂ O
H3-1		(BH ⁺)(NH ₄) ⁺ (SO ₄) ⁼	3 H ₂ O
H4-1		2 (BH ⁺) фумарат ⁼	4 H ₂ O
H.5-1		2 (BH ⁺ R-H-тарtrat ⁻)	1 H ₂ O
H-1		BH ⁺ бензоат ⁻	1 H ₂ O
N-1		BH ⁺ NO ₃ ⁻	Немає
Назва форми		Препарат(и) в триклінній одиниці	Інші сполуки в триклінній одиниці
N-1		BH ⁺ TFA ⁻	Немає
H2-2		BH ⁺ TFA ⁻	2 H ₂ O
H.5-1	**	(BH ⁺ TFA ⁻)+B	1 H ₂ O
H-1		B	1 H ₂ O
H.5-2		B	0,5 H ₂ O
N-3		3B	Немає

* "гіперкислотна сіль" - більше ніж одна HCl на препарат

** "гіперосновна сіль" - менше ніж одна TFA на препарат; TFA = трифтороцтова кислота

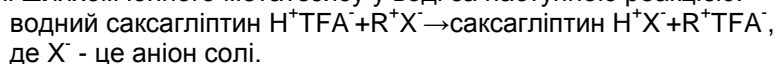
Різні кристалічні структури (або поліморфи) саксагліптину за цим винаходом, описані вище, в розчині будуть перетворюватись на вільну основу саксагліптину, яка описана в патенті США № 6,395,767.

Будь-яка з кристалічних структур саксагліптину за цим винаходом, описаних вище, може застосовуватись в різних фармацевтичних складах (які будуть описані далі) для використання в лікуванні діабету та споріднених хвороб у відповідності до даного винаходу. Кращими кристалічними структурами саксагліптину за цим винаходом будуть ті, які можна легко приготувати, виробництво яких можна легко налаштувати у великому масштабі, які мають прийнятний термін зберігання і є у вигляді солей, які вважаються прийнятними для використання в фармацевтичних препаратах. Відповідно, загалом перевагу віддають кристалічним солям хлористоводневої кислоти і саксагліптину перед іншими солями, такими як сіль бромисто-водневої кислоти, сіль йодистоводневої кислоти, сіль азотної кислоти, сіль трифтороцтової кислоти, сіль бензойної кислоти, сіль фумарової кислоти, сіль винної кислоти, сіль сульфат амонію.

Кращою є H2-1 форма солі HCl саксагліптину дигідрату - окремо або в комбінації з сіллю HCl структури P-5.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, яка включає будь-яку з кристалічних форм саксагліптину за цим винаходом, як їх визначено вище, і фармацевтично прийнятний носій для неї.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання кристалічних форм саксагліптину, включаючи наступні кристалічні солі саксагліптину: HCl, HBr, HI, NH_4SO_4 , TFA (трифтороцтова кислота), півгідрат (H.5-2 форма) (0,5 еквівалента H_2O) TFA, NO_3 , бензоат, (1:1) H-тарtrat і (2:1) фумарат, де сіль трифтороцтової кислоти перетворюється в ці кристалічні солі шляхом іонного метатезису у воді за наступною реакцією:



Згадані процеси іонного метатезису за цим винаходом підсумовані далі:

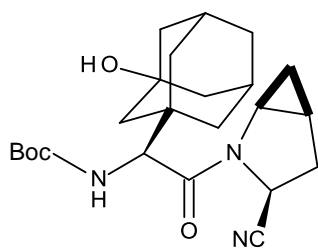
Водна сіль саксагліптину і TFA +		
R^+X^-	Форма солі	Форма
Na_2 тарtrat	(1:1) TFA	N-1
KH_2PO_4	(1:1) TFA	H2-2
NaCl	HCl	H2-1
KBr	HBr	H2-1
KI	HI	H2-1
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	NH_4SO_4	H3-1
Na_3 (цитрат) або + Na_2 (сукцинат) або + K_2HPO_4 або + NaF	ПівTFA	H.5-1
KNO_3	NO_3	N-1
Na бензоат	Бензоат	H-1
NaH тарtrat	(1:1) H-тарtrat	H.5-1
Na_2 (фумарат)	(2:1) фумарат	H4-1

При здійсненні вищеописаного процесу за цим винаходом TFA сіль саксагліптину розчиняють у теплій воді і додають потрібну сіль з перелічених вище (наприклад, з приблизно 1- або 3-кратним надлишком). Кристали нової солі утворюються після відстоювання.

В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання кристалічного саксагліптину у формі моногідрату його вільної основи (H-1 форма), як буде описано далі.

Перший процес одержання кристалічного саксагліптину у формі моногідрату його вільної основи (H-1 форма) включає наступні етапи:

(а) забезпечення Вос-захищеної форми (Вос = трет-бутоксикарбоніл) саксагліптину, що має структуру



; IA

(b) розчинення захищеної форми саксагліптину з етапу (a) в органічному розчиннику, такому як етилацетат, ізопропіл ацетат або метилтетрагідрофуран, а переважно в етилацетаті;

5 (c) реакція розчину з етапу (b) з сильною мінеральною кислотою, такою як соляна кислота, фосфорна кислота або сірчана кислота, переважно з соляною кислотою;

(d) при необхідності, додавання органічного розчинника, такого, як описаний на етапі (b), до реакційної суміші з етапу (c);

(e) охолодження реакційної суміші до температури в межах від 5 до приблизно 35 °C, переважно від 15 до 25 °C;

10 (f) обробка охолодженої суміші з етапу (e) основою, такою як калію карбонат, калію бікарбонат або гідроокис натрію, переважно безводним калію карбонатом;

(g) фільтрування суміші з етапу (f) з метою відділення твердої речовини від фільтрату;

(h) необов'язково, промивання твердої речовини органічним розчинником (як визначено на етапі (b));

15 (i) об'єднання і концентрація фільтрату;

(j) при необхідності, додавання до фільтрату води;

(k) перемішування фільтрату до формування кристалів;

(l) необов'язково, повторення етапу (j);

(m) необов'язково, перемішування фільтрату; і

20 (n) виділення кристалів моногідрату вільної основи саксагліптину (H-1 форма) в суттєво чистому вигляді.

Другий процес одержання кристалічного саксагліптину у формі моногідрату його вільної основи (H-1 форма) включає наступні етапи:

(a) забезпечення Boc-захищеної форми (Boc = трет-бутоксикарбоніл) саксагліптину IA;

25 (b) реакція суміші Boc-захищеного саксагліптину IA з органічним розчинником, таким як метиленхлорид, 1,2-дихлоретан або хлорбензол, переважно з метиленхлоридом, спиртом, таким як метиловий спирт, етиловий спирт або ізопропіловий спирт, з сильною мінеральною кислотою, такою як соляна кислота, фосфорна кислота або сірчана кислота, переважно з соляною кислотою, під час якої утворюються водна фаза і органічна фаза;

30 (c) відділення водної фази;

(d) змішування водної фази з органічним розчинником, таким як використовуваний на етапі (b), переважно метиленхлоридом, водою, а потім з сильною основою, такою як основа лужного металу, наприклад гідроокис натрію або гідроокис калію, переважно гідроокис натрію, щоб відрегулювати рН від приблизно 8,8 до приблизно 10,8, переважно від приблизно 9,0 до

35 (e) додавання до реакційної суміші натрію хлориду;

(f) змішування реакційної суміші, в результаті якого утворюються водна фаза і органічна фаза;

40 (g) необов'язково, промивання органічного шару розчином солі або розсолу, таким як розчин розсолу з амонію хлориду, щоб одержати водний шар і органічний шар;

(h) обробка органічного шару органічним розчинником, таким як етилацетат, ізопропіл ацетат або метилтетрагідрофуран, переважно етилацетатом, з відгонкою частини органічного розчинника, такого як метиленхлорид;

(i) фільтрування продукту дистиляції, що залишився, для видалення натрію хлориду;

45 (j) концентрування фільтрату для одержання приблизно 1 г саксагліптину на 10 мл етилацетату;

(k) додавання до суміші з етапу (j) води, аж поки почнеться кристалізація;

(l) необов'язково, введення додаткової води для утворення суспензії;

(m) необов'язково, перемішування одержаної суспензії;

50 (n) фільтрування суспензії;

(o) необов'язково, промивання одержаного вологого коржа органічним розчинником, як це було визначено на етапі (n), переважно етилацетатом;

(р) сушіння вологого коржа під вакуумом, щоб одержати кристалічний саксагліптин у формі моногідрату його вільної основи (Н-1 форма); і

(q) виділення Н-1 форми кристалічного саксагліптину моногідрату в суттєво чистому вигляді.

В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується третій процес одержання кристалічного саксагліптину у формі моногідрату його вільної основи (Н-1 форма), який включає наступні етапи:

(а) забезпечення Вос-захищеної форми (Вос = трет-бутоксикарбоніл) саксагліптину (ІА);

(b) нагрівання Вос-захищеної форми саксагліптину (ІА) у здатному змішуватись з водою органічному розчиннику, такому як ізопропіловий спирт, метиловий спирт або ацетонітрил, переважно ізопропіловий спирт, воді і концентрованій мінеральній кислоті, такий як соляна кислота, фосфорна кислота або метансульфонова кислота, переважно соляній кислоті, при температурі в межах від приблизно 55 до приблизно 75 °С, переважно від приблизно 60 до приблизно 70 °С;

(c) додавання води до нагрітої суміші;

(d) охолодження суміші з етапу (c) до температури в межах від приблизно 15 до приблизно 35 °С, переважно від приблизно 20 до приблизно 30 °С;

(e) додавання до охолодженої суміші органічного розчинника, такого як метиленхлорид, 1,2-дихлоретан або хлорбензол, переважно метиленхлориду, і регулювання рН суміші від приблизно 8 до приблизно 10, переважно від приблизно 8,5 до приблизно 9,5 (з використанням основи, такої як гідроокис лужного металу, наприклад гідроокису натрію або гідроокису калію, переважно гідроокису натрію або калію карбонату);

(f) розчинення натрію хлориду в розчині з відрегульованим рН з утворенням двох фаз;

(g) розділення цих двох фаз і відділення багатой органічної фази;

(h) концентрування багатой органічної фази для видалення залишкової води;

(i) охолодження органічної фази до температури в межах від приблизно 15 до приблизно 35 °С, переважно від приблизно 20 до приблизно 30 °С;

(j) додавання до охолодженої суміші етилацетату або іншого органічного розчинника, такого як ізопропіл ацетат або метилтетрагідрофуран, переважно етилацетату;

(k) фільтрування одержаного розчину для видалення залишкового натрію хлориду;

(l) додавання до розчину води, щоб після відстоювання утворились кристали моногідрату вільної основи саксагліптину; і

(m) відділення моногідрату вільної основи саксагліптину в суттєво чистому вигляді.

Кристали моногідрату вільної основи саксагліптину (Н-1 форма) можуть бути одержані на етапі (l) (дивись вище) шляхом використання наступних етапів:

(a) додавання води до продукту, одержаного на етапі (l);

(b) здійснення перегонки при постійному об'ємі і при температурі, меншій ніж приблизно 30 °С, з додаванням етилацетату приблизно зі швидкістю перегонки;

(c) додавання до суміші з етапу (b) води і охолодження до температури в межах від приблизно 0 до приблизно 15 °С, переважно від приблизно 0 до приблизно 10 °С;

(d) відфільтровування твердої речовини з суміші;

(e) промивання одержаного коржа сумішшю органічного розчинника, такого як етилацетат, ізопропіл ацетат або метилтетрагідрофуран, переважно етилацетату, і води;

(f) сушіння при температурі від приблизно 30 до приблизно 50 °С, переважно від приблизно 35 до приблизно 45 °С, при підтриманні точки роси близько -8 °С; і

(g) виділення Н-1 форми кристалічного саксагліптину моногідрату в суттєво чистому вигляді.

В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання кристалічного саксагліптину у формі вільної основи (Н-1 форма), який включає наступні етапи:

(a) забезпечення саксагліптину у формі його моногідрату вільної основи (тобто в Н-1 формі);

(b) розчинення Н-1 форми саксагліптину у відповідному органічному розчиннику, такому як метиленхлорид, ізопропіловий спирт або метиловий спирт, переважно у метиленхлориді, або у суміші одного або більше з них, наприклад у суміші метиленхлориду і ізопропілового спирту;

(c) випаровування одержаного на етапі (b) розчину до сухості з утворенням олії;

(d) розчинення одержаної на етапі (c) олії у відповідному органічному розчиннику, такому як етилацетат, ізопропіл ацетат або метилтетрагідрофуран, переважно в етилацетаті; і

(e) випаровування одержаного на етапі (d) розчину з утворенням суспензії кристалів вільної основи саксагліптину (N-3 форма).

Суспензію N-3 форми вільної основи можна висушити, виділити у суттєво чистому вигляді і зберігати в атмосфері азоту, щоб запобігти регідратації до Н-1 форми моногідрату.

В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання вільної основи кристалічного саксагліптину у формі його півгідрату (Н.5-2 форма), який включає етап

розчинення вільної основи саксагліптину в теплому ксилені з одержанням після відстоювання кристалів 0,5 гідрату вільної основи саксагліптину.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання кристалічного дигідрохлориду саксагліптину у формі його дигідрату, що є H2-1 формою, який

5 включає наступні етапи:

(а) розчинення моногідрату вільної основи саксагліптину (H-1 форма) в концентрованій HCl, діоксані і спирті, такому як етиловий спирт; і

(b) відділення кристалів H2-1 форми дигідрохлоридної солі після відстоювання при кімнатній температурі.

10 В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання кристалічної моногідрохлоридної солі саксагліптину у формі його дигідрату, яка є H2-1 формою, який включає наступні етапи:

(а) забезпечення саксагліптину у формі його солі трифтороцтової кислоти;

(b) розчинення солі з етапу (а) у воді;

15 (с) регулювання рН одержаного водного розчину до значення від приблизно 9 до приблизно 9,8, переважно від приблизно 9,2 до приблизно 9,6, сильною основою, такою як гідроокис лужного металу, наприклад гідроокис натрію або гідроокис калію, переважно гідроокис натрію, з утворенням водної фази і органічної фази;

20 (d) Обробка одержаного на етапі (с) розчину органічним розчинником, таким як метиленхлорид, 1,2-дихлоретан або хлорбензол, переважно метиленхлоридом, для того, щоб відділити водний шар від багатого метиленхлоридного (органічний розчинник) шару;

(е) додавання до багатого органічного (метиленхлоридного) шару розчину соляної кислоти;

(f) випаровування органічного (метиленхлоридного) розчину до сухості;

25 (g) розчинення одержаної на етапі (f) твердої речовини в спиртовому розчиннику, такому як етиловий спирт, метиловий спирт або ізопропіловий спирт, переважно в етиловому спирті;

(h) нагрівання спиртового (етанольного) розчину з етапу (g) до температури в межах від приблизно 35 до приблизно 60 °C, переважно від приблизно 40 до приблизно 50 °C;

(i) додавання t-бутилметилового ефіру (MTBE) або іншого агента для суспендування, такого як етилацетат або ізопропіл ацетат, до нагрітого розчину з етапу (h) для утворення суспензії;

30 (j) охолодження одержаної суспензії;

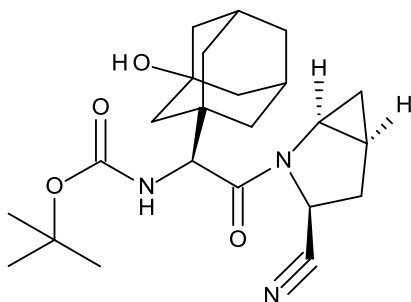
(к) фільтрування суспензії;

(l) сушіння одержаного вологого коржа з одержанням кристалів саксагліптину дигідрату у формі його гідрохлориду (H2-1 форма); і

35 (m) виділення кристалів саксагліптину дигідрату з його моно-HCl солі у суттєво чистому вигляді.

В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання кристалічної 1,33 гідрохлоридної солі саксагліптину у формі його гідрату (H1,67-1 форма), який включає наступні етапи:

(а) забезпечення Вос-захищеної сполуки



40 ;

(b) розчинення Вос-захищеної сполуки в органічному розчиннику, переважно в етил ацетаті;

(с) реакція Вос-захищеної сполуки з соляною кислотою з утворенням кристалів саксагліптину; і

45 (d) відділення одержаних у такий спосіб кристалів гідратованої 1,33 гідрохлоридної солі саксагліптину, 141,67-1 форма.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання кристалічної гідрохлоридної солі саксагліптину у формі його гідрату (0,75 еквіваленту H₂O) (H0,75-3 форма), який включає наступні етапи:

(a) нагрівання моногідрохлоридної солі дигідрату (H2-1 форма) при температурі від приблизно 25 до приблизно 55 °C впродовж періоду від приблизно 1 години до приблизно 2 годин; і

(b) відділення кристалів гідрохлоридом солі, H0,75-3 форма.

5 В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання кристалічної гідрохлоридної солі саксагліптину у формі його 1,25 гідрату (H1,25-2 форма), який включає етап розчинення вільної основи саксагліптину в соляній кислоті, яка містить від приблизно 5 до приблизно 20 % метилового спирту, переважно від приблизно 8 до приблизно 12 % метилового спирту, що забезпечує після відстоювання утворення кристалів саксагліптину гідрохлориду (1,25 еквіваленту H₂O) (1-11,25-2 форма).

10 В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання кристалічної гідрохлоридної солі саксагліптину у формі його тартрату, який містить 1 еквівалент H₂O (H.5-1 форма), який включає наступні етапи:

(a) забезпечення саксагліптину у формі солі трифтороцтової кислоти;

15 (b) розчинення солі з етапу (a) у воді;

(c) регулювання pH одержаного водного розчину з етапу (b) до значення в межах від приблизно 9 до приблизно 9,8, переважно від приблизно 9,2 до приблизно 9,6, сильною основою, такою як гідроокис лужного металу, наприклад гідроокис натрію або гідроокис калію, переважно гідроокис натрію;

20 (d) обробка одержаного розчину з етапу (c) органічним розчинником, таким як метиленхлорид, 1,2-дихлорметан або хлорбензол, переважно метиленхлоридом, щоб екстрагувати багатий водний шар з багатого органічного (метиленхлоридного) шару;

(e) додавання до багатого органічного (метиленхлоридного) розчину спирту, такого як етиловий спирт, метиловий спирт або ізопропіловий спирт, переважно етилового спирту;

25 (f) нагрівання одержаного розчину з етапу (e) до температури в межах від приблизно 25 до приблизно 45 °C, переважно від приблизно 32 до приблизно 40 °C;

(g) обробка одержаного нагрітого розчину з етапу (f) кристалами тартрату саксагліптину;

(h) окреме розчинення L-тартрату в спиртовому розчиннику, такому як етиловий спирт, метиловий спирт або ізопропіловий спирт, переважно в етиловому спирті;

30 (i) змішування одержаного розчину тартрату з багатим розчином тартрату саксагліптину (з внесеною в нього затравкою) з етапу (g) з утворенням суспензії;

(j) охолодження суспензії з етапу (i); і

(k) відділення кристалічного саксагліптину у формі тартрату, переважно в суттєво чистому вигляді.

35 В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання гідратованої солі саксагліптину і бромисто-водневої кислоти (HBr), що є H1-2 формою, яка містить 1 еквівалент H₂O, що включає етапи нагрівання H2-1 форми HBr солі саксагліптину при температурі від приблизно 25 до приблизно 55 °C впродовж періоду від приблизно 1 години до приблизно 2 годин і відділення кристалів H1-2 форми HBr солі, яка містить 1 еквівалент H₂O.

40 В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання моногідрату бензоату саксагліптину, що є H-1 формою, який включає наступні етапи:

(a) забезпечення солі саксагліптину і трифтороцтової кислоти (TFA) в деіонізованій воді;

(b) регулювання pH одержаного водного розчину до значення від приблизно 8,5 до приблизно 9,5, переважно до приблизно 9,1, сильною основою, такою як гідроокис лужного металу, наприклад гідроокис натрію або гідроокис калію, переважно гідроокисом натрію, з утворенням водного шару і органічного шару;

(c) екстрагування водного шару органічним розчинником, таким як метиленхлорид, 1,2-дихлорметан або хлорбензол, переважно метиленхлоридом;

50 (d) сушіння органічного (метиленхлоридного) розчину до сухості; (e) відділення одержаної твердої речовини;

(f) розчинення цієї твердої речовини в спиртовому розчиннику, такому як етиловий спирт, метиловий спирт або ізопропіловий спирт, переважно в етиловому спирті;

(g) додавання розчину бензойної кислоти переважно в спиртовому розчиннику, такому як етиловий спирт, метиловий спирт або ізопропіловий спирт, переважно в етиловому спирті, до органічного (етанольного) розчину з етапу (f) порціями для утворення суспензії кристалічного матеріалу;

(h) необов'язково, перемішування одержаної суспензії;

(i) фільтрування суспензії з етапу (g) або (h) для одержання вологого коржа;

60 (j) необов'язково, промивання одержаного вологого коржа спиртовим розчинником, як на етапі (f), переважно етиловим спиртом;

- (к) сушіння вологого коржа з одержанням кристалів моногідрату бензоату саксагліптину; і
- (л) відділення кристалів моногідрату бензоату саксагліптину в суттєво чистому вигляді.

В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується процес одержання гідрохлориду саксагліптину, що є Структурою Р-5, який включає наступні етапи:

- 5 (а) отримання суміші Н2-1 форми гідрохлоридом солі саксагліптину (моно-НCl солі дигідрату) в сухому етиловому спирті;
- (б) нагрівання частини суміші (а) до температури від 40 до 50 °С, переважно до 45 °С, доки вся Н2-1 форма не розчиниться у розчині; і
- 10 (с) охолодження частини розчину (б) до температури від 28 °С до кімнатної з утворенням кристалів Структури Р-5.

Крім того, у відповідності до даного винаходу, пропонується спосіб для лікування діабету, зокрема діабету типу 2, а також порушеного гомеостазу глюкози, порушеної переносимості глюкози, безпліддя, синдрому полікістозного яєчника, розладів росту, субтильності, артриту, відторгнення алотрансплантату, автоімунних хвороб (таких як склеродерма і множинний склероз), різних імунomodulatory хвороб (таких як червоний вовчак або псоріаз), СНІДу, хвороб кишечника (таких як некротизуючий ентерит, мікроворсинкова інклюзивна хвороба або глютенна хвороба), синдрому запаленого кишечника, викликаного хіміотерапією атрофії або ушкодження слизової оболонки кишечника, нервової анорексії, остеопорозу, синдрому Х, дизметаболического синдрому, ускладнень діабету, дизліпідемії, гіперінсулінемії, ожиріння, атеросклерозу і споріднених хвороб, а також запальних хвороб кишечника (таких як хвороба Крона і виразковий коліт), в якому терапевтично ефективна кількість якоїсь форми кристалічного саксагліптину за цим винаходом (яка пригнічує DPP4) вводиться пацієнту, який потребує лікування.

- 25 Стани, хвороби і розлади, які сукупно називають «Синдромом Х» або метаболічним синдромом, докладно описані в публікації Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82:727-734(1997).

- Крім того, у відповідності до даного винаходу, пропонується спосіб для лікування діабету і споріднених хвороб, як визначено вище і далі, а також будь-яких інших патологічних станів, згаданих вище, в якому терапевтично ефективна кількість комбінації якоїсь форми кристалічного саксагліптину за цим винаходом та один, два, три або більше типів протидіабетичних препаратів (які можуть бути використані для лікування діабету і споріднених хвороб) та/або один, два, три або більше інших типів терапевтичних препаратів вводяться пацієнту, який потребує лікування.

- 35 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується використання сполуки формули I у виготовленні медикаменту для лікування діабету.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується використання сполуки формули I за цим винаходом для застосування в лікуванні діабету.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується використання сполуки формули I за цим винаходом для застосування в лікуванні діабету у ссавця.

- 40 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується використання сполуки формули I у виготовленні медикаменту для лікування діабету, коли таке лікування включає використання комбінації з іншим терапевтичним препаратом для одночасного або послідовного застосування, у будь-якому порядку.

- 45 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується комбінації сполуки формули I за цим винаходом та іншого терапевтичного препарату як медикаменту для лікування діабету.

Термін «діабет і споріднені хвороби» стосується діабету типу II, діабету типу I, порушеної переносимості глюкози, ожиріння, гіперглікемії, синдрому Х, дизліпідемії, дизметаболического синдрому, діабетичних ускладнень і гіперінсулінемії.

- 50 Стани, хвороби і розлади, які сукупно називають «діабетичними ускладненнями», включають ретинопатію, невропатію і нефропатію, а також інші відомі ускладнення діабету.

- Термін «інші типи терапевтичних препаратів», як він тут використовується, стосується одного або більше протидіабетичних препаратів (інших, ніж інгібітори DPP4 з якоїсь форми кристалічного саксагліптину за цим винаходом), включаючи інгібітори DPP4 відагліптин і сітагліптин, метформін та/або інгібітор SGLT-2 дапагліфтозин, описаний в патенті США № 6,515,117, один або більше препаратів, спрямованих проти ожиріння, та/або один або більше ліпід-модуючих препаратів (включаючи препарати проти атеросклерозу), та/або один або більше препаратів проти безпліддя, один або більше препаратів для лікування синдрому полікістозного яєчника, один або більше препаратів для лікування розладів росту, один або більше препаратів для лікування субтильності, один або більше препаратів для лікування артриту, один або більше препаратів для попередження відторгнення алотрансплантату, один

або більше препаратів для лікування автоімунних хвороб, один або більше препаратів для лікування СНІДу, один або більше препаратів для лікування остеопорозу, один або більше препаратів для лікування імуномодуляторних хвороб, один або більше препаратів для лікування хронічної запальної хвороби кишечника або синдрому хронічного запалення кишечника, та/або

5 один або більше препаратів для лікування нервової анорексії, які докладно описані в патенті США № 6,395,767.

Термін «ліпід-модулюючий» препарат, як він тут використовується, стосується препаратів, які знижують рівень ЛНЩ, та/або підвищують рівень ЛВЩ, та/або знижують рівень тригліцеридів, та/або знижують рівень загального холестерину, та/або інших механізмів для медикаментозного

10 лікування ліпідних розладів.

Термін «еквівалент(и)» стосується «молів».

У вищенаведених способах за цим винаходом форма кристалічного саксагліптину за цим винаходом буде використовуватись у масовому співвідношенні до протидіабетичного препарату або іншого типу терапевтичного препарату (в залежності від його способу дії) в межах від

15 приблизно 0,01:1 до приблизно 500:1, переважно від приблизно 0,1:1 до приблизно 100:1, а краще від приблизно 0,2:1 до приблизно 10:1.

Даний винахід ілюструється посиланням на супроводжуючі Фігури, описані далі.

Фіг. 1 показує розрахункову (імітовану при 22 °C) і спостережувану (експериментальну при кімнатній температурі) порошкову рентгенівську дифракційну картину для моногідрату вільної

20 основи кристалічного саксагліптину (H-1 форма).

Фіг. 2 показує термограму диференційної скануючої калориметрії (DSC) для моногідрату вільної основи кристалічного саксагліптину (H-1 форма).

Фіг. 3 показує криву термогравіметричного аналізу (TGA) для моногідрату вільної основи кристалічного саксагліптину (H-1 форма).

Фіг. 4 показує спостережуваний раманівський спектр при кімнатній температурі для моногідрату вільної основи кристалічного саксагліптину (H-1 форма).

Фіг. 5 показує спостережуваний інфрачервоний спектр при кімнатній температурі для моногідрату вільної основи кристалічного саксагліптину (H-1 форма).

Фіг. 6 показує розрахункову (імітовану при 22 °C) і спостережувану (експериментальну при кімнатній температурі) порошкову рентгенівську дифракційну картину для моно- HCl солі кристалічного саксагліптину, яка містить 2 еквіваленти H_2O (H2-1 форма).

Фіг. 7 показує термограму диференційної скануючої калориметрії (DSC) для моно- HCl солі кристалічного саксагліптину, яка містить 2 еквіваленти H_2O (H2-1 форма).

Фіг. 8 показує криву термогравіметричного аналізу (TGA) для моно- HCl солі кристалічного саксагліптину, яка містить 2 еквіваленти H_2O (H2-1 форма).

Фіг. 9 показує спостережуваний раманівський спектр при кімнатній температурі для моно- HCl солі кристалічного саксагліптину, яка містить 2 еквіваленти H_2O (H2-1 форма).

Фіг. 10 показує спостережуваний інфрачервоний спектр при кімнатній температурі для солі HCl кристалічного саксагліптину (2 еквіваленти H_2O) (H2-1 форма).

Фіг. 11 показує розрахункову (імітовану при 22 °C) і спостережувану (експериментальну при кімнатній температурі) порошкову рентгенівську дифракційну картину для солі HCl кристалічного саксагліптину, яка містить 0,75 еквівалента H_2O (H0,75-3 форма).

Фіг. 12 показує термограму диференційної скануючої калориметрії (DSC) для солі HCl кристалічного саксагліптину (0,75 еквівалента H_2O) (H0,75-3 форма).

Фіг. 13 показує криву термогравіметричного аналізу (TGA) для солі HCl кристалічного саксагліптину (0,75 еквівалента H_2O) (H0,75-3 форма).

Фіг. 14 показує спостережуваний раманівський спектр при кімнатній температурі для солі HCl кристалічного саксагліптину (0,75 еквівалента H_2O) (H0,75-3 форма).

Фіг. 15 показує спостережуваний інфрачервоний спектр при кімнатній температурі для солі HCl кристалічного саксагліптину (0,75 еквівалента H_2O) (H0,75-3 форма).

Фіг. 16 показує розрахункову (імітовану при 22 °C) і спостережувану (експериментальну при кімнатній температурі) порошкову рентгенівську дифракційну картину для солі 1,33 HCl кристалічного саксагліптину, яка містить 1,67 еквівалента H_2O (H1,67-1 форма).

Фіг. 17 показує термограму диференційної скануючої калориметрії (DSC) для солі 1,33 HCl кристалічного саксагліптину (1,67 еквівалента H_2O) (H1,67-1 форма).

Фіг. 18 показує криву термогравіметричного аналізу (TGA) для солі 1,33 HCl кристалічного саксагліптину (1,67 еквівалента H_2O) (H1,67-1 форма).

Фіг. 19 показує спостережуваний раманівський спектр при кімнатній температурі для солі 1,33 HCl кристалічного саксагліптину (1,67 еквівалента H_2O) (H1,67-1 форма).

Фіг. 20 показує спостережуваний інфрачервоний спектр при кімнатній температурі для солі 1,33 HCl кристалічного саксагліптину (1,67 еквівалента H₂O) (H1,67-1 форма).

Фіг. 21 показує розрахункову (імітовану при 22 °C) і спостережувану (експериментальну при кімнатній температурі) порошкову рентгенівську дифракційну картину для солі нітрату кристалічного саксагліптину (N-1 форма).

Фіг. 22 показує розрахункову (імітовану при 22 °C) і спостережувану (експериментальну при кімнатній температурі) порошкову рентгенівську дифракційну картину для солі бензоату кристалічного саксагліптину (N-1 форма).

Фіг. 23 показує термограму диференційної скануючої калориметрії (DSC) для солі бензоату кристалічного саксагліптину (N-1 форма).

Фіг. 24 показує криву термогравіметричного аналізу (TGA) для солі бензоату кристалічного саксагліптину (H-1 форма).

Фіг. 25 показує розрахункову (імітовану при 22 °C) і спостережувану (експериментальну при кімнатній температурі) порошкову рентгенівську дифракційну картину для вільної основи (без домішок) кристалічного саксагліптину (N-3 форма).

Фіг. 26 показує термограму диференційної скануючої калориметрії (DSC) для вільної основи (без домішок) кристалічного саксагліптину (N-3 форма).

Фіг. 27 показує криву термогравіметричного аналізу (TGA) для вільної основи (без домішок) кристалічного саксагліптину (N-3 форма).

Фіг. 28 показує спостережувану (експериментальну при кімнатній температурі) порошкову рентгенівську дифракційну картину для Структури Р-5 солі HCl кристалічного саксагліптину (у формі суспензії).

Фіг. 29 показує спостережувану (експериментальну при кімнатній температурі) порошкову рентгенівську дифракційну картину для Структури Р-5 солі HCl кристалічного саксагліптину в покривному шарі таблетки саксагліптину (25 мг) (у вигляді суспензії).

Фіг. 30 показує Фур'є спектроскопію в ближній ІЧ-області для Структури Р-5 солі HCl кристалічного саксагліптину в покривному шарі таблетки саксагліптину (25 мг) і в 40-мг таблетці плацебо з покриттям.

Даний винахід стосується, щонайменше частково, кристалічних структур сполуки I як нового матеріалу.

Термін «фармацевтично прийнятний», як він тут використовується, стосується тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які, в межах здорового медичного глузду, є придатними для контакту з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблемних ускладнень, співставних з виправданим співвідношенням користь/ризик. В певних кращих варіантах здійснення кристалічні структури сполуки I (саксагліптину) за цим винаходом знаходяться у суттєво чистому вигляді. Термін «суттєво чистий», як він тут використовується, означає сполуку, що має чистоту, більшу ніж приблизно 90 %, включаючи, наприклад, приблизно 91 %, приблизно 92 %, приблизно 93 %, приблизно 94 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, приблизно 98 %, приблизно 99 % і приблизно 100 %.

Здатність сполуки існувати у формі різних кристалічних структур відома як поліморфізм. Термін «поліморфізм», як він тут використовується, стосується кристалічних форм, які мають той самий хімічний склад, але різну просторову будову молекул, атомів та/або іонів, утворюючих кристал. Хоча поліморфи мають однаковий хімічний склад, вони відрізняються упаковкою і геометричною будовою і можуть демонструвати різні фізичні властивості, такі як температура плавлення, форма, колір, щільність, твердість, здатність деформуватись, стабільність, розчинність і т.п. В залежності від свого співвідношення температура-стабільність два поліморфи можуть бути монотропними або енантіотропними. Для монотропної системи відносна стабільність між двома твердими фазами залишається незмінною, коли температура змінюється. І навпаки, в енантіотропній системі існує температура переходу, при якій стабільність цих двох фаз є оборотною. (Theory and Origin of Polymorphism in "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (1999) ISBN:-8247-0237).

Зразки кристалічних структур за цим винаходом можуть мати суттєво чисту фазову гомогенність, включаючи присутність домінуючої кількості якоїсь одної кристалічної структури і необов'язково незначні кількості однієї або більше інших кристалічних структур. Присутність в зразку більше ніж одної кристалічної структури за цим винаходом можна встановити такими методами, як порошкова рентгенівська дифракція (PXRD) або твердофазна ЯМР спектроскопія (SSNMR). Наприклад, присутність зайвих піків при порівнянні експериментально одержаної картини PXRD (спостережуваної) з імітованою картиною PXRD (розрахунковою) може засвідчувати наявність у зразку більше ніж однієї кристалічної структури. Імітовану PXRD можна

розрахувати за даними рентгенівської дифракції монокристалу (дивись Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, квітень 1963; дивись також Yin, S. et al., American Pharmaceutical Review, 6(2):80 (2003)). Переважно, кристалічна структура має суттєво чисту фазову гомогенність, про що свідчить менша за 10 %, краще менша за 5 %, а ще краще менша за 2 % загальна площа зайвих піків на експериментально одержаній картині PXRD, відсутніх на картині імітованої PXRD. Найкращою є кристалічна структура за цим винаходом, яка має суттєво чисту фазову гомогенність з менш ніж 1 % загальною площею зайвих піків на експериментально одержаній картині PXRD, відсутніх на картині імітованої PXRD.

Описані тут різні кристалічні структури за цим винаходом можна відрізнити одну від одної за допомогою різних аналітичних методів, відомих спеціалістам в цій галузі. Такі методи включають, не обмежуючись ними, твердофазну ЯМР спектроскопію (SSNMR), порошкову рентгенівську дифракцію (PXRD), диференційну скануючу калориметрію (DSC), термогравіметричний аналіз (TGA), інфрачервоні спектри (IR) та/або раманівські спектри.

Отримання кристалічних структур

Кристалічні структури за цим винаходом можуть бути одержані різними методами, як тут описується, включаючи, наприклад, кристалізацію або рекристалізацію з відповідного розчинника, сублімацію, вирощування з розплаву, твердофазний перехід з іншої фази, кристалізацію з суперкритичної рідини і струминне розпилювання. Методи кристалізації або рекристалізації кристалічних структур з суміші розчинників включають, наприклад, випаровування розчинника, зниження температури суміші розчинників, затравка супернасиченої суміші розчинників кристалами з молекул та/або солі, сушіння суміші розчинників виморожуванням і додавання антирозчинників (контр-розчинників) до суміші розчинників. Для одержання кристалічних структур, включаючи поліморфи, можуть бути використані високопродуктивні методи кристалізації.

Кристали лікарських препаратів, включаючи поліморфи, способи одержання і характеристики таких кристалів розглядаються в книзі Bryan, S.R. et al., Solid-State Chemistry of Drugs, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, опубл. (1999).

Кристали для затравки можуть додаватись до будь-якої кристалізаційної суміші для прискорення кристалізації. Як має бути очевидним для спеціалістів в цій галузі, затравка застосовується як засіб для контролю вирощування конкретної кристалічної структури або як засіб для контролю розподілу часток кристалічного продукту за розмірами. Відповідно, вираховується кількість кристалів, необхідних для затравки, яка залежить від розміру наявних кристалів і бажаного середнього розміру часток у продукті, як описано, наприклад, в публікації Mullin, J.W. et al., "Programmed cooling of batch crystallizers", Chemical Engineering Science, 26:369-377 (1971). Загалом, для ефективного контролю росту кристалів у закладці потрібні кристали малого розміру. Кристали малого розміру для затравки можна одержати просіюванням, розмелюванням або тонким подрібненням більш крупних кристалів або мікрокристалізацією розчинів. Необхідно слідкувати за тим, щоб розмелювання або тонке подрібнення кристалів не призвело до будь-якої зміни в кристалічності від бажаної кристалічної структури (тобто, зміни на аморфну структуру або інший поліморф).

Термін «кімнатна температура» або «КТ», як він тут використовується, означає температуру оточуючого середовища від 20 до 25 °C.

Фармацевтичні композиції і дозування

Форми кристалічного саксагліптину за цим винаходом можуть вводитись для будь-якого із згаданих тут застосувань в різних фармацевтичних композиціях, лікарських формах і схемах дозування, як описано в патенті США № 6,395,767, який включено в даний опис за посиланням. Отже, форми кристалічного саксагліптину за цим винаходом можуть вводитись для будь-якого із згаданих тут застосувань будь-якими придатними засобами, наприклад орально - у формі таблеток, капсул, гранул або порошків; сублінгвально; трансбукально, парентерально - шляхом підшкірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової або інтрастернальної ін'єкції або інфузії (наприклад, у вигляді стерильних ін'єкційних водних або неводних розчинів або суспензій); назально, включаючи нанесення на оболонки носа за допомогою аерозольного інгалятора; місцево - у вигляді крему або мазі; або ректально у формі супозиторіїв; у складі лікарських дозованих препаратів, які містять нетоксичні, фармацевтично прийнятні розчинники або розріджувачі.

Кращою лікарською формою є покриті плівкою таблетки саксагліптину, описані в заявці на патент США № 11/137,068 з пріоритетом від 25 травня 2005 р., яку включено в даний опис за посиланням.

При здійсненні кращого способу за цим винаходом для лікування будь-якої згаданої тут хвороби, такої як діабет і споріднені хвороби, буде використовуватись фармацевтична композиція, яка містить одну або більше сполук формули I з іншими протидіабетичними препаратами або без таких препаратів, та/або препаратами проти гіперліпідемії, та/або іншим типом терапевтичних препаратів у сполученні з фармацевтичним розчинником або розріджувачем. Така фармацевтична композиція може бути складена із застосуванням звичайних твердих або рідких носіїв або розріджувачів і фармацевтичних добавок, тип яких залежить від бажаного способу введення, таких як фармацевтично прийнятні носії, наповнювачі, зв'язувальні агенти і т.п. Сполука за цим винаходом може вводиться всім видам ссавців, включаючи людей, приматів, собак і т.п., оральним шляхом, наприклад у вигляді таблеток, капсул, кульок, гранул або порошків, або вона може вводиться парентеральним шляхом у вигляді ін'єкційних препаратів, або вона може вводиться інтраназально або у вигляді трансдермальних накладок. Типові тверді препарати будуть містити від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг кристалічної форми за цим винаходом.

Доза для дорослих становить від 1 до 2000 мг на день і може вводиться за один прийом або за 2-4 прийоми впродовж дня. Краще, щоб кристалічна лікарська форма за цим винаходом вводилась в дозі в межах від 2,5 мг до 10 мг на день за один прийом або за 2-4 прийоми впродовж дня.

Типовий ін'єкційний препарат можна одержати, помістивши асептично 250 мг сполуки формули I у флакон, асептично висушивши її виморожуванням і закупоривши флакон. Перед використанням вміст флакону змішують з 2 мл фізіологічного сольового розчину і одержують ін'єкційний препарат.

Має бути зрозумілим, що конкретний рівень дози і частота введення дози для кожного даного суб'єкту будуть різними і будуть залежати від широкого кола чинників, включаючи активність використовуваної сполуки, метаболічну стабільність і тривалість дії цієї сполуки, вид, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і раціон харчування суб'єкту, спосіб і час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських препаратів і тяжкість стану, який лікується.

Інгібіторну активність сполук за цим винаходом щодо DPP-4 можна оцінити за допомогою системи проб *in vitro*, які визначають ступінь пригнічення опосередкованого DPP-4 розщеплення відповідного субстрату або псевдосубстрату. Константу пригнічення (K_i) для інгібіторів DPP-4 за цим винаходом можна визначити методом, описаним в експериментальному розділі далі.

Випробування

Клонування, експресія і очистка DPP-4 людини

Для одержання DPP-4 людини було здійснено ПЛР (Red-tag полімераза, Sigma) на кДНК людини з плаценти (Clontech) з використанням двох праймерів -ACGCCGACGATGAAGACA і AGGTAAAGAGAAACATTGTT, на основі нуклеотидної послідовності клону людини (номер доступу M74777). Продукти ПЛР було клоновано у вектор pcDN4/HisMax TOPO (Invitrogene). Для стабільної трансфекції клітин CHO-DG44 DPP4 знову провели через полімеразну ланцюгову реакцію з використанням праймерів GGTACCAGCGCAGAGGCTT і CTCGAGCTAAGGTAAAGAGAAACATTG, щоб створити сайти KpnI і XhoI. Сайти KpnI і XhoI були використані для виділення N-термінального гена з Гіс-маркерним знаком. Цей Гіс-маркерний знак, який можна відщепити і видалити ентерокіназою, було включено для забезпечення очистки за допомогою колонки TALON для проведення хроматографії за спорідненістю. Згаданий ген було введено в сайти KpnI і XhoI вектора pD16 для стабільної трансфекції. Стабільні клітинні лінії були одержані шляхом трансфекції цього вектора експресії в клітини яєчника китайського хом'яка (CHO-DG44) за допомогою електроімпульсного відкриття клітинних пор (так званої електропорації). Клітинну лінію CHO-DG44 було вирощено на середовищі PFCHO, доповненому HT (гліцин, гіпоксантин і тимідин, Invitrogene), глютаміном і Рекомбуліном (ICN). Потім зібрали 1×10^7 клітин/мл, провели трансфекцію, використавши 60 мкг ДНК, за допомогою електропорації при 300 В, після чого перенесли в колбу T75. На третій день після трансфекції видалили доповнення HT і почали селекцію метотрексатом (MTX, 10 нМ, ICN). Ще через 10 днів ці клітини перенесли в індивідуальні лунки 96-лункових планшет. Кожні 10 днів концентрацію MTX підвищували в 2-3 рази, до максимального рівня 400 нМ. Остаточний відбір стабільної клітинної лінії базувався на виході і активності експресованого білка.

Спроба очистити рекомбінантний DPP-4 за допомогою смоли Talon не була успішною, даючи низькі виходи і пропускаючи через колонку більшу частину активності DPP. Тому білок було піддано подальшій очистці з використанням аніонного обміну (Sephacrose Q), гель-фільтрації (S-200) та колонок MonoQ з високим розкладанням. Остаточний білок давав єдину полосу на SDS-PAGE гелях. Аналіз амінокислотної послідовності виявив дві популяції DPP-4 у зразку. Одна частина цього білка мала 27 амінокислот, відсічених від N-кінця, тоді як в другій

частині відсутніми були 37 амінокислот N-кінця. Можна припустити, що під час виділення весь трансмембранний домен (включаючи Пс маркер) видаляється протеазами, присутніми в клітинах CHO. Загальну концентрацію білка було визначено за допомогою методу Бредфорда, а кількість активного DPP-4 було встановлено шляхом титрування цього ферменту з використанням раніше охарактеризованого інгібітору ($K_i=0,4$ нМ). Під час інгібування або каталізу не спостерігалось жодних ознак двофазної поведінки, а це дозволяє припустити, що обидві популяції білка є функціонально ідентичними.

Тести на пригнічення DPP-4 для саксагліптину і його солей

Пригнічення активності DPP-4 людини оцінювалось в умовах стану, що встановився, за підвищенням поглинання при 405 нм після розщеплення псевдосубстрату, Gly-Pro-pNA. Тести проводились на 96-лункових планшетах з використанням зчитувача планшет Thermomax. Типово реакційні суміші містили 100 мкл буферу АТЕ (100 мМ Асес, 52 мМ Tris, 52 мМ етаноламіну, рН 7,4), 0,45 нМ ферменту, 120 або 1000 мкМ субстрату ($S < K_m$ і $S > K_m$, $K_m=180$ мкМ) і перемінну концентрацію інгібітору. Для забезпечення стану, що встановився, для інгібіторів з повільним зв'язуванням фермент попередньо інкубували з даною сполукою впродовж 40 хвилин до додавання субстрату, щоб ініціювати реакцію. Всі серійні розведення інгібітору робились в ДМСО (диметилсульфоксид), і кінцева концентрація не перевищувала 1 %.

Активність інгібітору оцінювалась шляхом підгонки даних щодо пригнічення активності до ізотерми зв'язування:

$$\frac{v_i}{v} = \frac{\text{Діапазон}}{1 + \left(\frac{I}{IC_{50}} \right)^n} + \text{Фон}, \quad (1)$$

де v_i - це початкова швидкість реакції при різних концентраціях інгібітору I ; v - це контрольна швидкість за відсутності інгібітору; діапазон - це різниця між швидкістю без пригнічення і фоном; фон - це швидкість спонтанного гідролізу субстрату за відсутності ферменту; n - це коефіцієнт Хілла (характеризує зв'язування молекул субстрату з активними центрами ферменту).

Вирахувані IC_{50} при кожній концентрації субстрату були трансформовані в K_i в припущенні конкурентного пригнічення у відповідності до:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{S}{K_m} \right)}. \quad (2)$$

Всі інгібітори були конкурентними, про що свідчить дуже добре погодження значень K_i , одержаних в тестах з високими і низькими концентраціями субстрату. У випадках, коли IC_{50} при низькій концентрації субстрату була близькою до концентрації ферменту, яка використовувалась в даному тесті, такі дані підганяли до рівняння Моррісона (Morrison, J.F. et al., Advances in Enzymology, 61:206 (1988)) для врахування вичерпання вільного інгібітору:

$$\frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{(E + I + IC_{50}) - \sqrt{(E + I + IC_{50})^2 - 4EI}}{2E}, \quad (3)$$

де v_i та v_0 - це швидкості в стані, що встановився, визначені у присутності і за відсутності інгібітору; E - це концентрація ферменту.

Кожне значення IC_{50} далі уточнювалось по K_i для врахування концентрації субстрату в тесті за допомогою рівняння (2).

Приклади

Наступні приклади призначені для того, щоб описати даний винахід більш докладно. Ці приклади, які являють собою найкращий на сьогодні спосіб, передбачуваний для здійснення цього винаходу, задумані для того, щоб ілюструвати, а не обмежувати даний винахід.

Отримання сполук формули I в загальному вигляді описане в патенті США № 6,395,767, Приклад 60, а також в публікації US2005/0090539 A1 від 28 квітня 2005 р., Схеми VII і VIIB та Приклади 41 і 42. Патент США № 6,395,767 і публікація US2005/0090539 A1 в повному об'ємі включені в даний опис за посиланням.

Приклад 1

Приготування форми моногідрату вільної основи саксагліптину (Н-1 форма)

18 г Вос-захищеного саксагліптину IA помістили в колбу з трьома шийками, оснащену механічною мішалкою, термopарою і впускним каналом для газу N_2 . Додали етилацетат (180 мл), щоб розчинити Вос-захищений саксагліптин. Потім додали 14,8 мл 37 % соляної кислоти, і суміш перемішували при 23 °C впродовж 4 годин, чого було достатньо, щоб реакція закінчилась. Додали 180 мл етилацетату і охолодили реакційну колбу до 16 °C.

До охолодженої колби з реакційною сумішшю додали безводний калію карбонат (60 г), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Тверду речовину, що утворилась, відфільтрували, корж промили 100 мл етилацетату, а фільтрат зібрали і концентрували приблизно до 61 г. По краплі додали до фільтрату 1 мл води, і суміш перемішували, аж поки почали утворюватись кристали. По краплі додали до фільтрату ще 1 мл води, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Суміш профільтрували і висушили, одержавши 10,5 г моногідрату вільної основи саксагліптину (Н-1 форма); вихід 77 % (чистота 99,2 AP).

Приклад 2

Приготування форми моногідрату вільної основи саксагліптину (Н-1 форма)

300 г (0,723 моль) Вос-захищеного саксагліптину ІА (концентрація 90,6 %) помістили в 12-л колбу з трьома шийками, оснащену механічною мішалкою, щупом і каналом для впуску газу N_2 . Додали метиленхлорид (3 л), метиловий спирт (288 мл; 7,23 моль) і 36 % HCl (288 мл; 3,5 моль; 4,8 екв.). Суміш перемішували впродовж 18 годин, чого було достатньо для завершення реакції (Вос-захищений саксагліптин в CH_2Cl_2 був <1 мг/мл). Суміш розділилась на дві фази; верхній водний шар зібрали (нижній метиленхлоридний шар злили). До вилученої водної фази додали метиленхлорид (6 л) і воду (720 мл). Потім до водної фази додавали по краплі 5N NaOH (приблизно 600 мл), щоб відрегулювати рН до 9,0-10,5. Додали твердий NaCl (120 г), і суміш перемішували впродовж 20 хвилин. Після розділення фаз зібрали нижній метиленхлоридний шар (верхній водний шар злили). Метиленхлоридний шар промили 1 % розчином розсолу амонію хлориду (450 мл). Після розділення фаз зібрали нижній метиленхлоридний шар (верхній водний шар з рН 7,8 злили). Додали етилацетат (біля 4 л) і в той же час відганяли метиленхлорид при 25 °C/50 мм рт. ст. Перегонку припинили, коли кінцевий об'єм досяг 2,5 л. Рідину, що залишилась, профільтрували для видалення твердого NaCl. Концентрування продовжували до приблизно 1 кг (приблизно 170 г) вільної основи саксагліптину моногідрату в 1 л етилацетату. По краплі додавали воду (17 мл), і суміш витримали приблизно 10 хвилин до початку кристалізації. Додали ще 17 мл води, і одержану суспензію перемішували 30 хвилин. Суспензію профільтрували, і одержаний корж промили етилацетатом (150 мл). Промитий корж висушили при кімнатній температурі під вакуумом і одержали 186 г моногідрату вільної основи саксагліптину (Н-1 форма); вихід 81 %.

Приклад 3

Приготування форми моногідрату вільної основи саксагліптину (Н-1 форма)

Суміш з 1 г Вос-захищеного саксагліптину (ІА), 1 мл ізопропілового спирту, 1 мл води і 0,28 мл концентрованої HCl нагріли до 65 °C і витримали при 65 °C впродовж 90 хвилин. До нагрітої суміші додали 2 мл води, і суміш охолодили до 25 °C. Додали 12 мл метиленхлориду і відрегулювали рН суміші до ~9, використавши 0,2 мл 10N гідроокису натрію і 0,4 мл 25 % калію карбонату. 1,25 г натрію хлориду розчинили в цьому розчині з відрегульованим рН. Коли розчин розділився на два шари, багату органічну фазу зібрали.

Багату органічну фазу концентрували під атмосферним тиском до 3 мл, щоб видалити залишкову воду. Концентровану органіку охолодили до 25 °C, додали 2 мл етилацетату і розчин профільтрували, щоб видалити залишковий натрію хлорид. 0,05 мл води додали до цього розчину, який витримали 30 хвилин до утворення суспензії з кристалів продукту. До суспензії, що містить кристали, додали 0,21 мл води і піддали перегонці при постійному об'ємі при менш ніж 30 °C, додаючи 2 мл етилацетату приблизно зі швидкістю перегонки. Додали 0,08 мл води, суміш охолодили до ~5 °C і витримали впродовж 30 хвилин, одержану суспензію профільтрували, корж промили сумішшю з 2 мл етилацетату і 0,04 мл води. Суміш висушили при 40 °C (підтримуючи точку роси близько -8 °C) і відділили кристали моногідрату вільної основи саксагліптину.

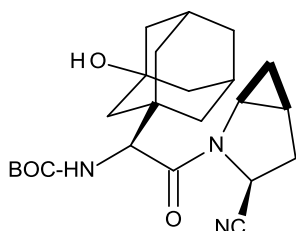
Приклад 4 Приготування кристалічного саксагліптину у формі його вільної основи (N-3 форма)

Моногідрат вільної основи саксагліптину (Н-1 форма) розчинили в 9 мл метиленхлориду і 1 мл ізопропілового спирту (ІРА) на грам моногідрату саксагліптину (Н-1 форма), одержаний розчин випарили до сухості з утворенням олії. Цю олію розчинили в 10 мл етилацетату на грам моногідрату саксагліптину (Н-1 форма), одержаний розчин випарили до 3 мл розчину на грам моногідрату саксагліптину (Н-1 форма), одержаний розчин розвели 10 мл етилацетату на грам моногідрату саксагліптину (Н-1 форма), після чого випарували до 3 мл розчину на грам моногідрату саксагліптину (Н-1 форма) з утворенням суспензії вільної основи саксагліптину (N-3 форма). Якщо N-3 суспензія не утворюється, етапи розведення етилацетатом і випаровування слід повторювати до утворення суспензії, одержану суспензію профільтрували і висушили при

40 °C під потоком азоту, щоб одержати кристали вільної основи саксагліптину (N-3 форма), одержані у такий спосіб кристали зберігали під сухим азотом.

Приклад 5

Приготування кристалічної солі моногідрохлориду саксагліптину дигідрату (H2-1 форма) А.



5

Сполуку Частини А було приготовано, як описано в публікації № US2005/0090539 А1 від 28 квітня 2005 р., наступним чином: (4,19 г; 10,1 ммоль) розчинили в безводному CH_2Cl_2 (25 мл) і охолодили до 0 °C, після чого обробили трифтороцтовою кислотою (15 мл) і перемішували впродовж 2,5 годин при температурі оточуючого середовища. Розчинники видалили шляхом ротаційного випарювання, а залишок забрали толуолом (5 мл) і висушили під зниженим тиском. Титрування з використанням Et_2O дала титуюльну сполуку у вигляді білої твердої маси (3,92 г; 90 %).

10

В. Приготування кристалічної солі моногідрохлориду саксагліптину дигідрату (H2-1 форма)

50 мг солі трифтороцтової кислоти (TFA) саксагліптину (концентрація 92 %) розчинили в 0,2 мл води. Значення pH одержаного водного розчину відрегулювали приблизно до 9,4 за допомогою 1N NaOH. Утворились водний і органічний шари. Водний шар екстрагували 2 x 0,5 мл метиленхлориду. Об'єднаний багатий метиленхлоридний розчин промили 1 мл води.

15

До багатого метиленхлоридного розчину додали 0,116 мл (1 екв.) розчину 1N HCl. Прозорий розчин, що утворився, висушили до сухості, одержавши тверду масу.

20

Щоб розчинити цю тверду масу, її змішали з 0,2 мл етилового спирту, одержаний етанольний розчин нагріли до 45 °C і додали до нього 0,3 мл t-бутилметилового ефіру. Розчин перетворився на суспензію.

Отриману суспензію охолодили з 45 °C до 20 °C за одну годину. Охолоджену суспензію профільтрували, а одержаний корж висушили при кімнатній температурі під вакуумом, одержавши моногідрохлоридну сіль саксагліптину дигідрат (H2-1 форма).

25

Приклад 6

Приготування кристалічного тартрату саксагліптину, який містить 1 еквівалент H_2O (H.5-1 форма)

200 мг солі трифтороцтової кислоти (TFA) саксагліптину розчинили в 4 мл деіонізованої води. Значення pH одержаного водного розчину відрегулювали приблизно до 9,4 за допомогою 1N NaOH. Утворились водний і органічний шари. Багатий водний шар екстрагували 3x2 мл метиленхлориду. Об'єднаний багатий метиленхлоридний розчин промили 4 мл деіонізованої води.

30

До багатого метиленхлоридного розчину додали 2,6 мл етилового спирту і нагріли розчин до 35 °C. В нагрітий розчин ввели кристали тартрату саксагліптину (0,5 екв. H_2O) (H.5-1 форма).

35

1 г L-тартрату розчинили в етиловому спирті. До багатого розчину продукту додали вісьмома порціями 326,4 мкл розчину тартрату. Утворилась суспензія, одержану суспензію охолодили з 35 °C до 20 °C за півгодини і струшували впродовж ночі. Потім суспензію профільтрували, а одержаний корж висушили при температурі 30 °C під вакуумом, одержали кристали тартрату саксагліптину, які містять 1 еквівалент H_2O (96 мг; вихід 39,3 М %).

40

Приклад 7

Приготування кристалічного бензоату саксагліптину (H-1 форма)

600 мг солі трифтороцтової кислоти (TFA) саксагліптину (концентрація 92 %) розчинили в 3 мл деіонізованої води. Значення pH одержаного водного розчину відрегулювали приблизно до 9,1 за допомогою 1N NaOH. Утворились водний і органічний шари. Водний шар екстрагували 6x6 мл метиленхлориду. Об'єднаний багатий метиленхлоридний розчин промили 3 мл деіонізованої води і висушили (Rotavap). Одержану тверду масу розчинили в 6 мл 95 % о/о етилового спирту.

45

При кімнатній температурі до багатого етанольного розчину додали порціями 0,648 мл (1 екв.) розчину бензойної кислоти в етиловому спирті (концентрація = 1 г/3 мл), щоб викликати кристалізацію і одержати суспензію кінцевого кристалічного матеріалу.

50

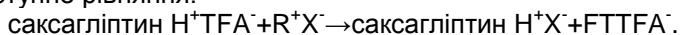
Отриману суспензію перемішували щонайменше 1 годину, після чого профільтрували. Вологий корж промили 3 мл 95 % о/о етилового спирту. Промитий корж сушили при 30 °C під

вакуумом впродовж ночі, щоб одержати 449,7 мг (вихід 76,8 М %) саксагліптину бензоату моногідрату (Н-1 форма).

Приклад 8

5 Приготування кристалічних солей HCl, HBr, HI, NH₄SO₄, TFA, геміTFA, NO₃, бензоату, 1:1 Н-тартрату і (2:1) фумарату

Кристалічну сіль трифтороцтової кислоти (TFA) саксагліптину було перетворено на кристалічну форму титульних солей шляхом простого іонного метатезису у воді, як показує наступне рівняння:



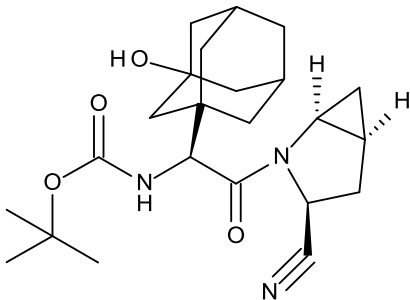
10 Загалом, титульні солі було одержано шляхом розчинення 10 мг солі TFA саксагліптину в мінімальній кількості теплої води. До цього розчину додавали двократний надлишок бажаної солі для метатезису, як показано далі. Кристали нової солі саксагліптину утворювались після відстоювання. В кількох випадках метатезис не відбувався (наприклад, з № 3 (цитратом), або + Na₂ (сукцинатом), або + K₂HPO₄, або + NaF), а замість того кристалізувались нові форми TFA солі.

Протиіони є такими:

Форма солі саксагліптину	Форма	Джерело/розчинники
(1:1) TFA	N-1	Na ₂ тартрат
(1:1) TFA	H2-2	KH ₂ PO ₄
HCl	H2-1	NaCl
HBr	H2-1	KBr
HI	H2-1	KI
NH ₄ SO ₄	H3-1	(NH ₄) ₂ SO ₄
геміTFA	H.5-1	Na ₃ (цитрат) або + Na ₂ (сукцинат), або + K ₂ HPO ₄ , або + NaF
NO ₃	N-1	KNO ₃
Бензоат	H-1	Na бензоат
(1:1) Н-тартрат	H.5-1	NaN тартрат
(2:1) фумарат	H4-1	Na ₂ (фумарат)

Приклад 9

20 Приготування кристалічної солі 1,33 гідрохлорид саксагліптину 1,67 гідрат (Н1,67-1 форма)



1 еквівалент Вос-захищеної сполуки і 2-16 мл етилацетату на 1 грам Вос-захищеної сполуки змішували з 4 еквівалентами концентрованої соляної кислоти (-37 %).

25 Отриману суміш перемішували при 20-25 °С приблизно 3 години, і за цей час Вос-захищена сполука перетворювалась на кристали гідратованого саксагліптину (Н1,67-1 форма).

Отримані у такий спосіб кристали гідратованого саксагліптину відфільтрували, промили етилацетатом і зібрали.

Приклад 10

30 Приготування кристалічної дигідрохлоридної солі саксагліптину дигідрату (H2-1 форма)

80 мг саксагліптину моногідрату (Н-1 форма) розчинили в 4М HCl в діоксані (0,2 мл) і кількох краплях етилового спирту.

Після відстоювання при кімнатній температурі утворились кристали дигідрохлоридної солі разом з певною кількістю кристалів моногідрохлориду дигідрату.

Приклад 11

35 Приготування кристалічної гідрохлоридної солі саксагліптину (форма 0,75-3), яка містить 0,75 еквівалента H₂O

Один кристал саксагліптину HCl дигідрату (H2-1 форма) нагрівали при 50 °C впродовж 2 годин, одержали один кристал гідрохлоридом солі саксагліптину (форма 0,75-3), який містить 0,75 еквівалента H₂O.

Приклад 12

5 Приготування кристалічної гідробромідної солі саксагліптину (H2-1 форма), яка містить 1 еквівалент H₂O

Сіль саксагліптину гідробромід дигідрат (H2-1 форма) нагрівали при 50 °C впродовж 2 годин, одержали кристали саксагліптину гідроброміду (H-1 форма), які містять 1 еквівалент H₂O.

Приклад 13

10 Приготування кристалічної гідрохлоридної солі саксагліптину (Структура P-5)

100 мг 2H-1 форми солі моно-HCl саксагліптину (дигідрату) (отриманої за методикою, подібною до описаної в Прикладі 5) додали до 2 мл сухого етилового спирту (висушеного на молекулярних ситах), одержану суміш нагрівали при 45 °C, доки не розчинилась вся сполука H2-1 форми, після чого нагрівання припинили. Кристалізація починалась, коли температура падала до 25±2 °C (близької до кімнатної температури), одержані кристали солі HCl саксагліптину Структури P-5 зберігались як суспензія в герметично закритому контейнері при 25±2 °C. Кристали, які зберігались в умовах оточуючого середовища, піддавались суттєвому перетворенню і ймовірно були H2-1 формою (при температурі, близькій до кімнатної).

Характеристика структури кристалів

20 Кристалічні структури, еквівалентні кристалічним структурам, які описані далі і є предметом даного винаходу, можуть демонструвати подібні, хоча і не ідентичні, аналітичні характеристики в межах припустимого діапазону похибок залежно від умов тестування, ступеня чистоти, устаткування та інших звичайних змінних величин, відомих спеціалістам в цій галузі.

Відповідно, для спеціалістів в цій галузі буде очевидним, що даний винахід припускає різні модифікації і варіації без відходження від об'єму і суті винаходу. Інші варіанти здійснення цього винаходу будуть очевидними для спеціалістів в цій галузі після аналізу опису винаходу і практики його реалізації, викладеної тут. Заявники задумували цей опис і приклади тільки як показові і такі, що не обмежують об'єм винаходу.

Рентгенівська порошкова дифрактометрія

30 Спеціаліст в цій галузі знає, що картину рентгенівської порошкової дифракції можна одержати з похибкою вимірювання, яка залежить від застосованих умов вимірювання. Зокрема, загальновідомо, що інтенсивності на картині рентгенівської порошкової дифракції можуть коливатись в залежності від застосованих умов вимірювання. Слід також розуміти, що відносні інтенсивності також можуть змінюватись в залежності від умов експерименту, і, відповідно, точний порядок інтенсивності не слід брати в розрахунок. До того ж, похибка вимірювання кута відхилення при дифракції для звичайної картини порошкової рентгенівської дифракції типово становить близько 5 % або менше, і цей ступінь похибки вимірювання слід враховувати при визначенні кутів відхилення при дифракції. Відповідно, слід розуміти, що кристалічні структури за цим винаходом не обмежуються тими кристалічними структурами, які дають картини дифракції рентгенівських променів, повністю ідентичні картинам рентгенівської порошкової дифракції, зображеним на супроводжуючих цей опис фігурах. Будь-які кристалічні структури, які дають картини рентгенівської порошкової дифракції, суттєво ідентичні картинам рентгенівської порошкової дифракції, зображеним на супроводжуючих цей опис фігурах, попадають в об'єм даного винаходу. Здатність оцінити суттєву ідентичність картин рентгенівської порошкової дифракції входить до компетенції спеціаліста в цій галузі.

45 Моногідрат вільної основи саксагліптину (1 екв. H₂O) (H-1 форма), сіль моно-HCl 2 H₂O саксагліптину (H2-1 форма), сіль HCl саксагліптину (0,75 екв. H₂O) (H0,75-3 форма), сіль 1,33 HCl саксагліптину (1,67 екв. H₂O) (H1,67-1 форма), дигідрохлоридна сіль саксагліптину (2 екв. H₂O) (2H-1 форма), сіль нітрат саксагліптину (N-1 форма), сіль бензоат саксагліптину (1 екв. H₂O) (H-1 форма), вільна основа саксагліптину (N-3 форма) і моногідрохлоридна сіль саксагліптину (Структура P-5)

Біля 200 мг дослідного зразка помістили в патрон приладу для порошкової рентгенівської дифрактометрії Philips (PXRD). Зразок перенесли в блок MPD приладу Philips (45 кВ, 40 мА, Cu Kα₁). Дані одержувались при кімнатній температурі в 2-32 2-тета діапазоні (постійний режим сканування, швидкість сканування 0,03 град./сек., автоматичне розходження і щілини проти розсіювання, приймальна щілина: 0,2 мм, вертушка для зразка: ВКЛЮЧЕНО).

Порошкові рентгенівські дифракційні картини для моногідрату вільної основи саксагліптину (H-1 форма), моно-HCl солі саксагліптину (H2-1 форма), солі HCl саксагліптину (H0,75-3 форма), солі HCl саксагліптину (H1,67-1 форма), солі нітрат саксагліптину (N-1 форма), солі бензоат саксагліптину (H-1 форма), вільної основи саксагліптину (N-3 форма) і солі HCl саксагліптину

(Структура P-5) наведені на Фіг. 1, 6, 11, 16, 21, 22 і 25, 28 і 29, відповідно. Вибрані позиції дифракційних піків (градуси $2\theta \pm 0,2$) для структур саксагліптину (крім N-3 і P-5 форм), вказаних в підзаголовку вище, наведені в Таблиці А далі. Характерні позиції дифракційних піків (градуси $2\theta \pm 0,1$) при кімнатній температурі базуються на високоякісній дифракційній картині, одержаній на дифрактометрі (CuK α) з капіляром, що обертається, з 28, каліброваному за методологією Національного інституту стандартів і технології США (NIST) та інших відповідних стандартів, відомих спеціалістам в цій галузі. Відносні інтенсивності, однак, можуть змінюватись в залежності від розміру і морфології кристалу.

Таблиця А

Вибрані характерні позиції дифракційних піків (градуси $2\theta \pm 0,1$) при кімнатній температурі, що базуються на високоякісній дифракційній картині, одержаній на дифрактометрі (CuK α) з капіляром, що обертається, з 29, каліброваному за методологією NIST та інших відповідних стандартів

Н-1 моногідрат вільної основи	N-3 вільна основа	Н-1 сіль бензоат	Н,75-3 сіль HCl	Н2-1 сіль HCl моно	Сіль 1,33 HCl (Н1,67- 1 форма)	Сіль 2 HCl (Н2-1 форма)	Н-1 сіль нітрат
12,4	5,2	6,6	5,0	6,8	5,4	7,2	5,5
13,3	7,9	8,3	7,0	11,1	7,0	8,6	7,0
13,6	10,8	15,3	8,1	13,7	13,8	11,6	11,1
14,7	11,5	16,1	11,4	14,6	14,2	14,3	14,4
16,2	13,0	16,9	13,4	15,2	14,6	15,7	15,1
18,2	14,6	17,5	14,0	16,4	16,1	19,5	15,7
19,9	15,6	17,8	14,5	17,0	16,6	22,5	16,4
20,9	15,9	18,6	18,6	20,2	18,6		16,8
21,9	16,5	21,3	19,4	21,1	19,0		19,6
22,4			20,0		20,3		

Характерні позиції дифракційних піків (градуси $2\theta \pm 0,1$) при кімнатній температурі (Фіг. 28), що базуються на високоякісній дифракційній картині, одержаній на дифрактометрі (CuK α) з капіляром, що обертається, з 28, каліброваному за методологією NIST та інших відповідних стандартів, для Структури P-5 солі HCl саксагліптину наведені далі в Таблиці А'.

Таблиця А'

Матеріал P-5, сіль HCl

6,2
10,7
14,5
15,0
15,6
16,2
18,1
18,7
21,1

Гібридні картини порошкової рентгенівської дифракції (PXRD)

«Гібридні» імітовані картини порошкової рентгенівської дифракції, показані на Фіг. 1, 6, 11, 16, 21, 22 і 25, були одержані, як описано в літературі (Yin, S. et al., American Pharmaceutical Review, 6(2):80 (2003)). Параметри комірки при кімнатній температурі були одержані шляхом здійснення очищення комірки за допомогою програми CellRefine.xls. Вхідні дані до цієї програми включають 2-тета позицію з приблизно 10 відображень, одержаних з експериментальної порошкової дифракційної картини при кімнатній температурі; відповідні індекси Міллера, hkl, були встановлені на основі даних для монокристалу, одержаних при низькій температурі. Нова (гібридна) PXRD була обчислена (за допомогою однієї з програм системи програмного забезпечення Alex або Lattice View) шляхом введення молекулярної структури, визначеної при

низькій температурі, у комірку кімнатної температури, одержане на першому етапі даної процедури. Молекули вводяться у такий спосіб, який зберігає розмір і форму молекули, а також позицію цих молекул відносно комірки, з якого вони походять, але дозволяє збільшувати міжмолекулярні відстані цієї комірки.

5 Порошкова рентгенівська дифракція (з використанням дифрактометричної системи GADDS-NB)

Дані рентгенівської порошкової дифракції (PXRD) для N-3 форми вільної основи (без домішок) саксагліптину були одержані за допомогою Bruker C2 GADDS (GADDS = General Area Detector Diffraction System, що можна перекласти як загальна дифрактометрична система з двомірним детектором). Випромінювання було $\text{CuK}\alpha$ (40 кВ, 50 мА). Відстань зразок-датчик складала 15 см. Порошкові зразки поміщали в запаєні скляні капіляри діаметром 1 мм або менше; такий капіляр обертався під час збору даних. Дані реєструвались для $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ при тривалості експозиції зразка щонайменше 2000 секунд, одержані двомірні дифракційні лінії інтегрувались для створення традиційної одномірної картини PXRD з розміром кроку 0,02 градуса 2 θ в діапазоні від 3 до 35 градусів 2 θ .

Порошкові рентгенівські дифракційні картини (спостережувані і імітовані) для N-3 форми вільної основи саксагліптину показані на Фіг. 25.

Термальний гравіметричний аналіз

Експерименти з термальним гравіметричним аналізом (TGA) здійснювались на приладі TA Instruments™ моделі Q500. Зразок (приблизно 10-30 мг) поміщали в платинову чашку, яку попередньо тарували, масу зразка визначали точно і реєстрували до однієї тисячної міліграму за допомогою вказаного приладу. Піч продували азотом зі швидкістю 100 мл/хв. Дані збирали в інтервалі між кімнатною температурою і 200 °C для H2-1 солі HCl, між кімнатною температурою і 300 °C для H-1 моногідрату вільної основи та H-1 солі бензоат і між кімнатною температурою і 350 °C для H0,75-3 солі HCl при швидкості нагрівання 10 °C/хв.

Криві TGA для моногідрату вільної основи (H-1 форма), солі HCl (H2-1 форма), солі HCl (H0,75-3 форма), солі 1,33 HCl (H1,67-1 форма), солі бензоат (H-1 форма) та структур вільної основи (N-3 форма) показані на Фіг. 3, 8, 13, 18, 24 і 27, відповідно. Втрати маси відповідає одному молю води і одному молю пропілену гліколю на моль структури, що аналізується.

30 Як видно на Фіг. 3, моногідрат вільної основи (H-1 форма) мав TGA втрату маси близько 5,4 % до температури близько 120 °C.

Спостерігалось також, що моногідрат вільної основи (H-1 форма) мав 0,1 % приріст маси в діапазоні 25-75 % відносної вологості при 25 °C; отже, він не є гігроскопічним.

35 Як видно на Фіг. 8, сіль HCl (H2-1 форма) мала TGA втрату маси близько 5,6 % до температури близько 85 °C.

Як видно на Фіг. 13, сіль HCl (H0,75-3 форма) мала TGA втрату маси близько 4 % до температури близько 120 °C.

Як видно на Фіг. 18, сіль 1,33 HCl (H 1,67-1 форма) мала TGA втрату маси 10,85 % до температури близько 150 °C.

40 Як видно на Фіг. 24, сіль бензоат (H-1 форма) мала TGA втрату маси близько 3,94 % до температури близько 120 °C.

Як видно на Фіг. 27, вільна основа (чиста) (N-3 форма) мала TGA втрату маси близько 0,001 до температури близько 125 °C.

Диференційна скануюча калориметрія

45 Термічна поведінка в твердому стані моногідрату вільної основи (H-1 форма), солі HCl (H2-1 форма), солі HCl (H0,75-3 форма), солі 1,33 HCl (H1,67-1 форма), солі бензоат (H-1 форма) та структур вільної основи (N-3 форма) досліджувалась за допомогою диференційної скануючої калориметрії (DSC). Криві DSC для вище перелічених структур показані на Фіг. 2, 7, 12, 17, 23 і 26, відповідно.

50 Експерименти із застосуванням диференційної скануючої калориметрії (DSC) здійснювались на приладі TA Instruments™ моделі Q1000. Зразок (приблизно 2-6 мг) поміщали в алюмінієву чашку, яку попередньо тарували, масу зразка визначали точно і реєстрували до однієї соті міліграму, після чого переносили в прилад для DSC. Прилад продували азотом зі швидкістю 50 мл/хв. Дані збирали в інтервалі між кімнатною температурою і 300 °C для H2-1 солі HCl, H-1 моногідрату вільної основи і H-1 солі бензоату та між кімнатною температурою і 350 °C для H0,75-3 солі HCl при швидкості нагрівання 10 °C/хв. Графік було побудовано з ендотермічними піками, спрямованими донизу.

55 Як видно на Фіг. 2, моногідрат вільної основи (H-1 форма) мав DSC ендотермію в інтервалі від приблизно кімнатної температури до приблизно 120 °C.

Як видно на Фіг. 7, сіль HCl (H2-1 форма) мала DSC ендодерму в інтервалі від приблизно кімнатної температури до приблизно 85 °C.

Як видно на Фіг. 12, сіль HCl (H0,75-3 форма) мала DSC ендодерму в інтервалі від приблизно кімнатної температури до приблизно 150 °C.

5 Як видно на Фіг. 17, сіль 1,33 HCl (H1,67-1 форма) мала DSC ендодерму в інтервалі від приблизно кімнатної температури до приблизно 150 °C.

Як видно на Фіг. 23, сіль бензоату (H-1 форма) мала DSC ендодерму в інтервалі від приблизно кімнатної температури до приблизно 300 °C.

10 Як видно на Фіг. 26, вільна основа (без домішок) (N-1 форма) мала DSC ендодерму в інтервалі від приблизно 135 °C до приблизно 140 °C.

Спеціалісти в цій галузі, однак, можуть зауважити, що при DSC вимірюваннях існує певний ступінь варіабельності дійсно вимірюваних початкової і пікової температур, які залежать від швидкості нагрівання, форми і чистоти кристалу, а також від інших параметрів вимірювання.

Раманівська спектроскопія

15 Раманівські спектри для моногідрату вільної основи (H-1 форма), солі HCl (H2-1 форма) і солі HCl (H0,75-3 форма) були одержані з розкладанням 8 см^{-1} і 128 розгортками, складеними разом, за допомогою спектрофотометру Nicolet 950 FT-Raman. Довжина хвилі лазерного збудження складала 1065 нм. Були використані CaF_2 розщеплювач пучка і InGaS детектор високої чутливості.

20 Раманівські спектри для моногідрату вільної основи (H-1 форма), солі HCl (H2-1 форма), солі HCl (H0,75-3 форма) і солі 1,33 HCl (H1,67-1) показані на Фіг. 4, 9, 14 і 19, відповідно.

Інфрачервона спектроскопія

25 Інфрачервоні спектри для моногідрату вільної основи (H-1 форма), солі HCl (H2-1 форма) і солі HCl (H0,75-3 форма) були одержані з розкладанням 4 см^{-1} і 32 розгортками, складеними разом, за допомогою спектрофотометру Nicolet 560 FT-IR, оснащеного KBr розщеплювачем пучка та DTGS детектором. Підготовка зразка здійснювалась методом затухаючого загального відбиття (ATR) з використанням пристрою для взяття зразків з алмазом однократного відбиття DurasampIR від SensIR. Для внесення корекції на довжину шляху було передбачено етап корекції ATR.

30 Інфрачервоні спектри для моногідрату вільної основи (H-1 форма), солі HCl (H2-1 форма), і солі HCl (H0,75-3 форма) і солі 1,33 HCl (H1,67-1 форма) показані на Фіг. 5, 10, 15 і 20, відповідно.

Спектроскопія Фур'є в ближній інфрачервоній ділянці (FT-NIR)

35 Дані для Структури Р-5 солі HCl саксагліптину (показані на Фіг. 30) були одержані при кімнатній температурі в режимі відбиття на спектрометрі Фур'є для ближньої інфрачервоної ділянки Thermo Nicolet Antaris, оснащеному фотометричною кулею. Було одержано 64 розгортки при розкладенні 8 см^{-1} з підсиленням 1 і без ослаблення джерела, з апертурою, виставленою на 100. Інтерферограму було одержано за допомогою 20-бітового цифрового кодеру при швидкості дзеркала 1.2659. Було застосовано фазову корекцію Mertz'a з аподизацією (вид масової обробки даних) середньої величини за Norton-Beer. Позицію дзеркала виставляли по гелій-неоновому лазеру. Жодного заповнення нулями не застосовували. Дані були одержані від 4000 см^{-1} до 10000 см^{-1} на InGaAs детекторі з розщеплювачем пучка CaF_2 . Загальний час знімання даних склав близько 34 секунд. Фон було враховано за допомогою еталонного зразку відбиття при використанні установок, ідентичних установкам спектру. Дані для фону і зразка були оброблені з використанням програмного забезпечення Result Operation, одержані дані було представлено як $\log I/R$ по ординаті і хвильові числа по абсцисі. Корекції вихідних даних, згладжування зразку, корекції розсіювання або похідних не застосовувалось.

40 Зразки поміщали безпосередньо у вікно для зразка, у флакон з прозорого безбарвного скла або на предметне скло мікроскопу. Порошкоподібні зразки лікарської речовини типово накладали шаром $>1\text{ мм}$ завтовшки. Таблетки з плівковим покриттям типово аналізували, центруючи інтактну таблетку безпосередньо у вікні фотометричної кулі. Дані щодо таблеток з покриттям візуалізувались на певних ділянках, так що внесок від піків покриття або наповнювачів серцевини, що накладались, був мінімальним.

Як видно на Фіг. 30, Структура Р-5 солі HCl не демонструє жодних піків від плацебо.

55 Рентгенівський аналіз монокристалів

Для аналізу структури були одержані монокристали і досліджені за допомогою рентгенівської дифракції.

60 Дані були одержані на серійному дифрактометрі Bruker-Nonius² CAD4. Параметри кристалічної комірки були одержані шляхом аналізу методом найменших квадратів експериментальних установок дифрактометру для 25 відбиттів під великими кутами.

Інтенсивності вимірювались з використанням $\text{CuK}\alpha$ випромінювання ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) при постійній температурі з θ - 2θ регульованим методом сканування і коригувались тільки з урахуванням поляризаційних факторів Лоренца. Фонові значення брались на краях розгортки для половини часу сканування. Як варіант, дані для монокристалів одержувались за допомогою системи

- 5 Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 з використанням $\text{CuK}\alpha$ випромінювання ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$). Індексация і обробка даних щодо визначеної інтенсивності здійснювались за допомогою програми HKL2000 в пакеті програмного забезпечення Collect⁴.

При потребі кристали охолоджували в холодному струмені кріосистеми Oxford⁵ під час збору даних.

- 10 Структури оцінювали прямими методами і уточнювали на основі спостережуваних відбиттів з використанням пакету програмного забезпечення SDP⁶ з незначними локальними модифікаціями або кристалографічного пакету MAXUS⁷.

- 15 Похідні атомні параметри (координати і температурні фактори) уточнювались за допомогою щільної матриці найменших квадратів. Функцією, мінімізованою в результаті уточнень, була $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R визначається як $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, тоді як $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w (|F_o|)^2]^{1/2}$, де w - це відповідна масова функція, яка залежить від похибок при визначенні спостережуваних інтенсивностей. Різницеві карти були перевірені на всіх стадіях уточнення. Водні вводили в ідеалізовані позиції з ізотропними температурними факторами, але жодні водневі параметри не змінювались.

- 20 Параметри кристалічної комірки для H-1 форми структури вільної основи саксагліптину моногідрату наведені далі в Таблиці 1. Параметр кристалічної комірки «молекул/на комірку», як він тут використовується, стосується кількості молекул в елементарній комірці кристалу.

² BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA

- 25 ³ Otwinowski, Z. et al., Macromolecular Crystallography, Academic, NY, publ., Carter, W.C., Jr. et al., eds., 276:307-326 (1997).

⁴ Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V. (1998).

⁵ Oxford Cryosystems Cryostream cooler: Cosier, J. et al., J. Appl. Cryst., 19:105 (1986).

⁶ SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716.

- 30 Scattering factors, including f and f', in the SDP software were taken from the "International Tables for Crystallography", Kynoch Press, Birmingham, England, 1974; Vol. IV, Tables 2,2A and 2, 3, 1.

⁷ maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland maXus: a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data.

35

Таблица 1

Дані кристалічної комірки для H-1 моногідрату вільної основи

Структура	T °C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
H-1 моногідрат вільної основи	22	7,270(1)	14,234(1)	16,929(1)	90	90	90	1	

T = температура (°C) для кристалографічних даних.

Z' = число молекул лікарського препарату на триклінну одиницю.

SG = просторова група.

- 40 В Таблиці 2 наведені позиційні параметри для структури H-1 форми вільної основи саксагліптину моногідрату при 22 °C:

Таблиця 2

Позиційні параметри і розрахункові стандартні відхилення для Н-1 форми вільної основи саксагліптину моногідрату при кімнатній температурі

Атом	x	y	z	B(iso)
O8	0,4468(4)	0,4805(1)	0,2806(1)	4,45(5)
O12	0,6276(3)	0,3520(1)	0,5513(1)	3,49(4)
O99	-0,0687(4)	0,3156(2)	0,4564(2)	6,27(6)
N1	0,3842(3)	0,6329(1)	0,2664(1)	2,56(4)
N6	0,8457(4)	0,6312(3)	0,2824(2)	6,64(8)
N9	0,1041(4)	0,4599(2)	0,3586(1)	4,00(5)
C2	0,5327(4)	0,6428(2)	0,2080(1)	3,07(5)
C3	0,5017(4)	0,7398(2)	0,1697(2)	3,85(6)
C4	0,3708(5)	0,7903(2)	0,2229(2)	4,15(6)
C5	0,2959(4)	0,7216(2)	0,2815(2)	3,27(5)
C6	0,7115(4)	0,6359(2)	0,2489(2)	4,13(6)
C7	0,4200(5)	0,7992(2)	0,3090(2)	4,38(6)
C8	0,3599(4)	0,5493(2)	0,3028(1)	2,74(5)
C9	0,2250(4)	0,5418(2)	0,3715(1)	2,71(5)
C10	0,3286(3)	0,5354(2)	0,4511(1)	2,27(4)
C11	0,4324(3)	0,4419(2)	0,4613(1)	2,33(4)
C12	0,5300(4)	0,4388(2)	0,5417(1)	2,57(4)
C13	0,3878(4)	0,4480(2)	0,6074(1)	3,16(5)
C14	0,2859(4)	0,5418(2)	0,5992(1)	3,31(5)
C15	0,1888(4)	0,5454(2)	0,5187(2)	3,04(5)
C16	0,4687(4)	0,6164(2)	0,4581(1)	2,74(5)
C17	0,5660(4)	0,6132(2)	0,5387(2)	3,11(5)
C18	0,4236(5)	0,6227(2)	0,6050(2)	3,85(6)
C19	0,6667(4)	0,5194(2)	0,5466(2)	3,05(5)
H121	0,539	0,295	0,547	4,5

Параметри кристалічної комірки для структури вільної основи саксагліптину півгідрату (Н.5-2 форма) наведені в Таблиці 3:

5

Таблиця 3

Дані кристалічної комірки для 1-10,5-2 форми

Форма	T °C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
H0,5-2	-40	13,841(2)	13,841(2)	15,273(6)	90	90	120	1	P64

T = температура (°C) для кристалографічних даних.

Z' = число молекул лікарського препарату на триклінну одиницю.

SG = просторова група.

В Таблиці 4 наведені позиційні параметри для H0,5-2 форми при -40 °C:

10

Таблиця 4

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для Н-5-2 форми вільної основи саксагліптину при -40 °С

Атом	x	y	z	B(iso)	Заповнення*
O8	0,0946(2)	0,1680(2)	0,1322(2)	2,69(7)	
O12	0,3654(2)	0,1944(3)	-0,1059(2)	3,96(9)	
O99	0,000	0,0000	0,0072(3)	4,1(1)	0,5
N1	0,1811(3)	0,2798(3)	0,2458(3)	2,41(8)	
N6	0,1705(5)	0,4474(4)	0,0879(4)	9,2(2)	
N9	0,1654(3)	0,0192(3)	0,1921(2)	2,58(9)	
C2	0,1139(4)	0,3337(4)	0,2334(4)^	3,7(1)	
C3	0,1396(4)	0,4072(4)	0,3164(5)	6,1(2)	
C4	0,2357(4)	0,4136(4)	0,3594(3)	3,5(1)	
C5	0,2578(4)	0,3286(4)	0,3177(3)	3,9(1)	
C6	0,1442(4)	0,3962(4)	0,1529(4)	5,1(1)	
C7	0,3398(4)	0,4516(5)	0,3087(4)	5,3(2)	
C8	0,1663(3)	0,1967(3)	0,1912(3)	2,4(1)	
C9	0,2353(3)	0,1401(3)	0,2039(3)	2,2(1)	
C10	0,3372(3)	0,1907(3)	0,1396(3)	2,4(1)	
C11	0,3006(3)	0,1699(3)	0,0432(3)	2,4(1)	
C12	0,4023(3)	0,2189(3)	-0,0163(3)	2,8(1)	
C13	0,4734(3)	0,1662(3)	0,0012(3)	3,0(1)	
C14	0,5120(3)	0,1863(4)	0,0973(3)	3,2(1)	
C15	0,4085(3)	0,1354(3)	0,1579(3)	2,6(1)	
C16	0,4099(3)	0,3161(3)	0,1546(3)	2,7(1)	
C17	0,5122(4)	0,3655(4)	0,0943(3)	3,3(1)	
C18	0,4710(3)	0,3442(4)	-0,0020(3)	3,2(1)	
C19	0,5826(4)	0,3107(4)	0,1131(3)	3,7(1)	
H121	0,291	0,202	-0,115	3,7	

*Заповнення становить 1, якщо інше не вказане.

Параметри кристалічної комірки для N-3 форми вільної основи (без домішок) саксагліптину наведені в Таблиці 5:

5

Таблиця 5

Дані кристалічної комірки для N-3 форми вільної основи (без домішок)

Форма	T °С	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
N-3	22	22,739(2)	25,646(2)	8,6785(3)	90	90	90	3	

T = температура (°С) для кристалографічних даних.

Z' = число молекул лікарського препарату на триклінну одиницю.

SG = просторова група.

10

В Таблиці 6 наведені позиційні параметри для N-3 форми вільної основи без домішок при 22°С:

Таблиця 6

Позиційні параметри і розрахункові стандартні відхилення для N-3 форми вільної основи
саксагліптину при кімнатній температурі

Атом	x	y	z	B(iso)
O1	-0,05987(10)	0,44920(9)	0,7049(3)	4,2
O2	-0,22352(10)	0,45680(11)	0,0364(3)	4,6
C3	-0,13471(13)	0,45476(13)	0,4101(4)	3,3
N4	-0,17842(14)	0,48805(13)	0,6584(3)	4,6
C5	-0,10153(14)	0,42147(14)	0,6705(4)	3,2
C6	-0,05076(13)	0,34842(13)	0,7914(4)	3,7
N7	-0,10266(11)	0,37054(10)	0,7152(3)	3,2
C8	-0,18981(13)	0,45279(14)	0,3039(4)	3,4
C9	-0,17285(14)	0,46183(14)	0,1359(4)	3,5
C10	-0,15349(14)	0,44283(14)	0,5790(4)	3,5
C11	-0,12974(15)	0,42073(16)	0,0841(4)	3,4
C12	-0,10595(17)	0,50825(15)	0,3914(4)	4,2
C13	-0,07321(16)	0,29766(14)	0,8668(5)	4,4
C14	-0,09167(16)	0,41289(15)	0,3530(4)	4,6
C15	-0,14527(19)	0,51534(15)	0,1222(5)	3,9
C16	-0,14873(15)	0,33258(15)	0,6982(5)	4,5
C17	-0,12994(17)	0,28580(15)	0,7875(6)	5,0
C18	-0,00471(16)	0,33843(15)	0,6762(5)	4,5
C19	-0,07432(15)	0,42285(17)	0,1838(4)	4,5
C20	-0,04633(17)	0,4763(2)	0,1696(5)	5,8
C21	-0,09005(18)	0,51780(17)	0,2225(5)	5,2
N22	0,03052(17)	0,33001(17)	0,5864(6)	7,0
C23	-0,1313(2)	0,28391(16)	0,6124(6)	6,2
O24	0,39419(11)	0,79443(10)	0,7172(3)	5,2
O25	0,42635(11)	0,87804(10)	0,1830(3)	5,2
C26	0,33327(16)	0,74865(14)	0,3620(4)	4,1
C27	0,28533(16)	0,69115(14)	0,7047(4)	4,1
C28	0,36687(15)	0,84136(14)	0,3812(4)	3,9
N29	0,33770(11)	0,72288(11)	0,7255(3)	3,8
C30	0,34677(15)	0,77270(14)	0,6836(4)	3,7
C31	0,31650(14)	0,80372(13)	0,4189(4)	3,7
N32	0,29296(13)	0,85315(12)	0,6688(4)	3,3
C33	0,30044(15)	0,80230(14)	0,5928(4)	4,9
C34	0,26124(14)	0,82134(14)	0,3289(4)	3,6
C35	0,34544(15)	0,75000(15)	0,1890(5)	3,9
C36	0,38554(15)	0,69249(14)	0,7927(4)	4,3
C37	0,37937(14)	0,84165(14)	0,2081(4)	4,5
C38	0,27380(16)	0,82210(14)	0,1559(4)	4,4
C39	0,39568(17)	0,78716(15)	0,1560(5)	4,5
C40	0,32459(16)	0,85960(15)	0,1222(5)	4,5
C41	0,29023(17)	0,76709(15)	0,1030(5)	4,7
C42	0,29718(17)	0,64009(15)	0,7822(5)	5,0
C43	0,29261(19)	0,64308(16)	0,6106(5)	5,3
C44	0,35622(18)	0,64272(16)	0,8560(6)	5,4
C45	0,4286(2)	0,68043(18)	0,6744(6)	6,1
N46	0,4604(2)	0,6688(2)	0,5760(7)	10,0
O47	0,15963(11)	0,62069(10)	0,7441(3)	4,7
C48	0,07982(15)	0,62631(14)	0,4479(4)	3,5
N49	0,11404(12)	0,54375(11)	0,7477(3)	3,5

Продовження табл. 6

Атом	x	y	z	B(iso)
C50	0,11611(15)	0,59490(14)	0,7079(4)	3,5
N51	0,04708(14)	0,66766(13)	0,6931(4)	4,5
C52	0,06518(14)	0,61853(13)	0,6214(4)	3,6
C53	0,02175(14)	0,63469(15)	0,3619(4)	3,9
O54	-0,02329(12)	0,64764(12)	0,1109(3)	5,7
C55	0,03222(16)	0,64207(15)	0,1904(4)	4,3
C56	0,11021(16)	0,57825(15)	0,3791(4)	4,6
C57	0,0712(2)	0,68926(17)	0,1661(5)	5,6
C58	0,06243(17)	0,59442(17)	0,1249(5)	4,6
C59	0,06628(16)	0,50661(15)	0,7200(5)	4,5
C60	0,16495(15)	0,51800(14)	0,8183(5)	4,4
C61	0,08377(19)	0,45703(17)	0,7979(6)	5,9
C62	0,11947(17)	0,67434(16)	0,4207(4)	4,6
C63	0,12106(17)	0,58623(17)	0,2066(5)	4,8
C64	0,21108(18)	0,51072(17)	0,7069(6)	5,6
C65	0,0820(2)	0,46031(16)	0,6246(6)	6,1
C66	0,14030(19)	0,46597(17)	0,8809(6)	5,8
C67	0,1297(2)	0,68103(19)	0,2473(5)	5,6
C68	0,16031(18)	0,6337(2)	0,1833(5)	6,0
N69	0,2470(2)	0,5033(2)	0,6186(7)	9,3

Параметри кристалічної комірки для HCl солі з 2 еквівалентами H₂O саксагліптину (H2-1 форма) наведені в Таблиці 7:

5

Таблиця 7

Дані кристалічної комірки для H2-1 форми моноHCl солі з 2 еквівалентами H₂O

Форма	T °C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
Сіль HCl	-50	10,994(1)	6,834(1)	12,922(1)	90	95,66(1)	90	1	P2 ₁
(Y2-1)	+22	11,0261(4)	6,8436(2)	12,9928(4)	90	95,734(2)	90	1	P2 ₁

T = температура (°C) для кристалографічних даних.

Z' = число молекул лікарського препарату на триклінну одиницю.

SG = просторова група.

10

В Таблиці 7A наведені позиційні параметри для H2-1 форми солі HCl з двома еквівалентами H₂O саксагліптину:

Таблиця 7А

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для Н2-1 форми солі НСІ при кімнатній температурі

Атом	x	y	z	B(iso)
Cl1	0,71464(9)	0,15050(16)	0,02389(8)	5,1
O1	0,5783(3)	0,6616(7)	-0,0840(2)	6,1
O2	0,9902(3)	0,7298(6)	-0,0268(2)	6,1
O8	0,98215(19)	0,5055(4)	0,17861(18)	3,5
O12	0,3839(2)	0,5140(7)	0,2039(2)	5,3
N1	1,0095(2)	0,8115(4)	0,2377(2)	3,0
N6	1,1726(4)	0,5643(8)	0,4352(3)	5,9
N9	0,7826(2)	0,6001(5)	0,05558(18)	3,2
C2I	1,1404(3)	0,7709(6)	0,2657(3)	3,5
C3I	1,2000(3)	0,9729(7)	0,2768(3)	4,2
C4I	1,0990(4)	1,1156(7)	0,2880(3)	4,5
C5I	0,9800(3)	1,0126(7)	0,2584(3)	3,8
C6	1,1572(3)	0,6540(7)	0,3614(3)	4,0
C7I	1,0115(3)	1,0771(8)	0,3683(3)	4,9
C8	0,9395(3)	0,6694(6)	0,1923(2)	2,8
C9I	0,8066(2)	0,7119(6)	0,1549(2)	3,0
C10	0,7168(3)	0,6537(6)	0,2361(2)	3,0
C11I	0,5904(3)	0,6128(6)	0,1800(2)	3,6
C12	0,4988(3)	0,5673(7)	0,2582(3)	4,0
C13I	0,5431(3)	0,3895(7)	0,3221(3)	4,4
C14I	0,6661(3)	0,4327(8)	0,3806(3)	4,6
C15I	0,7586(3)	0,4774(7)	0,3017(3)	3,9
C16I	0,6579(3)	0,6111(10)	0,4508(3)	5,2
C17I	0,6152(3)	0,7864(8)	0,3872(3)	4,7
C18I	0,7064(3)	0,8317(6)	0,3082(3)	4,0
C19I	0,4897(4)	0,7420(9)	0,3276(3)	4,7

Параметри кристалічної комірки для форми Н1,67 солі 1,33 НСІ саксагліптину наведені в Таблиці 8:

5

Таблиця 8

Параметри кристалічної комірки для форми 1-11,67-1 солі 1,33 НСІ саксагліптину

Структура	T °C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
1,33 НСІ Форма Н1,67-1	-50	7,0209(3)	12,9804(4)	16,8658(6)	75,698(2)	89,374(2)	87,987(2)	3	PI

T = температура (°C) для кристалографічних даних.

Z' = число молекул лікарського препарату на триклінну одиницю.

SG = просторова група.

В Таблиці 8А наведені позиційні параметри для форми Н1.67 солі 1,33 НСІ при температурі - 50 °C:

10

Таблиця 8А

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для N1,67 форми солі 1,33 HCl
при -50 °C

Атом	x	y	z	B(iso)
O8	0,0933(7)	0,5768(3)	0,1664(3)	4,5
O12	-0,0165(5)	0,7520(3)	-0,1478(2)	3,2
N1	0,2919(7)	0,6658(4)	0,2268(3)	3,2
N6	-0,1131(11)	0,8095(7)	0,2456(5)	7,4
N9	0,3795(7)	0,5214(3)	0,0743(3)	3,2
C2I	0,4594(9)	0,7221(5)	0,2384(4)	4,1
C3I	0,4521(10)	0,7359(5)	0,3227(4)	4,4
C4I	0,2771(11)	0,6826(6)	0,3644(4)	5,
C5I	0,1556(10)	0,6631(5)	0,2939(4)	4,4
C6	0,0023(11)	0,7452(7)	0,2678(5)	5,0
C7I	0,4273(11)	0,8304(5)	0,2530(4)	4,8
C8	0,2468(9)	0,6209(4)	0,1651(3)	3,1
C9I	0,3860(9)	0,6268(4)	0,0964(3)	2,9
C10	0,3395(8)	0,7194(4)	0,0192(3)	2,6
C11I	0,1763(8)	0,6939(4)	-0,0302(3)	2,8
C12	0,1352(8)	0,7858(4)	-0,1046(3)	2,6
C13I	0,3167(9)	0,8029(5)	-0,1581(3)	3,2
C14I	0,4785(9)	0,8320(5)	-0,1108(3)	3,5
C15I	0,4250(9)	0,9328(5)	-0,0830(4)	3,5
C16I	0,2500(10)	0,9138(4)	-0,0301(4)	3,7
C17I	0,2828(9)	0,8214(5)	0,0470(4)	3,6
C18I	0,5179(8)	0,7417(5)	-0,0352(3)	3,4
C19I	0,0830(9)	0,8852(4)	-0,0783(3)	3,2
O28	0,5390(6)	0,3369(3)	0,1765(2)	3,3
O32	0,4055(9)	0,1674(6)	0,4701(4)	9,3
N21	0,6437(6)	0,2130(4)	0,1126(3)	2,7
N26	0,2220(9)	0,1005(6)	0,1604(5)	6,7
N29	0,8927(7)	0,3560(4)	0,2320(3)	3,3
C22I	0,4658(8)	0,2213(5)	0,0649(3)	3,1
C23I	0,5213(9)	0,1795(5)	-0,0100(3)	3,7
C24I	0,7054(8)	0,1155(5)	0,0120(4)	3,1
C25I	0,7806(8)	0,1409(5)	0,0888(4)	3,4
C26	0,3232(10)	0,1551(6)	0,1197(5)	4,6
C27I	0,7129(9)	0,0314(5)	0,0918(4)	4,0
C28	0,6637(9)	0,2705(5)	0,1685(3)	2,6
C29I	0,8338(8)	0,2486(4)	0,2244(3)	26
C30	0,7833(7)	0,1725(4)	0,3088(3)	2,6
C31I	0,6131(9)	0,2100(5)	0,3506(4)	3,7
C32	0,5723(9)	0,1315(6)	0,4326(4)	4,3
C33I	0,5312(12)	0,0260(7)	0,4166(4)	5,6
C34I	0,6992(14)	-0,0160(5)	0,3768(4)	5,7
C35I	0,7428(11)	0,0623(5)	0,2951(4)	4,7
C36I	0,9547(10)	0,1583(6)	0,3659(4)	4,9
C37I	0,9130(9)	0,0799(6)	0,4475(4)	4,7
C38I	0,7391(10)	0,1229(5)	0,4867(4)	4,4
C39I	0,8722(12)	-0,0277(5)	0,4320(4)	6,1
O48	0,8173(6)	0,6372(3)	0,7127(2)	3,0
O52	0,6456(5)	0,264913L	0,6916(2)	3,0
N41	1,1251(6)	0,6582(3)	0,6748(3)	2,5
N46	0,8983(9)	0,6653(5)	0,4968(4)	5,4
N49	0,9137(6)	0,5310(3)	0,8662(2)	2,4

Продовження табл. 8А

Атом	x	y	z	B(iso)
C42I	1,0684(8)	0,7443(4)	0,6040(3)	2,8
C43I	1,2544(8)	0,8006(5)	0,5727(4)	3,6
C44I	1,4132(9)	0,7276(5)	0,6141(4)	3,6
C45I	1,3276(8)	0,6409(4)	0,6782(3)	2,8
C46	0,9718(9)	0,7005(5)	0,5436(4)	3,2
C47I	1,4221(9)	0,6159(5)	0,6047(4)	3,9
C48	0,9831(9)	0,6096(4)	0,7251(3)	2,3
C49I	1,0409(7)	0,5166(4)	0,7968(3)	2,3
C50	1,0236(7)	0,4071(4)	0,7777(3)	2,5
C51I	0,8296(8)	0,3912(4)	0,7402(3)	2,6
C52	0,8281(7)	0,2820(4)	0,7218(3)	2,3
C53I	0,8598(8)	0,1960(4)	0,8019(3)	2,8
C54I	1,0498(8)	0,2099(4)	0,8377(3)	2,6
C55I	1,0537(8)	0,3186(4)	0,8564(3)	2,6
C56I	1,1815(7)	0,3949(4)	0,7158(3)	2,5
C57I	1,1785(8)	0,2857(4)	0,6978(3)	2,7
C58I	0,9845(7)	0,2716(4)	0,6617(3)	2,7
C59I	1,2096(8)	0,1991(4)	0,7773(3)	3,2
O72	0,6215(7)	0,4873(4)	0,2885(3)	5,7
O73	0,5691(5)	0,0717(3)	0,7075(2)	4,0
O74	0,3079(6)	0,0502(3)	0,6175(2)	4,5
O75	0,5570(7)	0,3810(4)	0,5403(3)	6,0
O76	0,8297(7)	0,4880(4)	0,4299(3)	6,2
C1	1,2187(3)	0,39051(17)	0,37871(18)	8,0
C11	0,0167(2)	0,39767(12)	0,04845(9)	4,4
C12	0,9267(2)	-0,04877(11)	0,69278(9)	3,8
C13	0,48975(18)	0,47499(11)	0,90366(8)	3,3
H92	0,4473	0,4564	0,1212	4,1
H93	0,2299	0,4976	0,0697	4,1
H94	0,4477	0,5218	0,0163	4,1
H291	1,0106	0,3462	0,2719	4,2
H292	0,9295	0,4011	0,1712	4,2
H293	0,7717	0,3925	0,2545	4,2
H494	0,9708	0,4836	0,9236	3,4
H492	0,8985	0,6108	0,8649	3,4
H493	0,7723	0,4982	0,8581	3,4
H521	0,6238	0,3157	0,6292	3,6
H721	0,4789	0,4567	0,3076	3,6
H722	0,6995	0,4868	0,3440	6,5
H731	0,6955	0,0244	0,7032	6,5
H732	0,5986	0,1522	0,7016	4,6
H741	0,4353	0,0595	0,6636	4,6
H742	0,1587	0,0684	0,6316	5,1
H743	0,3444	0,0979	0,5590	5,1
H751	0,6623	0,4212	0,4972	6,8
H752	0,5078	0,3134	0,5179	6,8
H761	0,9639	0,4557	0,4134	6,7
H762	0,8537	0,5541	0,4558	6,7

Параметри кристалічної комірки для H_{0,75}-3 форми солі HCl з 0,75 еквівалента H₂O саксагліптину наведені в Таблиці 9:

Таблиця 9

Дані кристалічної комірки для H_{0,75}-3 форми солі HCl з 0,75 еквівалента H₂O

Структура	T °C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
Сіль HCl Форма H _{0,75} -3	22	43,913(1)	6,759(1)	17,948(1)	90	134,98	90	2	C2

T = температура (°C) для кристалографічних даних.

Z' = число молекул лікарського препарату на триклінну одиницю. SG = просторова група.

5 В Таблиці 10 наведені позиційні параметри для форми H_{0,75}-3 солі HCl при температурі 25 °C:

Таблиця 10

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для H_{0,75}-3 форми солі HCl (0,75 екв. H₂O) при кімнатній температурі

Атом	x	y	z	B(iso)	Заповнення*
CL1	0,1782	0,1571	-0,0224	12,3	
CL2	0,0720	0,3516	0,0202	14,2	
O8	0,2851	0,4780	0,1856	9J	
O12	0,1292	0,7725	0,1572	21,8	
O28	-0,0377	0,7214	-0,1424	12,8	
O32	0,1241	0,7696	-0,1265	11,0	
O99	0,2393	0,7289	-0,0243	12,5	
O100	0,0000	0,1469	0,0000	9,6	0,5
N1	0,3110	0,7884	0,2359	8,6	
N6	0,3973	0,5579	0,4435	12,3	
N9	0,2055	0,6135	0,0465	9,2	
N21	-0,0603	1,0022	-0,2340	12,2	
N26	-0,1568	0,7817	-0,4560	13,8	
N29	0,0416	0,8097	-0,0243	13,0	
C2	0,3513	0,7025	0,2746	12,5	
C3	0,3771	0,9001	0,2902	11,3	
C4	0,3517	1,0597	0,2870	14,6	
C5	0,3101	0,9998	0,2490	10,1	
C6	0,3729	0,6130	0,3653	18,2	
C7	0,3493	1,0651	0,3647	11,0	
C8	0,2813	0,6573	0,1942	8,6	
C9	0,2337	0,7232	0,1435	8,1	
C10	0,2279	0,6932	0,2166	11,3	
C11	0,1801	0,7376	0,1498	8,9	
C12	0,1672	0,7269	0,2088	16,4	
C13	0,2010	0,8873	0,3070	13,0	
C14	0,2468	0,8461	0,3733	11,4	
C15	0,2560	0,8467	0,3033	9,0	
C16	0,2425	0,4941	0,2701	8,9	
C17	0,2341	0,4742	0,3413	14,0	
C18	0,1856	0,5564	0,2680	20,5	
C19	0,2586	0,6607	0,4189	12,1	
C22	-0,1059	0,9741	-0,2739	11,3	
C23	-0,1240	1,1865	-0,2910	15,1	
C24	-0,0934	1,2981	-0,2880	12,7	
C25	-0,0581	1,2109	-0,2534	13,9	
C26	-0,1281	0,8818	-0,3662	15,6	

Продовження табл. 10

Атом	x	y	z	B(iso)	Заповнення*
C27	-0,0919	1,2741	-0,3670	12,3	
C28	-0,0339	0,8602	-0,1742	11,1	
C29	0,0141	0,9006	-0,1238	9,3	
C30	0,0202	0,8334	-0,1968	11,4	
C31	0,0701	0,8472	-0,1251	8,7	
C32	0,0751	0,7709	-0,1988	11,0	
C33	0,0609	0,5718	-0,2316	8,9	
C34	0,0109	0,5724	-0,3068	11,3	
C35	0,0009	0,6297	-0,2410	12,8	
C36	-0,0030	0,9877	-0,2860	9,8	
C37	0,0087	0,9363	-0,3472	12,3	
C38	0,0559	0,9192	-0,2816	11,3	
C39	-0,0077	0,7333	-0,3864	15,3	

*Заповнення становить 1, якщо інше не вказане.

Типовими похибками в координатах (x, y, z) є 0,003; 0,002; 0,001.

5 Параметри кристалічної комірки для 1,25 гідрату солі HCl вільної основи саксагліптину (H1,25 форма) суттєво такі, як наведені в Таблиці 11:

Таблиця 11

Розміри комірки з монокристалу H1,25-2 форми солі HCl

Температура	при -50 °C	при +22 °C
a(Å)	31,198(8) Å	31,290(4) Å
b(Å)	6,860(1) Å	6,880(1) Å
c(Å)	19,652(6) Å	19,706(3) Å
α°	90	90
β°	114,98(2)°	114,79(1)°
γ°	90	90
Просторова група	C2	C2
Молекул на триклінну одиницю	2	2

T = температура (°C) для кристалографічних даних,

Z' = число молекул лікарського препарату на триклінну одиницю,

SG = просторова група,

і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 11 А:

Таблиця 11А

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для Н1.25-2 форми солі НСІ (1,25 еквівалента Н₂О) при -50 °С

Атом	z	y	z	B(iso)	Заповнення*
CL1	0,24463(7)	0,0334(4)	-0,0991(1)	3,46(5)	
CL2	0,30720(6)	0,0371(4)	0,4947(1)	2,67(4)	
O5	0,2814(2)	0,100(1)	0,3240(3)	3,4(2)	
O8	0,3585(2)	-0,1671(9)	0,0647(3)	2,9(1)	
O38	0,1808(2)	0,2215(8)	0,3305(3)	2,2(1)	
O42	0,0254(4)	0,403(2)	0,3263(6)	2,9(3)	0,5
O44	-0,0014(4)	-0,216(2)	0,3054(6)	3,2(3)	0,5
O90	0,0000	0,361	0,0000	5,3	0,35
O98	0,2370(2)	-0,028(1)	0,6218(3)	3,9(2)	
O99	0,1979(2)	0,148(1)	0,0792(3)	3,4(1)	
N1	0,3853(2)	0,141(1)	0,0690(3)	2,3(1)	
N6	0,4913(3)	-0,064(2)	0,1679(5)	6,0(3)	
N9	0,2783(2)	-0,039(1)	0,0707(3)	2,2(2)	
N31	0,1640(2)	-0,085(1)	0,2841(3)	2,1(1)	
N36	0,0940(3)	0,158(2)	0,1238(4)	6,2(3)	
N39	0,2031(2)	0,098(1)	0,4716(3)	2,1(2)	
C2	0,4229(3)	0,077(1)	0,0473(4)	2,8(2)	
C3	0,4389(3)	0,262(2)	0,0187(4)	3,8(2)	
C4	0,4188(3)	0,430(2)	0,0459(4)	3,3(2)	
C5	0,3842(3)	0,354(1)	0,0746(4)	2,5(2)	
C6	0,4626(3)	-0,009(2)	0,1153(5)	4,1(3)	
C7	0,4304(3)	0,445(2)	0,1282(4)	3,4(2)	
C8	0,3569(2)	0,008(1)	0,0781(3)	2,4(2)	
C9	0,3227(2)	0,075(1)	0,1107(4)	2,1(2)	
C10	0,3427(2)	0,047(1)	0,1971(3)	1,8(2)	
C11	0,3024(2)	0,080(1)	0,2226(3)	2,1(2)	
C12	0,3214(2)	0,061(2)	0,3075(4)	2,5(2)	
C13	0,3594(3)	0,218(2)	0,3443(4)	3,2(2)	
C14	0,3994(2)	0,187(1)	0,3210(4)	2,4(2)	
C15	0,3811(3)	0,204(1)	0,2346(4)	2,5(2)	
C16	0,3644(3)	-0,156(1)	0,2238(4)	2,6(2)	
C17	0,3823(3)	-0,175(1)	0,3099(4)	3,0(2)	
C18	0,4209(3)	-0,019(2)	0,3464(4)	3,2(2)	
C19	0,3422(3)	-0,140(1)	0,3327(4)	2,9(2)	
C32	0,1702(3)	-0,023(1)	0,2162(4)	2,7(2)	
C33	0,1787(3)	-0,220(2)	0,1837(4)	3,4(2)	
C34	0,1607(3)	-0,377(1)	0,2172(4)	2,8(2)	
C35	0,1532(3)	-0,292(1)	0,2828(4)	2,6(2)	
C36	0,1272(3)	0,082(1)	0,1639(4)	3,5(2)	
C37	0,1119(3)	-0,361(1)	0,2158(4)	3,1(2)	
C38	0,1706(2)	0,051(1)	0,3382(3)	2,0(2)	
C39	0,1655(2)	-0,013(1)	0,4081(3)	1,7(2)	
C40	0,1155(2)	0,024(1)	0,4041(4)	2,1(2)	
C41	0,0951(3)	0,222(1)	0,3672(4)	2,7(2)	
C42	0,045293	0,249(2)	0,3655(5)	3,6(2)	
C43	0,0135(3)	0,089(2)	0,3207(4)	4,0(3)	
C44	0,0327(3)	-0,107(2)	0,3559(4)	3,3(2)	
C45	0,0364(3)	-0,111(2)	0,4357(4)	3,3(2)	
C46	0,0683(2)	0,052(2)	0,4813(4)	2,9(2)	
C47	0,1176(2)	0,025(2)	0,4839(3)	2,5(2)	
C48	0,0825(2)	-0,139(2)	0,3587(4)	3,0(2)	
C49	0,0490(3)	0,250(2)	0,4451(4)	3,0(2)	

*Заповнення становить 1, якщо інше не вказане.

Параметри кристалічної комірки дигідрохлоридної солі саксагліптину (2 еквіваленти Н₂О) (Н2-1 форма) є суттєво такими, як наведені в Таблиці 12:

Таблиця 12

Дані кристалічної комірки для H2-1 форми дигідрохлоридної солі

Структура	T °C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
Сіль 2HCl Форма H2-1	-50	15,227(1)	6,807(1)	20,451(1)	90	90	90	1	

T = температура (°C) для кристалографічних даних,

Z' = число молекул лікарського препарату на триклінну одиницю.

SG = просторова група,

5 і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 12A:

Таблиця 12A

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для H2-1 форми солі 2HCl (2 еквіваленти H₂O) при -50 °C

Атом	x	y	z	B(iso)
CL1	0,418457	-0,409961	0,281265	5,9
CL2	0,466819	0,152597	0,427700	7,1
O8	0,255093	-0,058678	0,350457	4,6
O12	0,403289	-0,010342	0,038751	4,7
O98	0,349604	-0,401552	0,422191	7,8
O99	0,473173	-0,255339	0,478620	5,9
N1	0,194370	0,241827	0,340532	4,0
N7	-0,002269	-0,001734	0,355406	7,7
N9	0,398392	0,044827	0,286334	3,9
C2	0,134083	0,198318	0,395869	4,9
C3	0,109124	0,402007	0,422538	5,6
C4	0,128126	0,548078	0,367818	5,3
C5	0,185303	0,439024	0,317983	4,9
C6	0,057542	0,083862	0,372894	5,0
C8	0,251002	0,104285	0,322549	3,9
C9	0,314652	0,146875	0,268040	3,9
C10	0,281608	0,083493	0,199306	3,6
C11	0,360315	0,062475	0,150831	4,5
C12	0,327677	0,010845	0,082255	3,9
C13	0,275886	-0,187956	0,084592	5,3
C14	0,197144	-0,164201	0,130291	5,5
C15	0,230540	-0,112143	0,200613	4,3
C16	0,221598	0,247276	0,171810	4,4
C17	0,190889	0,195757	0,103571	5,4
C18	0,270230	0,169368	0,057080	5,2
C19	0,138776	0,003488	0,104051	6,0
C20	0,092913	0,503918	0,301088	6,3

Параметри кристалічної комірки дигідрату солі HBг вільної основи саксагліптину (H2-1 форма) є суттєво такими, як наведені в Таблиці 13:

Таблиця 13

Розміри комірки з монокристалу H2-1 форми солі HBr

Температура	при -50 °C	при +22 °C
a(Å)	11,120(1) Å	11,073(7) Å
b(Å)	6,888(1) Å	6,877(1) Å
c(Å)	12,993(1) Å	13,029(5) Å
α°	90	90
β°	94,60(1)°	94,74(4)°
γ°	90	90
Просторова група	P2 ₁	P2 ₁
Молекул на триклінну одиницю	1	1

- 5 T = температура (°C) для кристалографічних даних,
 Z' = число молекул лікарського препарату на триклінну одиницю,
 SG = просторова група,
 і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 14:

Таблиця 14

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для H2-1 форми солі HBr (2 еквіваленти H₂O) при -50 °C

Атом	x	y	z	B(iso)
Br	0,71123(5)	0,15800(13)	0,02085(5)	5,1
O1	0,9828(3)	0,5122(6)	0,1795(3)	3,7
O2	0,3904(4)	0,5272(9)	0,2131(3)	5,6
O3	0,5883(4)	0,6751(12)	-0,0857(3)	6,0
O4	0,9882(5)	0,7470(10)	-0,0259(4)	6,4
N1	1,0117(4)	0,8153(8)	0,2383(4)	3,6
N2	0,7868(4)	0,6159(7)	0,0575(3)	3,6
N3	1,1706(6)	0,5715(12)	0,4333(6)	6,2
C1	0,8097(4)	0,7222(9)	0,1597(4)	3,3
C2	0,7620(6)	0,4793(12)	0,3024(5)	4,5
C3	0,5049(5)	0,5760(11)	0,2661(5)	4,3
C4	0,7211(4)	0,6633(13)	0,2402(3)	3,3
C5	0,9432(4)	0,6779(11)	0,1928(3)	3,3
C6	1,1571(5)	0,6590(15)	0,3606(5)	4,6
C7	1,0160(6)	1,0798(13)	0,3667(6)	5,7
C8	0,9839(5)	1,0156(10)	0,2598(5)	4,5
C9	0,5944(4)	0,6228(10)	0,1858(4)	3,8
C10	0,6607(6)	0,6068(14)	0,4542(5)	5,4
C11	0,6191(6)	0,7889(13)	0,3938(5)	4,9
C12	0,5470(5)	0,3989(12)	0,3253(5)	4,8
C13	1,2030(5)	0,9743(11)	0,2723(5)	4,5
C14	1,1409(5)	0,7703(10)	0,2639(4)	3,9
C15	1,1022(6)	1,1157(9)	0,2856(6)	4,9
C16	0,4968(6)	0,7501(13)	0,3362(5)	5,2
C17	0,6707(5)	0,4361(13)	0,3828(5)	5,0
C18	0,7124(6)	0,8319(12)	0,3150(5)	4,5

- 10 Параметри кристалічної комірки моногідрату солі HBr вільної основи саксагліптину (H1-2 форма, яку називають також T1H2 форма) є суттєво такими, як наведені в наступній Таблиці 15:

Таблиця 15

Розміри комірки з монокристалу Н1-2 форми солі НВr (22 °С)

Температура	при +22 °С
a(Å)	23,30(1) Å
b(Å)	6,77(1) Å
c(Å)	12,90(1) Å
α°	90
β°	102,2(1)°
γ°	90
Просторова група	C2
Молекул на триклінну одиницю	1,

і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 16:

Таблиця 16

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для Н1-2 форми солі НВr (1 еквівалент Н₂O) саксагліптину при кімнатній температурі

Атом	x	y	z	B(iso)
BR	0,1177(1)	0,1905(8)	-0,0409(21)	9,14(7)
O2	-0,057	0,7678	0,143(1)	8,4(5)
O4	0,2390(8)	0,786(2)	-0,030(1)	10,7(6)
O11	0,2337(8)	0,544(2)	0,184(1)	8,5(5)
N1	0,2517(8)	0,851(3)	0,238(1)	6,0(5)
N2	0,1407(7)	0,673(4)	0,036(1)	7,4(4)
N3	0,325(1)	0,614(3)	0,461(2)	11,6(7)
Cl	0,1522(9)	0,770(2)	0,142(1)	5,0(6)
C2	0,111(1)	0,497(3)	0,246(2)	7,4(7)
C3	0,0016(9)	0,742(3)	0,208(1)	5,8(6)
C4	0,1085(7)	0,733(3)	0,210(1)	4,1(5)
C5	0,2161(8)	0,724(3)	0,189(1)	5,5(5)
C6	0,3223(9)	0,687(6)	0,380(2)	9,4(6)
C7	0,261(1)	1,128(3)	0,364(2)	8,0(7)
C8	0,242(1)	1,059(3)	0,250(2)	6,6(6)
C9	0,0464(9)	0,763(3)	0,142(1)	6,1(7)
C10	0,076(1)	0,637(4)	0,399(2)	8,8(7)
C12	0,073(1)	0,843(3)	0,371(2)	7,1(7)
C12	0,004(1)	0,514(3)	0,242(2)	8,3(7)
C13	0,346(1)	1,001(3)	0,296(2)	7,3(7)
C14	0,316(1)	0,800(3)	0,280(2)	6,5(7)
C15	0,303(1)	1,146(4)	0,292(2)	9,3(7)
C16	0,013(1)	0,857(4)	0,300(2)	10,0(8)
C17	0,062(1)	0,477(3)	0,313(2)	8,7(7)
C18	0,119(1)	0,849(3)	0,303(2)	6,7(6)

5

Параметри кристалічної комірки півгідрату солі R-H-тарtrat вільної основи саксагліптину (Н,5-1 форма) є суттєво такими, як наведені в наступній Таблиці 17:

Таблиця 17

Розміри комірки монокристалу Н,5-1 форми солі тартрату (-173 °C)

Температура	при - 173 °C
a(Å)	7,070(1) Å
b(Å)	16,400(1) Å
c(Å)	19,640(1) Å
α°	90
β°	97,69(2)°
γ°	90
Просторова група	P2 ₁
Молекул на триклінну одиницю	2,

і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 18:

Таблиця 18

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для Н,5-1 форми солі R-H-тартрату (1:1) (0,5 екв. Н₂O) при -173 °C

Атом	z	y	z	U	B(iso)	Заповнення*
O1	0,536(3)	-0,0069(14)	0,1780(9)	0,063(6)	5,5	
O2	0,508(3)	0,0667(13)	0,0780(9)	0,065(6)	5,8	
O3	1,167(3)	0,0834(12)	0,0814(8)	0,052(5)	4,5	
O4	1,218(3)	0,1414(14)	0,1867(10)	0,071(6)	5,7	
O5	0,902(3)	-0,0206(12)	0,1878(8)	0,053(5)	4,2	
O6	0,842(3)	0,1490(14)	0,1953(10)	0,074(7)	4,5	
C1	0,900(4)	0,1131(19)	0,1363(13)	0,047(8)	4,0	
C2	0,595(4)	0,028(2)	0,1304(14)	0,055(9)	4,9	
C3	0,814(4)	0,0262(16)	0,1309(12)	0,036(7)	3,1	
C4	1,114(4)	0,1111(19)	0,1365(13)	0,046(8)	4,2	
O7	0,503(3)	-0,0979(12)	0,4322(8)	0,053(5)	3,0	
O8	0,460(3)	-0,1321(13)	0,3210(9)	0,061(6)	4,8	
O9	-0,154(3)	-0,0674(12)	0,4308(8)	0,046(5)	4,8	
O10	-0,203(3)	-0,0035(13)	0,3302(9)	0,059(6)	4,0	
O11	0,157(3)	0,0142(12)	0,3234(8)	0,049(5)	3,4	
O12	0,097(3)	-0,1608(13)	0,3214(9)	0,059(6)	4,4	
C5	0,115(4)	-0,0302(16)	0,3801(11)	0,030(7)	5,9	
C6	-0,107(4)	-0,0310(18)	0,3814(13)	0,041(8)	3,4	
C7	0,189(4)	-0,1187(18)	0,3784(13)	0,042(7)	4,4	
C8	0,403(4)	-0,1191(19)	0,3748(13)	0,040(7)	4,8	
O13	0,634(3)	0,4395(13)	0,4448(9)	0,059(6)	4,9	
O14	0,452(3)	0,0974(12)	0,4304(8)	0,057(5)	3,3	
N1	0,486(3)	0,1009(15)	0,2961(10)	0,052(6)	4,6	
N2	0,763(4)	0,1234(17)	0,4620(11)	0,057(7)	6,9	
C10	0,958(5)	0,147(2)	0,4544(15)	0,068(10)	2,9	
C11	1,033(4)	0,210(2)	0,5087(14)	0,063(9)	2,4	
C12	1,080(4)	0,1200(18)	0,5191(12)	0,046(8)	2,3	
C13	0,752(4)	0,087(2)	0,5297(12)	0,049(8)	2,0	
C14	0,968(4)	0,075(2)	0,5602(14)	0,071(10)	2,	
C15	0,644(5)	0,142(3)	0,5691(18)	0,084(11)	2,4	
C16	0,525(4)	0,2501(18)	0,3385(12)	0,041(8)	4,2	
C17	0,606(4)	0,1210(19)	0,4158(13)	0,050(8)	5,5	
C18	0,323(4)	0,388(2)	0,3912(12)	0,051(8)	5,0	
C19	0,263(5)	0,373(2)	0,2653(15)	0,071(10)	3,2	

Продовження табл. 18

Атом	z	y	z	U	B(iso)	Заповнення*
C20	0,614(5)	0,3044(19)	0,3967(14)	0,053(8)	3,4	
C21	0,538(4)	0,3916(18)	0,3909(12)	0,041(8)	5,0	
C22	0,579(5)	0,426(2)	0,3224(15)	0,080(11)	7,7	
C23	0,298(4)	0,2497(19)	0,3384(14)	0,051(8)	2,3	
C24	0,226(5)	0,338(2)	0,3301(16)	0,077(11)	4,7	
C25	0,568(5)	0,285(2)	0,2680(17)	0,083(11)	2,7	
C26	0,474(4)	0,375(2)	0,2626(14)	0,055(8)	3,8	
O15	0,095(5)	-0,450(2)	0,0391(14)	0,062(10)	4,2	0,6
O16	0,051(3)	-0,1146(13)	0,0560(9)	0,062(6)	1,9	
N4	0,242(3)	-0,1155(16)	0,1928(10)	0,052(6)	4,8	
N5	0,335(4)	-0,1342(15)	0,0278(12)	0,056(7)	2,6	
N6	0,103(5)	-0,189(2)	-0,1309(16)	0,102(10)	6,4	
C27	0,086(5)	-0,398(2)	0,0957(15)	0,071(10)	6,0	
C28	0,186(5)	-0,311(2)	0,0869(15)	0,069(10)	3,	
C29	0,279(5)	-0,178(2)	0,1398(14)	0,067(10)	5,1	
C30	0,287(4)	-0,3039(18)	0,2132(13)	0,050(8)	4,7	
C31	-0,103(7)	-0,333(3)	0,171(2)	0,105(14)	3,0	
C32	0,198(5)	-0,438(3)	0,1584(15)	0,083(11)	3,	
C33	0,182(4)	-0,389(2)	0,2236(14)	0,056(9)	7,0	
C34	-0,020(4)	-0,378(2)	0,2325(14)	0,068(10)	7,0	
C35	0,284(5)	-0,090(2)	-0,0396(15)	0,068(9)	2,8	
C36	0,475(5)	-0,064(2)	-0,0633(15)	0,067(10)	4,0	
C37	0,538(5)	-0,152(2)	0,0329(15)	0,066(10)	49	
C38	0,616(5)	-0,115(3)	-0,0287(16)	0,084(11)	5,1	
C39	0,173(6)	-0,146(3)	-0,0887(19)	0,090(12)	3,9	
C40	0,600(6)	-0,207(3)	-0,0265(18)	0,092(12)	7,2	
C41	-0,039(4)	-0,2497(18)	0,1573(13)	0,042(7)	7,7	
C42	0,180(3)	-0,2611(17)	0,1499(12)	0,035(7)	6,2	
C43	-0,121(5)	-0,388(3)	0,1049(17)	0,085(11)	2,7	
C44	0,222(5)	-0,1390(19)	0,0710(14)	0,051(9)	2,7	
O17	-0,244(3)	-0,2368(14)	0,3270(10)	0,078(7)	6,8	
O18	-0,264(7)	-0,325(3)	0,1782(19)	0,042(12)	4,5	0,4

*Заповнення становить 1, якщо інше не вказане.

Параметри кристалічної комірки тригідрату солі амонію сульфату НЗ-1 форми вільної основи саксагліптину є суттєво такими, як наведені в наступній Таблиці 19:

5

Таблиця 19

Розміри комірки для монокристалу НЗ-1 форми солі NH_4SO_4

a(Å)	31,671(1) Å
b(Å)	6,685(1) Å
c(Å)	11,394(1) Å
α°	90
β°	103,15(1)°
γ°	90
Просторова група	C2
Молекул на триклінну одиницю	1,

де вказана кристалічна форма досліджувалась при температурі близько -50 °С;
і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 20:

Таблиця 20

Параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для H3-1 форми NH_4SO_4 саксагліптину

Атом	x	y	z	B(iso)
S1	0,48811(6)	0,3495(2)	0,71956(15)	2,8
O1	0,37298(13)	0,0587(7)	-0,036(4)	4,4
O2	0,38873(14)	-0,0239(7)	0,5967(4)	3,9
O3	0,49478(17)	0,1651(7)	0,6557(4)	5,0
O4	0,45477(17)	0,4694(8)	0,6446(5)	6,9
O5	0,52806(17)	0,4600(8)	0,7518(5)	7,9
O6	0,4767(2)	0,2863(9)	0,8300(5)	8,8
O7	0,43992(19)	-0,3342(7)	0,4236(5)	6,1
O8	0,43945(18)	0,7829(7)	1,0075(5)	6,9
O9	0,43281(14)	0,3651(9)	0,9999(4)	5,3
N1	0,35771(16)	0,2771(7)	0,6000(5)	2,9
N2	0,2768(2)	0,0354(11)	0,6943(6)	6,7
N3	0,43534(15)	0,0810(7)	0,4449(4)	2,9
N4	0,47367(19)	0,8340(10)	0,8042(5)	5,7
C1	0,39311(19)	0,1889(9)	0,4328(6)	2,7
C2	0,3482(2)	0,2353(10)	0,7169(6)	2,8
C3	0,32530(19)	0,2964(9)	0,2863(6)	3,3
C4	0,3041(2)	0,5539(11)	0,5618(6)	4,2
C5	0,3506(2)	0,0743(10)	0,0934(6)	3,1
C6	0,3597(2)	0,1319(8)	0,3154(6)	2,4
C7	0,3173(2)	0,2404(10)	0,0653(6)	3,6
C8	0,3821(2)	0,1174(9)	0,2102(5)	2,8
C9	0,3791(2)	0,1399(11)	0,5496(6)	3,1
C10	0,3497(2)	0,4856(9)	0,5662(7)	3,8
C11	0,3449(2)	0,4406(9)	0,7740(6)	3,7
C12	0,3048(2)	-0,1103(11)	0,2046(6)	4,1
C13	0,2928(2)	0,2536(11)	0,1676(7)	4,3
C14	0,3394(2)	0,5875(10)	0,6724(7)	3,9
C15	0,2707(2)	0,0546(12)	0,1789(7)	5,4
C16	0,3284(2)	-0,1233(11)	0,1026(6)	4,2
C17	0,3369(2)	-0,0659(10)	0,3243(6)	3,8
C18	0,3080(3)	0,1218(11)	0,7017(7)	4,1

Параметри кристалічної комірки нітратної солі N-1 форми вільної основи саксагліптину є суттєво такими, як наведено в Таблиці 21:

5

Таблиця 21

Розміри комірки для монокристалу N-1 солі NO_3

a(Å)	20,615(1)
b(Å)	25,214(1)
c(Å)	7,034(1)
α°	90
β°	90
γ°	90
Просторова група	$P2_12_12_1$
Молекул на триклінну одиницю	2,

де вказана кристалічна форма досліджувалась при температурі близько $+22^\circ\text{C}$;
і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 22:

Таблиця 22

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для N-1 форми солі NO₃ саксагліптину при кімнатній температурі

Атом	x	y	z	B(iso)	Заповнення*
O8	0,3665(3)	0,6025(3)	0,1025(8)	2,7	
O12	0,2122(9)	0,7856(8)	-0,301(2)	3,0	0,4
O17	0,2394(6)	0,7652(5)	0,3142(14)	2,8	0,6
N1	0,3828(4)	0,6346(4)	-0,1931(9)	1,6	
N6	0,4655(8)	0,7313(7)	0,031(2)	9,4	
N9	0,2500(4)	0,5613(4)	0,0288(10)	2,9	
C2	0,4519(6)	0,6435(5)	-0,1547(13)	2,6	
C3	0,4850(6)	0,6487(6)	-0,3496(14)	4,1	
C4	0,4316(6)	0,6507(5)	-0,4947(15)	3,4	
C5	0,3666(5)	0,6403(5)	-0,3933(13)	3,0	
C6	0,4581(7)	0,6922(7)	-0,0510(17)	4,1	
C7	0,3823(6)	0,6925(6)	-0,4764(17)	4,0	
C8	0,3450(5)	0,6137(5)	-0,0558(16)	2,8	
C9	0,2721(5)	0,6079(4)	-0,0924(12)	2,4	
C10	0,2322(5)	0,6582(4)	-0,0512(12)	1,8	
C11	0,2401(6)	0,6986(5)	-0,2182(14)	3,4	
C12	0,1990(7)	0,7473(6)	-0,1856(17)	5,1	
C13	0,1284(6)	0,7335(6)	-0,1676(15)	3,9	
C14	0,1191(6)	0,6967(5)	0,0006(15)	4,3	
C15	0,1584(5)	0,6464(5)	-0,0330(15)	2,9	
C16	0,2557(5)	0,6873(5)	0,1310(13)	2,7	
C17	0,2148(6)	0,7392(5)	0,1579(14)	3,7	
C18	0,1433(6)	0,7233(6)	0,1807(15)	3,6	
C19	0,2228(7)	0,7754(6)	0,0000(17)	5,3	
O38	0,55437(11)	0,56464(11)	0,0297(3)	2,9	
O42	0,70684(11)	0,37772(11)	0,2278(3)	5,4	
N31	0,59216(11)	0,55956(11)	0,3267(3)	1,9	
N36	0,72993(11)	0,57610(11)	0,0735(3)	4,5	
N39	0,44852(11)	0,50578(11)	0,1143(3)	2,3	
C32	0,63616(11)	0,60331(11)	0,2963(3)	2,5	
C33	0,66017(11)	0,62226(11)	0,4935(3)	2,7	
C34	0,64334(11)	0,57436(11)	0,6213(3)	2,7	
C35	0,59818(11)	0,53819(11)	0,5216(3)	2,2	
C36	0,68942(11)	0,58887(11)	0,1730(3)	3,2	
C37	0,66793(11)	0,52355(11)	0,5756(3)	3,0	
C38	0,55466(11)	0,54298(11)	0,1871(3)	2,0	
C39	0,51353(11)	0,49436(11)	0,2101(3)	2,2	
C40	0,54263(11)	0,44157(11)	0,1442(3)	2,3	
C41	0,61409(11)	0,43535(11)	0,2185(3)	2,2	
C42	0,64150(11)	0,38343(11)	0,1577(3)	3,9	
C43	0,60269(11)	0,33743(11)	0,2334(3)	4,2	
C44	0,53162(11)	0,33921(11)	0,1638(3)	7,0	
C45	0,50174(11)	0,39585(11)	0,2228(3)	4,1	
C46	0,64441(11)	0,38193(11)	-0,0569(3)	3,3	
C47	0,57635(11)	0,38669(11)	-0,1324(3)	4,1	
C48	0,54676(11)	0,43804(11)	-0,0778(3)	4,3	
C49	0,53618(11)	0,34465(11)	-0,0638(3)	6,2	
O86	0,2597(4)	0,4249(4)	-0,0703(9)	4,2	
O87	0,3634(5)	0,4048(5)	-0,0721(13)	6,0	

Продовжити табл. 22

Атом	x	y	z	B(iso)	Заповнення*
O88	0,3255(3)	0,4597(4)	0,1317(10)	2,9	
N89	0,3167(6)	0,4283(5)	-0,0074(15)	3,3	
O96	0,4477(4)	0,5205(3)	-0,3048(8)	3,0	
O97	0,3452(3)	0,5124(3)	-0,2451(9)	3,3	
O98	0,3827(4)	0,4882(4)	-0,5147(9)	4,4	
N99	0,3911(5)	0,5066(4)	-0,3563(13)	3,3	

*Заповнення становить 1, якщо інше не вказане.

Параметри кристалічної комірки тетрагідрату солі саксагліптину фумарату (2:1) Н4-1 форми вільної основи є суттєво такими, як наведені в наступній Таблиці 23:

5

Таблиця 23

Розміри комірки для монокристалу Н4-1 форми солі фумарату

a(Å)	11,429(1)
b(Å)	26,979(2)
c(Å)	6,803(2)
α°	90
β°	90,32(2)
γ°	90
Просторова група	P2 ₁
Молекул на триклінну одиницю	2,

де вказана кристалічна форма досліджувалась при температурі близько +22 °С;
і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 24

Таблиця 24

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для Н4-1 форми солі саксагліптину фумарату (2:1) (4 еквіваленти Н₂О) при +22 °С

Атом	x	y	z	B(iso)
O2	0,923(1)	-0,0925(5)	1,116(2)	3,1(3)
O3	0,332(1)	-0,0867(5)	1,237(2)	3,2(3)
O8	0,184(1)	-0,0070(5)	0,526(2)	3,8(3)
O9	0,160(1)	0,0090(5)	0,843(2)	4,5(3)
O10	0,618(1)	-0,0018(5)	0,466(2)	2,9(3)
O11	0,593(1)	0,0232(5)	0,772(2)	3,3(3)
O20	0,803(1)	0,0495(5)	0,943(2)	4,0(3)
O30	0,284(1)	0,0269(5)	1,178(2)	3,2(3)
O32	-0,360(1)	0,1133(5)	0,254(2)	3,9(3)
O31	0,234(1)	0,1184(6)	0,395(2)	5,9(4)
O40	-0,054(1)	-0,0247(6)	0,820(2)	4,6(3)
O50	-0,033(1)	-0,0243(5)	0,410(2)	3,9(3)
N1	0,305(1)	-0,1155(5)	0,927(2)	2,0(3)
N2	0,164(2)	-0,2076(8)	1,170(3)	6,4(5)
N4	0,503(1)	-0,0214(6)	1,108(2)	2,3(3)
N31	-0,385(1)	0,1403(6)	0,559(2)	2,7(3)
N32	-0,522(2)	0,2368(8)	0,329(3)	6,9(6)
N33	-0,193(1)	0,0526(6)	0,355(2)	2,5(3)
C2	0,336(2)	-0,1246(7)	0,723(3)	2,7(4)
C3	0,220(2)	-0,1381(7)	0,626(3)	2,9(5)
C4	0,125(2)	-0,1315(8)	0,771(3)	3,3(5)

Продовження табл. 24

Атом	x	y	z	B(iso)
C5	0,185(2)	-0,1268(8)	0,970(3)	3,2(5)
C6	0,310(2)	-0,1768(8)	0,666(3)	3,2(5)
C7	0,177(2)	-0,1720(8)	1,089(3)	4,1(5)
C8	0,374(2)	-0,0907(7)	1,073(3)	3,0(4)
C9	0,493(2)	-0,0739(6)	1,020(3)	1,8(4)
C10	0,590(2)	-0,1106(7)	1,081(3)	3,1(5)
C11	0,597(2)	-0,1524(7)	0,941(3)	2,6(4)
C12	0,699(2)	-0,1900(8)	0,996(3)	3,6(5)
C13	0,681(2)	-0,2062(9)	1,198(3)	4,7(6)
C14	0,681(2)	-0,1661(8)	1,344(3)	4,1(5)
C15	0,796(2)	-0,1373(8)	1,328(3)	3,9(5)
C16	0,811(2)	-0,1184(7)	1,128(3)	2,7(4)
C17	0,713(2)	-0,0821(7)	1,067(2)	2,1(4)
C18	0,811(2)	-0,1603(8)	0,977(3)	3,9(5)
C19	0,582(2)	-0,1290(8)	1,297(3)	3,6(5)
C32	-0,354(2)	0,1493(7)	0,766(3)	2,9(4)
C33	-0,466(2)	0,1630(8)	0,864(3)	4,1(5)
C341	-0,568(2)	0,1563(8)	0,710(3)	3,7(5)
C34	-0,5700	0,1563	0,7110	3
C351	-0,507(2)	0,1542(8)	0,518(3)	3,2(4)
C35	-0,5069	0,1539	0,5178	3
C361	-0,517(2)	0,1995(8)	0,405(3)	4,1(5)
C36	-0,5172	0,1992	0,4063	4
C37	-0,006(2)	0,234(1)	0,310(4)	6,7(7)
C37	-0,0060	0,2345	0,3081	6
C38	0,007(2)	0,2149(9)	0,521(4)	5,3(6)
C38	0,0067	0,2146	0,5231	5
C39	-0,196(2)	0,1000(7)	0,468(3)	2,1(4)
C39	-0,1949	0,1001	0,4684	2
C40	0,124(2)	0,1446(8)	0,376(3)	3,7(5)
C41	0,024(2)	0,1076(7)	0,421(3)	2,7(4)
C42	0,112(2)	0,1639(8)	0,177(3)	4,5(5)
C43	-0,094(2)	0,1790(9)	0,554(3)	4,6(5)
C50	0,221(2)	0,0080(7)	0,688(3)	3,3(5)
C51	0,350(1)	0,0171(7)	0,704(2)	1,8(4)
C52	0,426(1)	-0,0019(7)	0,596(21)	1,6(4)
C53	0,556(2)	0,0043(7)	0,609(3)	3,2(5)

Параметри кристалічної комірки трифторацетатної солі N-1 форми вільної основи саксагліптину є суттєво такими, як наведені в наступній Таблиці 25:

5

Таблиця 25

Розміри комірки для монокристалу N-1 форми TFA солі

a(Å)	11,631(2)
b(Å)	6,599(1)
c(Å)	13,838(1)
α°	90
β°	104,24(1)
γ°	90
Просторова група	P2 ₁
Молекул на триклінну одиницю	1,

де вказана кристалічна форма досліджувалась при температурі близько +22 °C;
і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 26:

Таблиця 26

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для N-1 форми трифторацетатної солі саксагліптину при +22 °C

Атом	x	y	z	B(iso)	Заповнення*
F1	0,405(4)	0,467(9)	0,447(3)	12,	0,70
F2	0,421(3)	0,448(13)	0,606(3)	10,8	0,70
F3	0,381(3)	0,703(5)	0,525(4)	16,	0,70
F4	0,419(8)	0,537(8)	0,647(6)	3,8	0,30
F5	0,409(7)	0,55(2)	0,484(8)	4,7	0,30
F6	0,397(4)	0,289(7)	0,535(4)	4,6	0,30
O3	-0,2377(13)	0,6123(19)	-0,0322(11)	10,0	
O12	-0,0227(9)	0,8792(18)	0,3590(8)	4,2	
O221	0,1774(12)	0,633(2)	0,5200(8)	5,3	
O222	0,1830(12)	0,317(2)	0,4768(9)	5,9	
N1	-0,0760(10)	0,5072(19)	0,4301(9)	3,3	
N13	0,1088(16)	0,730(2)	0,2863(11)	4,3	
N20	0,029(2)	1,120(3)	0,1287(16)	7,0	
C1	-0,1808(16)	0,522(3)	0,2446(11)	3,0	
C21	-0,1521(15)	0,574(2)	0,1440(13)	3,3	
C3	-0,2619(19)	0,561(3)	0,0619(13)	4,5	
C41	-0,3561(16)	0,714(2)	0,0778(14)	5,2	
C51	-0,387(2)	0,663(3)	0,1746(16)	4,0	
C61	-0,4361(18)	0,444(3)	0,1727(13)	4,5	
C71	-0,345(2)	0,303(3)	0,1514(14)	4,3	
C81	-0,2358(18)	0,307(2)	0,2358(15)	3,2	
C91	-0,2761(19)	0,678(2)	0,2570(16)	3,1	
C101	-0,3110(15)	0,351(3)	0,0569(15)	3,8	
C111	-0,0626(16)	0,533(2)	0,3227(14)	3,2	
C12	0,011(2)	0,722(3)	0,3262(12)	3,6	
C141	0,1629(19)	0,566(3)	0,2483(15)	5,2	
C151	0,277(2)	0,657(3)	0,2280(17)	5,4	
C161	0,2881(16)	0,863(4)	0,2591(15)	7,0	
C171	0,164(2)	0,927(3)	0,2796(14)	4,7	
C181	0,1736(18)	0,599(2)	0,1422(14)	6,7	
C19	0,089(2)	1,039(4)	0,1957(19)	4,4	
C222	0,232(2)	0,478(4)	0,5081(14)	4,8	
C223	0,366(3)	0,492(7)	0,530(5)	9,9	

*Заповнення становить 1, якщо інше не вказане.

- 5 Параметри кристалічної комірки дигідрату трифторацетатної солі H2-2 форми вільної основи саксагліптину є суттєво такими, як наведені в наступній Таблиці 27:

Таблиця 27

Розміри комірки монокристалу H2-2 форми трифторацетатної солі

a(Å)	11,935(2)
b(Å)	7,665(2)
c(Å)	13,386(1)
α°	90
β°	114,61(1)
γ°	90
Просторова група	P2 ₁
Молекул на триклінну одиницю	1,

де вказана кристалічна форма досліджувалась при температурі близько +22 °C;
і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 28:

Таблиця 28

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для H₂-2 форми солі TFA саксагліптину при кімнатній температурі

Атом	x	y	z	B(iso)	Заповнення*
F34	0,0501(9)	0,2129(2)	0,2248(8)	9,3(2)	0,5
F35	0,0360(7)	0,156(1)	0,3866(6)	7,4(2)	0,5
F36	0,083(1)	-0,040(2)	0,2958(9)	5,0(2)	0,25
F37	0,066(1)	0,005(2)	0,256(1)	6,5(3)	0,25
F38	0,026(1)	0,275(2)	0,256(1)	5,8(3)	0,25
F39	0,056(2)	0,053(4)	0,401(2)	11,1(5)	0,25
F40	0,078(2)	0,128(4)	0,197(2)	11,7(5)	0,25
F41	0,073(1)	-0,036(3)	0,326(1)	7,8(3)	0,25
F42	0,017(2)	0,220(3)	0,337(1)	14,9(5)	0,5
O2	0,1952(5)	0,004(1)	0,6707(6)	3,8(2)	
O10	0,5602(5)	0,1994(9)	0,6059(4)	2,3(1)	
O30	0,3073(5)	0,062(1)	0,3994(5)	3,0(1)	
O32	0,2513(5)	0,3359(9)	0,4180(4)	2,4(1)	
O98	0,0651(7)	0,568(1)	0,4256(8)	6,1(3)	
O99	0,2838(6)	0,799(1)	0,5441(5)	3,6(1)	
N1	0,7053(5)	0,2515(9)	0,7757(5)	1,6(1)	
N2	0,4548(5)	0,512(1)	0,5880(5)	1,7(1)	
N8	0,694(1)	-0,183(1)	0,8269(7)	5,4(2)	
C2	0,7751(7)	0,100(1)	0,7695(7)	2,3(2)	
C3	0,9109(7)	0,136(1)	0,8501(7)	3,0(2)	
C4	0,9056(7)	0,288(2)	0,9179(7)	2,9(2)	
C5	0,7780(7)	0,360(1)	0,8703(6)	2,4(2)	
C6	0,8251(8)	0,269(2)	0,9794(6)	3,6(2)	
C7	0,7276(8)	-0,059(1)	0,8024(7)	3,0(2)	
C9	0,5973(6)	0,288(1)	0,6903(6)	1,7(2)	
C11	0,5185(6)	0,435(1)	0,7021(5)	1,4(1)	
C13	0,4264(6)	0,369(1)	0,7470(6)	1,6(1)	
C14	0,4991(6)	0,314(1)	0,8678(6)	2,2(2)	
C15	0,4098(7)	0,253(2)	0,9183(6)	3,1(2)	
C16	0,3345(7)	0,096(1)	0,8507(7)	3,3(2)	
C17	0,2618(7)	0,152(1)	0,7325(6)	2,3(2)	
C18	0,1762(7)	0,300(1)	0,7272(7)	2,7(2)	
C19	0,2490(7)	0,456(1)	0,7921(6)	2,6(2)	
C20	0,3383(7)	0,517(1)	0,7443(6)	2,2(2)	
C21	0,3506(7)	0,211(1)	0,6837(6)	2,0(2)	
C22	0,3219(7)	0,401(2)	0,9127(6)	3,2(2)	
C31	0,2326(7)	0,184(1)	0,3851(6)	2,2(2)	
C33	0,0982(7)	0,133(1)	0,3228(7)	2,9(2)	

*Заповнення становить 1, якщо інше не вказане.

Параметри кристалічної комірки півгідрату трифторацетатної солі H_{0,5}-1 форми вільної основи саксагліптину є суттєво такими, як наведені в наступній Таблиці 29:

Таблиця 29

Розміри комірки для монокристалу H₀,5-1 форми трифторацетатної солі

Температура	+22 °C	-50 °C
a(Å)	22,266(3)	22,3403(6)
b(Å)	25,318(3)	25,1636(7)
c(Å)	7,012(1)	6,9951(2)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
Просторова група	P2 ₁ 2 ₁ 2	P2 ₁ 2 ₁ 2
Молекул на триклінну одиницю	2	2,

і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 30:

Таблиця 30

Позиційні параметри та їх розрахункові стандартні відхилення для H₀,5-1 форми геміTFA солі саксагліптину (0,5 еквівалента H₂O) при -50 °C

Атом	x	y	z	B(iso)
Fl	-0,0054	0,4187	1,0399	5,2
F2	-0,0103	0,4083	1,2863	5,2
F3	0,0449	0,3562	1,1295	5,2
O8	0,2064	0,5418	0,6621	4,5
O12	0,4308	0,5433	0,6973	2,6
O38	0,2316	0,4085	0,7647	4,0
O42	0,4487	0,4369	0,7156	3,5
O100	0,1098	0,4733	1,0214	10,3
O101	0,1020	0,4350	1,3198	13,2
O200	0,0611	0,4838	0,6754	25,8
N1	0,1538	0,6055	0,8051	2,8
N6	0,1984	0,6681	0,3934	8,0
N9	0,2210	0,4941	1,0046	2,9
N31	0,1779	0,3437	0,6240	3,5
N36	0,2222	0,2849	1,0434	7,0
N39	0,2366	0,4552	0,3908	2,8
C2	0,1246	0,6179	0,6338	4,4
C3	0,0705	0,6586	0,6860	6,6
C4	0,0881	0,6790	0,9000	4,9
C5	0,1421	0,6397	0,9679	4,2
C6	0,1669	0,6481	0,5157	6,2
C7	0,1494	0,6982	0,9223	5,7
C8	0,1920	0,5676	0,7945	4,4
C9	0,2261	0,5544	0,9914	3,2
C10	0,2950	0,5698	0,9951	3,5
C11	0,3321	0,5453	0,8357	2,9
C12	0,3985	0,5675	0,8466	1,7
C13	0,4261	0,5540	1,0280	3,5
C14	0,3888	0,5815	1,1884	3,1
C15	0,3229	0,5628	1,1975	3,1
C16	0,3857	0,6436	1,1669	5,8
C17	0,3590	0,6565	0,9659	4,0
C18	0,2989	0,6347	0,9521	2,8
C19	0,4009	0,6267	0,8094	3,3
C32	0,1467	0,3299	0,8027	2,6
C33	0,0992	0,2926	0,7383	4,9

Продовження табл. 30

Атом	x	y	z	B(iso)
C34	0,1139	0,2721	0,5498	4,5
C35	0,1619	0,3098	0,4631	5,4
C36	0,1896	0,3029	0,9219	5,3
C37	0,1727	0,2490	0,5188	5,5
C38	0,2192	0,3844	0,6192	4,0
C39	0,2457	0,3999	0,4236	3,3
C40	0,3190	0,3845	0,4300	3,3
C41	0,3541	0,4182	0,5696	3,4
C42	0,4188	0,4033	0,5635	2,3
C43	0,4425	0,4167	0,3744	4,7
C44	0,4092	0,3779	0,2268	4,3
C45	0,3429	0,3965	0,2286	2,9
C46	0,4124	0,3236	0,2791	4,5
C47	0,3899	0,3122	0,4578	5,1
C48	0,3238	0,3224	0,4743	3,5
C49	0,4279	0,3444	0,6266	2,4
C100	0,0907	0,4446	1,1468	22,7
C101	0,0390	0,4064	1,1122	20,6

Параметри кристалічної комірки гідратованої HI солі саксагліптину, що є H2-1 формою і містить 2 еквіваленти H₂O, є суттєво такими, як наведені в наступній Таблиці 31:

5

Таблиця 31

Розміри комірки для монокристалу H2-1 форми HI солі

Температура	при -22 °C
a(Å)	11,267(1)
b(Å)	7,006(4)
c(Å)	13,22(2)
α°	90
β°	93,96(9)
γ°	90
Просторова група	P2 ₁
Молекул на триклінну одиницю	1.

Параметри кристалічної комірки солі бензоату моногідрату H-1 форми вільної основи саксагліптину, що містить 1 еквівалент H₂O, є суттєво такими, як наведені в наступній Таблиці 32:

10

Таблиця 32

Розміри комірки форми H-1 бензоату саксагліптину з монокристалу

Температура	+22 °C	-40 °C
a(Å)	6,4316(2)	6,4065(2)
b(Å)	17,0611(4)	16,9843(4)
c(Å)	21,3010(5)	21,2504(5)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
Просторова група	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Молекул на триклінну одиницю	1	1,

і характеризується позиційними параметрами, суттєво такими, як наведені в Таблиці 33:

Дробові координати та їх розрахункові стандартні відхилення для H-1 форми саксагліптину бензоату (1 еквівалент H₂O) при кімнатній температурі

Атом	x	y	z	B(iso)
O12	0,4867(5)	-0,1695(1)	0,4950(1)	5,
O8	0,1654(4)	0,1369(1)	0,4802(1)	3,2
O20	0,7617(4)	0,2501(1)	0,3904(1)	3,9
O21	0,4326(4)	0,2753(1)	0,4145(1)	3,6
O99	0,0995(4)	-0,1969(1)	0,4406(1)	5,7
N1	0,3221(5)	0,0971(1)	0,3920(1)	3,0
N6	-0,0524(6)	-0,0404(2)	0,3893(2)	6,1
N9	0,5479(5)	0,1930(1)	0,5227(1)	2,6
C2	0,1191(6)	0,0938(2)	0,3602(1)	3,4
C3	0,1718(7)	0,0991(2)	0,2894(2)	4,6
C4	0,3987(7)	0,0799(3)	0,2837(2)	4,6
C5	0,4926(6)	0,0817(2)	0,3489(1)	3,5
C6	0,0200(7)	0,0182(3)	0,3765(2)	4,0
C7	0,4790(7)	0,0058(2)	0,3130(2)	5,1
C8	0,3259(6)	0,1183(2)	0,4529(1)	2,6
C9	0,5322(6)	0,1162(2)	0,4883(1)	2,5
C10	0,5460(5)	0,0447(2)	0,5326(2)	2,7
C11	0,5009(6)	-0,0306(2)	0,4941(2)	3,1
C12	0,5283(6)	-0,1031(2)	0,5350(2)	3,5
C13	0,7502(6)	-0,1071(1)	0,5611(2)	3,7
C14	0,7918(5)	-0,0340(2)	0,6004(2)	3,4
C15	0,7698(5)	0,0396(2)	0,5591(2)	3,0
C16	0,3914(5)	0,0480(2)	0,5880(1)	3,3
C17	0,4155(6)	-0,0260(2)	0,6287(2)	3,5
C18	0,6387(6)	-0,0303(2)	0,6549(1)	3,8
C19	0,3732(6)	-0,1004(2)	0,5892(1)	3,9
C20	0,5796(7)	0,2698(2)	0,3758(2)	3,1
C22	0,5287(7)	0,2832(2)	0,3073(1)	3,4
C23	0,6836(7)	0,2728(2)	0,2632(1)	5,1
C24	0,639(1)	0,2806(3)	0,1992(2)	6,8
C25	0,439(1)	0,2993(3)	0,1804(1)	7,5
C26	0,284(1)	0,3108(3)	0,2249(1)	6,6
C27	0,329(1)	0,3023(3)	0,2885(1)	4,7

Корисність та комбінації

А. Корисність

- 5 Сполуки за цим винаходом мають активність як інгібітор дипептидилпептидази-4 (DPP4) і, відповідно, можуть бути використані в лікуванні хвороб або розладів, які асоціюються з активністю DPP4.

- 10 Відповідно, сполука за цим винаходом може вводиться ссавцям, переважно людині, для лікування широкого кола станів і розладів, включаючи, але не обмежуючись ними, лікування або уповільнення прогресування або початку діабету (включаючи тип 1 і тип 2, порушену переносимість глюкози, резистентність до інсуліну і діабетичні ускладнення, такі як нефропатія, ретинопатія, невропатія і катаракти), гіперглікемії, гіперінсулінемії, гіперхолестеринемії, дизліпідемії, підвищених рівнів у крові вільних жирних кислот або гліцерину, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, ожиріння, заживання ран, ішемії тканин, атеросклерозу і гіпертонії.
- 15 Сполука за цим винаходом може бути використана також для підвищення рівня в крові ліпопротеїну високої щільності (ЛВЩ).

Крім того, стани, хвороби і розлади, які об'єднуються під назвою «синдром Х» або метаболічний синдром, як докладно описано Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82:727-734 (1997), можуть лікуватись з використанням сполуки за цим винаходом.

Кристалічні солі саксагліптину, гідрати, сольвати і його вільна основа за цим винаходом можуть вводитись в лікарських формах і в дозах, як описано в патенті США № 6,395,767, опис якого в повному об'ємі включено в даний опис за посиланням.

В. Комбінації

В об'єм даного винаходу входять фармацевтичні композиції, що містять як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки формули I - окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Необов'язково, сполука за цим винаходом може бути використана як індивідуальне лікування (монотерапія) або в комбінації з одним або більше іншим терапевтичним препаратом (препаратами).

Інші «терапевтичні препарати», придатні для використання в комбінації зі сполукою за цим винаходом, включають, не обмежуючись ними, відомі терапевтичні препарати, які застосовуються в лікуванні вищезгаданих розладів, включаючи: протидіабетичні препарати; антигіперглікемічні препарати; препарати, що знижують рівень ліпідів у крові; препарати проти ожиріння; антигіпертензивні препарати і препарати для пригнічення апетиту.

Приклади придатних протидіабетичних препаратів для використання в комбінації зі сполукою за цим винаходом включають інгібітори DPP4 (наприклад, відагліптин або сітагліптин), бігуаніди (наприклад, метформін або фенформін), інгібітори глюкозидази (наприклад, акарбоза або міглітол), інсуліни (включаючи препарати, які посилюють секрецію інсуліну, і інсулін-сенситізуєчі препарати, так звані сенситайзери інсуліну), меглітиніди (наприклад, репаглінід), сульфонілсечовини (наприклад, гліметірид, глібурид, гліклазид, хлорпропамід і глікозид), комбінації бігуанід/глібурид (наприклад, Glucovance®), тіазолідиндіони (наприклад, троглітазон, розіглітазон і іоглітазон), агоністи PPAR-альфа, агоністи PPAR-гамма, подвійні агоністи PPAR-альфа/гамма (PPAR = рецептор активатора проліферації пероксисом), інгібітори глікоген фосфорилази, інгібітори білків, що зв'язуються з жирними кислотами (аР2), глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) або інші агоністи рецептора GLP-1, інгібітори дипептидилпептидази IV (DPP4) та інгібітори SGLT-2.

Вважається, що використання сполуки формули I в комбінації з щонайменше одним або більше протидіабетичним препаратом забезпечує більший антигіперглікемічний результат, ніж той, що можливий для кожного з цих препаратів окремо, і більший, ніж сумарний антигіперглікемічний ефект цих препаратів.

Інші придатні тіазолідиндіони включають MCC-555 фірми Міцубіші (описаний в патенті США № 5,594,016), фараглітазар (GI-262570) фірми Глаксо-Веллкам, енглітазон (CP-68722) або дарглітазон (CP-86325) фірми Пфайзер, ізаглітазон (MIT/J&J), реглітазар (JTT-501)(JPNT/P&U), рівоглітазон (R-119702) (Sankyo/WL), ліраглутид (NN-2344) (Dr. Reddy/NN) або (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-диоксо-1,2,4-оксадіазолідин-2-іл-метил)]феноксиду-2-тен (YM-440 фірми Яманучі).

Приклади агоністів PPAR-альфа, агоністів PPAR-гамма і подвійних агоністів PPAR-альфа/гамма включають мураглітазар, пеліглітазар, тезаглітазар AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), а також ті, що описані Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxime Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47:1841-1847 (1998), WO 01/21602 і в патенті США № 6,653,314, опис якого включено в даний опис за посиланням, з використанням наведених тут схем дозування, причому сполуки, визначені як кращі, є кращими для застосування за цим винаходом.

Придатні інгібітори аР2 включають ті, що описані в заявці на патент США № 09/391,053, поданій 7 вересня 1999 р., і в заявці на патент США № 09/519,079, поданій 6 березня 2000 р., з використанням наведених тут схем дозування.

Придатні інгібітори DPP4 включають відагліптин, сітагліптин, ті, що описані і WO99/38501, WO 99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]етил]аміно]ацетил]-2-ціано-(S)-піролідін) (Novartis), як описано в статті Hughes et al., Biochemistry, 38(36): 11597-11603 (1999), TSL-225 (триптофіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота (описана Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8:1537-1540 (1998)), 2-ціанопіролідиди і 4-ціанопіролідиди, як описано Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6(22):1163-1166 і 2745-2748 (1996), сполуки, описані в заявці на патент США № 10/899,641, WO 01/68603 і патенті США № 6,395,767, з використанням схем дозування, наведених в згаданих джерелах.

Інші придатні меглітиніди включають натеглінід (Novartis) або KAD1229 (PF/Kissei).

Придатні інгібітори SGLT-2 для використання в комбінації зі сполуками за цим винаходом описані в патентах США № 6,414,126 і № 6,515,117 і включають дапагліфлозін.

Приклади придатних антигіперглікемічних препаратів для використання в комбінації зі сполуками за цим винаходом включають глюкагонподібний пептид-1 (GLP-1), такий як GLP-1(1-36) амід, GLP-1(7-36) амід, GLP-1(7-37) (описані в патенті США № 5,614,492), а також ексенатид (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), МК-0431 (Merck), ліраглутид (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc.) і сполуки, описані в WO 03/033671.

Приклади придатних препаратів, що знижують рівень ліпідів у крові, для використання в комбінації зі сполуками за цим винаходом включають один або більше інгібіторів МТР (МТР = мікосомальний білок, що переносить тригліцериди), інгібітори HMG CoA (HMG CoA = ГМГ КоА), інгібітори скваленсинтази, похідні фіброєвої кислоти, інгібітори АСАТ (фермент ацетил-коензим А холестерин ацилтрансфераза, який каталізує перетворення внутрішньоклітинного холестерину в ефіри холестерину), інгібітори ліпоксигенази, інгібітори всмоктування холестерину, інгібітори здухвинного ко-транспортру ІМа7жовчна кислота, позитивні регулятори активності рецептора ЛНЩ, секвестранти жовчної кислоти, білок-переносник ефірів холестерину (наприклад, інгібітори СЕТР (СЕТР = білок переносу холестеринового ефіру), такі як субутрамін, тетрагідроліпостатин, дексфенфлурамін, аксокін, торцетрапіб (CP-529414, Пфайзер) і JTT-705 (Akros Pharma), раніше описані агоністи PPAR та/або нікотинова кислота і її похідні.

Інгібітори МТР, що можуть бути використані, як описано вище, включають ті, що описані в патенті США № 5,595,872, патенті США № 5,739,135, патенті США № 5,712,279, патенті США № 5,760,246, патенті США № 5,827,875, патенті США № 5,885,983 і патенті США № 5,962,440.

Інгібітори HMG CoA редуктази (гідроксиметилглутарил-кофермент А-редуктази), які можуть бути використані в комбінації з однією або більше сполук формули I, включають мевастатин і споріднені сполуки, як описано в патенті США № 3,983,140, ловастатин (мевінолін) і споріднені сполуки, як описано в патенті США № 4,231,938, правастатин і споріднені сполуки, такі, як описані в патенті США № 4,346,227, сімвастатин і споріднені сполуки, як описано в патентах США № 4,448,784 і № 4,450,171. Інші інгібітори HMG CoA редуктази, які можуть бути використані тут, включають, не обмежуючись ними, флувастатин, описаний в патенті США № 5,354,772, церивастатин, як описано в патентах США № 5,006,530 і № 5,177,080, аторвастатин, як описано в патентах США № 4,681,893, № 5,273,995, № 5,385,929 і № 5,686,104, атавастатин (нісвастатин Nissan/Sankyo (NK-104)), як описано в патенті США № 5,011,930, візастатин (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), як описано в патенті США № 5,260,440 і споріднені статинові сполуки, описані в патенті США № 5,753,675, пиразолові аналоги похідних мевалолактону, як описано в патенті США № 4,613,610, інденові аналоги похідних мевалолактону, як описано в РСТ заявці WO 86/03488, 6-[2-(заміщений пірол-1-іл)-алкіл]піран-2-они та їх похідні, як описано в патенті США № 4,647,576, SC-45355 фірми Searle (3-заміщене похідне пентандіоевої кислоти) дихлорацетат, імідазолові аналоги мевалолактону, як описано в РСТ заявці WO 86/07054, похідні 3-карбокси-2-гідрокси-пропан-фосфонової кислоти, як описано в заявці на Європейський патент № 0221025, нафтилові аналоги мевалолактону, як описано в патенті США № 4,686,237, октагідронафталени, такі, як описані в патенті США № 4,499,289, кето-аналоги мевіноліну (ловастатину), як описано в заявці на Європейський патент № 0142146 A2, і похідні хіноліну і піридину, як описано в патентах США № 5,506,219 і № 5,691,322.

Кращими препаратами для лікування гіполіпемії є правастатин, ловастатин, сімвастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин, атавастатин і ZD-4522.

Крім того, сполуки фосфорної кислоти, здатні пригнічувати HMG CoA редуктазу, такі, як описані в патенті Великої Британії № 2205837, є придатними для застосування в комбінації зі сполукою за даним винаходом.

Інгібітори скваленсинтетази, придатні для використання в цьому контексті, включають, не обмежуючись ними, α -фосфоно-сульфонати, описані в патенті США № 5,712,396, ті, що описані Biller et al., J. Med. Chem., 31(10):1869-1871 (1988), включаючи ізопреноїдні (фосфініл-метил)фосфонати, а також інші відомі інгібітори скваленсинтетази, наприклад такі, як описані в патентах США № 4,871,721 і № 4,924,024 та в публікації Biller, S.A. et al., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40 (1996).

Ще інші інгібітори скваленсинтетази, придатні для використання в контексті цього винаходу, включають терпеноїдні пірофосфати, описані Ortiz de Montellano, P. et al., J. Med. Chem., 20:243-249 (1977), аналог A фарнезил-дифосфату і аналоги пресквален-пірофосфату (PSQ-PP), як вони описані Corey et al., J. Am. Chem. Soc., 98:1291-1293 (1976), фосфінілфосфонати, про які повідомляли McClard, R.W. et al., J. Am. Chem. Soc., 109:5544 (1987), та циклопропани, описані Capson, T.L., кандидатська дисертація, червень 1987 р., факультет медичної хімії, Університет штату Юта, реферат, зміст, С. 16, 17, 40-43, 48-51, короткий виклад.

Похідні фібриноєвої кислоти, які можуть бути використані в комбінації зі сполукою формули I, включають фенофібрат, гемфіброзил, клофібрат, безафібрат, ципрофібрат, клінофібрат і т.п., пробукол і споріднені сполуки, як описано в патенті США № 3,674,836, причому кращими є пробукол і гемфіброзил, секвестранти жовчної кислоти, такі як холестирамін, коlestіпол і DEAE-Sephadex (Sechalex®, Policexide®), а також ліпостабіл (Phone-Poulenc), Eisai E-5050 (N-заміщене похідне етаноламіну), іманіксил (HOE-402), тертрагідроліпстатин (THL), істігмастанілфос-форилхолін (SPC, Roche), аміноциклодекстрин (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (похідне азулену), мелінамід (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 і CL-283,546 (похідні двічі заміщеної сечовини), нікотинава кислота, аципімокс, ацифран, неоміцин, р-аміносаліцилова кислота, аспірин, похідні полі(діалілдиметиламіну), такі, як описані в патенті США № 4,759,923, четвертинний амін полі(діалілдиметиламонію хлорид) і іонени, такі, як описані в патенті США № 4,027,009, та інші відомі препарати, що знижують рівень холестерину в сироватці.

Інгібітори АСАТ, які можуть використовуватись в комбінації зі сполукою формули I, включають ті, що описані в *Drugs of the Future*, 24:9-15 (1999), (Avasimibe); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", *Atherosclerosis* (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-30 (1998); Smith, C et al., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R. et al., Chapter 6: "ACAT inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", *Inflammation: Mediators and Pathways*, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. et al., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic et al., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-225 (1994); Stout et al., "inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362 (1995) або TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

Препарат з гіполіпідемічною активністю може бути позитивним регулятором активності рецептора LD2. Це, наприклад, 1(3H)-ізобензофуранон, 3-(13-гідрокси-10-оксотетрадецил)-5,7-диметокси-(MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) і холестан-3-ол, 4-(2-пропеніл)-(3a,4a,5a)-(LY295427, Eli Lilly).

Приклади придатних інгібіторів всмоктування холестерину для використання в комбінації зі сполукою за цим винаходом включають SCH48461 (Schering-Plough), а також ті, які описані в *Atherosclerosis*, 115:45-63 (1995) і *J. Med. Chem.*, 41:973 (1998).

Приклади інгібіторів здухвинних ко-транспортів Ma7жовчної кислоти, придатних для використання в комбінації зі сполукою за цим винаходом, включають сполуки, описані в *Drugs of the Future*, 24:425-430 (1999).

Інгібітори ліпоксигенази, які можуть бути застосовані в комбінації зі сполукою формули I, включають інгібітори 15-ліпоксигенази (15-LO), такі як похідні бензімідазолу, описані в WO 97/12615, 15-LO інгібітори, описані в WO 97/12613, ізотіазолони, описані в WO 96/38144, і 15-LO інгібітори, описані Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997) і Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999).

Приклади антигіпертензивних препаратів, придатних для використання в комбінації зі сполукою за цим винаходом, включають бета-адренергічні блокатори, блокатори кальцієвих каналів (L-типу і T-типу; наприклад, дилтіазем, верапаміл, нифедипін, амлодипін і мібефрадил), діуретики (наприклад, хлортіазид, гідрохлортіазид, флуметіазид, гідрофлуметіазид, бендрофлуметіазид, метилхлортіазид, трихлорметіазид, політіазид, бензтіазид, трикрінафен етакринової кислоти, хлорталідон, фуросемід, музолімін, буметанід, триамтренин, амілорид, спіронолактон), інгібітори реніну, інгібітори АПФ (наприклад, каптоприл, зофеноприл, фозіноприл, еналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, хінаприл, раміприл, лізиноприл), антагоністи AT-1 рецептора (наприклад, лосартан, ірбесартан, валсартан), антагоністи рецептора ET (ендотеліну) (наприклад, сітакссентан, артсентан і сполуки, описані в патентах США № 5,612,359 і № 6,043,265), подвійний ET/All антагоніст (наприклад, сполуки, описані в WO 00/01389), інгібітори нейтральної ендопептидази (НЕП), інгібітори вазопептидази (подвійні інгібітори НЕП-АПФ) (наприклад, омапатрилат і гемопатрилат) і нітрати.

Приклади препаратів проти ожиріння, придатних для використання в комбінації зі сполукою за цим винаходом, включають бета-3-адренергічний агоніст, інгібітор ліпази, інгібітор зворотного захоплення серотоніну (і допаміну), препарати, що впливають на рецептор бета-гормону щитовидної залози, 5HT_{2C} агоністи (такі як Arena APD-356); антагоністи MCHR1, такі як Synaptic SNAP-7941 і Takeda T-226926, агоністи рецептора меланокортину (MC4R), антагоністи рецептора меланін-концентруючого гормону (MCHR) (такі як Synaptic SNAP-7941 і Takeda T-226926), модулятори рецептора галаніну, антагоністи орексину, агоністи ССК, антагоніст NPY1 або NPY5, модулятори NPY2 або NPY4, агоністи фактору вивільнення кортикотропіну, модулятори рецептора-3 гістаміну (H3), інгібітори І-бета-HSD-1, модулятори рецептора адинопектину, інгібітори зворотного захоплення моноаміну або агенти для його вивільнення, циліарний нейротрофічний фактор (CNTF, такий як AXOKINE® фірми Regeneron), BDNF (нейротрофічний фактор головного мозку), лептин і модулятори рецептора лептину, антагоністи рецептора канабіноїду-1 (такі як SR-141716 (Sanofi) або SLV-319 (Solvay)) та/або анорексигенний засіб.

Бета-3-адренергічні агоністи, які необов'язково можуть використовуватись в комбінації зі сполукою за цим винаходом, включають AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), CP331648 (Pfizer) та інші бета-3-агоністи, описані в патентах США № 5,541,204, № 5,770,615, № 5,491,134, № 5,776,983 і № 5,488,064.

Приклади інгібіторів ліпази, які необов'язково можуть використовуватись в комбінації зі сполукою за цим винаходом, включають орлістат або ATL-962 (Alizyme).

Інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (і допаміну) (або агоністами рецептора серотоніну), які необов'язково можуть використовуватись в комбінації зі сполукою за цим винаходом, можуть бути BVT-933 (Biovitrum), сібутрамін, топірамат (Johnson & Johnson) або аксокін (Regeneron).

Приклади сполук, що впливають на рецептор бета-гормону щитовидної залози, які необов'язково можуть використовуватись в комбінації зі сполукою за цим винаходом, включають ліганди рецептора гормону щитовидної залози, такі, як описані в WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) і WO 00/039077 (KaroBio).

Інгібітори зворотного захоплення, які необов'язково можуть використовуватись в комбінації зі сполукою за цим винаходом, включають фенфлурамін, дексфенфлурамін, флуоксетин, пароксетин, сертралін, хлорфентермін, клофорекс, клортермін, піцилорекс, сібутрамін, дексамфетамін, фентермін, фенілпропаноламін або мазиндол.

Аноректогенні засоби, які необов'язково можуть використовуватись в комбінації зі сполукою за цим винаходом, включають топірамат (Johnson & Johnson), дексамфетамін, фентермін, фенілпропаноламін або мазиндол.

Вищезгадані патенти і патентні заявки включені в даний опис за посиланням.

Вищезгадані інші терапевтичні препарати, коли вони використовуються в комбінації зі сполукою за цим винаходом, можуть застосовуватись, наприклад, в таких кількостях, які вказані в Довіднику для лікарів, у вищезгаданих патентах або визначені спеціалістами в цій галузі.

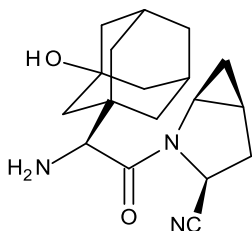
При здійсненні способу за цим винаходом може використовуватись фармацевтична композиція, що містить якусь форму кристалічного саксагліптину за цим винаходом з іншим протидіабетичним препаратом та/або терапевтичним препаратом іншого типу або без такого додаткового препарату у сполученні з фармацевтичним носієм або розріджувачем. Така фармацевтична композиція може бути складена із застосуванням звичайних твердих або рідких носіїв або розріджувачів і фармацевтичних добавок того типу, який відповідає бажаному способу введення. Ці сполуки можуть вводитись ссавцям, включаючи людину, мавп, собак і т.п., оральним шляхом у вигляді таблеток, капсул, гранул або порошків, або вони можуть вводитись парентеральним шляхом у вигляді ін'єкційних препаратів. Доза для дорослих переважно становить від 1 до 300 мг в день, краще від 2 до 100 мг/день, ще краще від 2 до 50 мг/день, наприклад 2,5 мг/день, 5 мг/день або 10 мг/день, і може вводитись за один раз або розділеною на 2-4 прийоми в день.

Типова капсула для орального введення містить якусь форму кристалічного саксагліптину за цим винаходом (10 мг), лактозу (75 мг) і магнію стеарат (15 мг). Цю суміш пропускають через сито з вічком 60 і вкладають в желатинову капсулу № 1.

Типовий ін'єкційний препарат одержують, асептично поміщаючи 10 мг однієї з форм кристалічного саксагліптину за цим винаходом у флакон, асептично висушують виморожуванням і запечатують. Перед використанням вміст флакону змішують з 2 мл фізіологічного сольового розчину, одержуючи ін'єкційний препарат.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна форма сполуки, що має структуру



(саксагліптин),

5 у формі гідрату, сольвату або вільної основи або у формі фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки, крім солі трифтороцтової кислоти або солі неорганічної кислоти.

2. Кристалічна форма за пунктом 1:

(a) у формі моногідрату вільної основи (Н-1 форма);

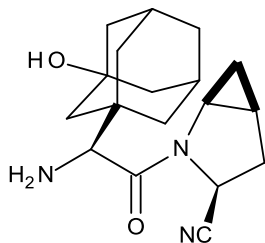
(b) у формі півгідрату вільної основи (0,5 еквівалента H_2O) (Н.5-2 форма); або

10 (c) у формі вільної основи без домішок (такої, що не містить розчинника) (N-3 форма).

3. Кристалічна форма за пунктом 1 у вигляді Н.5-1 форми (I) гідратованої солі R-H-тартрату, що містить 0,5 еквівалента H_2O ;

або у вигляді Н4-1 форми (II) гідратованої солі фумарату, що містить 4 еквіваленти H_2O .

4. Кристалічна форма сполуки, що має структуру



15

(a) у вигляді N-1 форми солі трифтороцтової кислоти;

(b) у вигляді Н2-2 форми гідратованої солі трифтороцтової кислоти, що містить 2 еквіваленти H_2O ;

20 (c) у вигляді Н.5-1 форми півгідратованої солі трифтороцтової кислоти, що містить 0,5 еквівалента H_2O ;

(d) Н-1 форми гідратованої солі бензоату, що містить 1 еквівалент H_2O ;

(e) у вигляді моногідрату вільної основи (1 еквівалент H_2O) (Н-1 форма);

(f) у вигляді півгідрату вільної основи (0,5 еквівалента H_2O) (Н.5-2 форма); або

(g) у вигляді вільної основи (N-3 форма).

25 5. Кристалічна форма за пунктом 2, що є моногідратом вільної основи (Н-1 форма), яка характеризується параметрами кристалічної комірки, що є по суті такими, як наступні: розміри комірки для монокристалу

$a=7,270(1) \text{ \AA}$,

$b=14,234(1) \text{ \AA}$,

30 $c=16,929(1) \text{ \AA}$,

$\alpha=90^\circ$,

$\beta=90^\circ$,

$\gamma=90^\circ$,

просторова група $P2_12_12_1$,

35 молекул на триклінну одиницю: 1,

коли вказана кристалічна форма має температуру близько 22°C ,

спостережувана і імітована картина порошкової рентгенівської дифракції по суті відповідає тій, яка зображена на Фіг. 1; або

40 позиції характерних піків картини порошкової рентгенівської дифракції мають наступні значення 2θ ($\text{CuK}\alpha$ λ - $1,5418 \text{ \AA}$) $12,4\pm 1$, $13,3\pm 1$, $13,6\pm 1$, $14,7\pm 1$, $16,2\pm 1$, $18,2\pm 1$, $19,9\pm 1$, $20,9\pm 1$, $21,9\pm 1$ і $22,4\pm 1$ при температурі, близькій до кімнатної; або

позиційні параметри є по суті такими, як наведені в Таблиці 2; або

термограма, одержана методом диференційної скануючої калориметрії, по суті відповідає тій, що показана на Фіг. 2, маючи ендотерму в межах від приблизно кімнатної температури до приблизно 120 °C; або

крива термічного гравіметричного аналізу по суті відповідає тій кривій, що показана на Фіг. 3, маючи втрату маси близько 5,4 % до температури близько 120 °C; або

спостережуваний раманівський спектр при кімнатній температурі є по суті таким, як показаний на Фіг. 4; або

спостережуваний інфрачервоний спектр при кімнатній температурі є по суті таким, як показаний на Фіг. 5; або 0,1 % приріст маси в межах 25-75 % відносної вологості при 25 °C.

6. Кристалічна форма за пунктом 2, що є півгідратом вільної основи (H_{0,5}-2), що характеризується параметрами кристалічної комірки, по суті такими, як наступні:

Розміри комірки	
a(Å)	13,841(2)
b(Å)	13,841(2)
c(Å)	15,273(6)
α°	90
β°	90
γ°	120
Просторова група	P6 ₄
Молекул на триклінну одиницю	1
Коли кристалічна форма має температуру близько	-40 °C

або яка характеризується дробовими атомними координатами, що є по суті такими, як наведені в Таблиці 2 (H_{0,5}-2 форма).

7. Кристалічна форма за пунктом 2, що є вільною основою (N-3 форма), що характеризується параметрами кристалічної комірки, по суті такими, як наступні:

розміри комірки для монокристалу

a=22,739(2) Å,

b=25,646(2) Å,

c=8,6785(3) Å,

$\alpha=90^\circ$,

$\beta=90^\circ$,

$\gamma=90^\circ$,

просторова група P2₁2₁2₁,

молекул на триклінну одиницю: 3,

коли вказана кристалічна форма має температуру близько 22 °C,

спостережувана і імітована картина порошкової рентгенівської дифракції по суті відповідає тій, яка зображена на Фіг. 25; або

позиції піків порошкової дифракції показані в Таблиці A; або

позиційні параметри є по суті такими, як наведені в Таблиці 5; або

термограма, одержана методом диференційної скануючої калориметрії, по суті відповідає тій, що показана на Фіг. 26; або

крива термічного гравіметричного аналізу (TGA) по суті відповідає тій кривій, що показана на Фіг. 27.

8. Кристалічна форма за пунктом 4, що є трифторацетатною сіллю вільної основи (N-1 форма), яка характеризується параметрами кристалічної комірки, по суті такими, як наступні:

розміри комірки для монокристалу солі TFA (N-1 форма)

a=11,631(2) Å,

b=6,599(1) Å,

c=13,838(1) Å,

$\alpha=90^\circ$,

$\beta=104,24(1)^\circ$,

$\gamma=90^\circ$,

просторова група P2₁,

молекул на триклінну одиницю: 1;

коли вказана кристалічна форма має температуру близько +22 °C;

або характеризується позиційними параметрами, по суті такими, як наведені в Таблиці 26.

9. Кристалічна форма за пунктом 4, що є дигідратом трифторацетатної солі вільної основи (H2-2 форма), що характеризується параметрами кристалічної комірки, по суті такими, як наступні: розміри комірки монокристалу TFA-солі (H2-2 форма) ($2\text{H}_2\text{O}$)

$a=11,935(2) \text{ \AA}$,

$b=7,665(2) \text{ \AA}$,

$c=13,386(1) \text{ \AA}$,

$\alpha=90^\circ$,

$\beta=114,61(1)^\circ$,

$\gamma=90^\circ$,

просторова група $P2_1$,

молекул на триклінну одиницю: 1;

коли вказана кристалічна форма має температуру близько $+22^\circ\text{C}$;

або характеризується позиційними параметрами, по суті такими, як наведені в Таблиці 28.

10. Кристалічна форма за пунктом 4, що є півгідратом півтрифторацетатної солі вільної основи

H.5-1 форми, що характеризується параметрами кристалічної комірки, по суті такими, як наступні:

Розміри комірки для монокристалу (H.5-1 форма) ($0,5 \text{ H}_2\text{O}$)		
Температура $^\circ\text{C}$	При $+22^\circ\text{C}$	При -50°C
$a(\text{\AA})$	22,266(3)	22,3403(6)
$b(\text{\AA})$	25,318(3)	25,1636(7)
$c(\text{\AA})$	7,012(1)	6,9951(2)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90

просторова група $P2_12_12_1$,

молекул на триклінну одиницю: 2,

коли вказана кристалічна форма має температуру близько -50°C ;

або характеризується позиційними параметрами, по суті такими, як наведені в Таблиці 30.

11. Кристалічна форма за пунктом 4, що є гідратованою сіллю бензоату вільної основи (H-1 форма), що містить 1 еквівалент H_2O і характеризується параметрами кристалічної комірки, по

суті такими, як наступні:

Розміри комірки для монокристалу

Температура $^\circ\text{C}$	При -40°C	При $+22^\circ\text{C}$
$a(\text{\AA})$	6,4065(2)	6,4316(2)
$b(\text{\AA})$	16,9843(4)	17,0611(4)
$c(\text{\AA})$	21,2504(5)	21,3010(5)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
Просторова група	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
Молекул на триклінну одиницю	1	1

або тим, що спостережувана і імітована картина порошкової рентгенівської дифракції по суті відповідає тій, яка зображена на Фіг. 22; або

позиції характерних піків картини порошкової рентгенівської дифракції мають наступні значення 2θ ($\text{CuK}\alpha$ λ - $1,5418 \text{ \AA}$) $6,6\pm 1$, $8,3\pm 1$, $15,3\pm 1$, $16,1\pm 1$, $16,9\pm 1$, $17,5\pm 1$, $17,8\pm 1$, $18,6\pm 1$ і $21,3\pm 1$ при температурі, близькій до кімнатної; або

термограма, одержана методом диференційної скануючої калориметрії, по суті відповідає тій, що показана на Фіг. 23, маючи ендотерму в межах від приблизно кімнатної температури до

приблизно 120°C ; або

крива термічного гравіметричного аналізу по суті відповідає тій кривій, що показана на Фіг. 24, маючи втрату маси близько $3,94\%$ до температури близько 120°C .

12. Кристалічна форма за пунктом 1 і як її представлено далі:

B = основа = саксагліптин

Назва форми		Препарат(и) в триклінній одиниці	Інші сполуки в триклінній одиниці
H4-1		2(BH ⁺) фуларат ⁻	4 H ₂ O
H.5-1		2(BH ⁺ R-H-тарат)	1 H ₂ O
H-1		BH ⁺ бензоат ⁻	1 H ₂ O
N-1		BH ⁺ NO ₃ ⁻	Немає
N-1		BH ⁺ TFA ⁻	Немає
H2-2		BH ⁺ TFA ⁻	2 H ₂ O
H.5-1	**	(BH ⁺ TFA ⁻)+B	1 H ₂ O
H-1		B	1 H ₂ O
H.5-2		B	0,5 H ₂ O
N-3		3 B	Немає

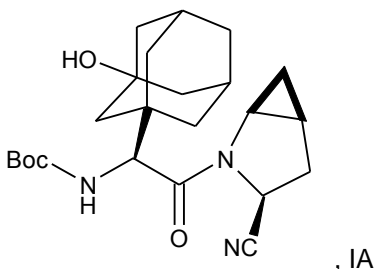
** "гіперосновна сіль" - менше ніж одна TFA на препарат.

13. Фармацевтична композиція, яка містить кристалічну форму за будь-яким з пунктів 1-12 і фармацевтично прийнятний носій для неї.

5 14. Кристалічна форма сполуки за будь-яким з пунктів 1-12 для застосування в лікуванні цукрового діабету.

15. Процес одержання кристалічного саксагліптину у формі моногідрату його вільної основи H-1 форми за пунктом 2, у якому:

(а) забезпечують Вос-захищену форму саксагліптину, що має структуру



(b) розчиняють захищений саксагліптин з етапу (а) в органічному розчиннику;

(с) проводять реакцію розчину з етапу (b) з сильною мінеральною кислотою;

(d) необов'язково, додають органічний розчинник до реакційної суміші з етапу (с);

(e) охолоджують реакційну суміш до температури в межах від приблизно 5 до приблизно 35 °C;

(f) обробляють охолоджену суміш з етапу (e) основою;

(g) фільтрують суміш з етапу (f) для відділення твердої речовини від фільтрату;

(h) необов'язково, промивають тверду речовину органічним розчинником;

(i) об'єднують і концентрують фільтрат;

(j) при необхідності, додають до фільтрату воду;

(k) перемішують фільтрат до утворення кристалів;

(l) необов'язково, повторюють етап (j);

(m) необов'язково, перемішують фільтрат; і

(n) виділяють кристали вільної основи саксагліптину моногідрату (H-1 форма) у по суті чистому вигляді.

25 16. Процес одержання кристалічного саксагліптину у формі моногідрату його вільної основи (H-1 форма) за пунктом 2, у якому:

(а) забезпечують Вос-захищений саксагліптин IA;

(b) проводять реакцію між Вос-захищеним саксагліптином IA в органічному розчиннику і спиртовому розчиннику з соляною кислотою з утворенням водної фази і органічної фази;

(с) відділяють водну фазу;

(d) змішують водну фазу з органічним розчинником і водою, а потім з сильною основою для регулювання рН в межах від приблизно 8,8 до приблизно 10,8;

(e) додають до реакційної суміші натрію хлорид;

(f) перемішують реакційну суміш для утворення водної фази і органічної фази;

35 (g) необов'язково, промивають органічний шар розчином розсолу для утворення водного шару і органічного шару;

(h) обробляють органічний шар органічним розчинником з відгонкою частини цього органічного розчинника;

(i) фільтрують продукт перегонки, що залишився, для видалення натрію хлориду;

- (j) концентрують фільтрат;
 (k) додають воду до суміші з етапу (j), доки не почнеться кристалізація;
 (l) необов'язково, додають додаткову кількість води для утворення суспензії;
 (m) необов'язково, перемішують суспензію;
- 5 (n) фільтрують суспензію;
 (o) необов'язково, промивають одержаний вологий корж органічним розчинником;
 (p) сушать вологий корж під вакуумом для одержання кристалічного саксагліптину I у формі моногідрату його вільної основи (Н-1 форма); і
 (q) виділяють кристалічний моногідрат Н-1 форми у по суті чистому вигляді;
- 10 17. Процес одержання кристалічного саксагліптину у формі моногідрату його вільної основи Н-1 форми за пунктом 2, у якому:
 (a) забезпечують Вос-захищену форму саксагліптину (ІА);
 (b) нагрівають Вос-захищену форму саксагліптину (ІА) в спиртовому розчиннику і
 15 °С;
 (c) додають воду до реакційної суміші;
 (d) охолоджують суміш з етапу (c) до температури в межах від приблизно 15 до приблизно 35 °С;
 (e) додають до охолодженої суміші органічний розчинник і регулюють рН суміші в межах від
 20 приблизно 8 до приблизно 10 за допомогою основи;
 (f) розчиняють натрію хлорид в розчині з відрегульованим рН з утворенням двох фаз;
 (g) розділяють дві фази і відділяють багату органічну фазу;
 (h) концентрують багату органічну фазу для видалення залишкової води;
 (i) охолоджують органічну фазу до температури в межах від приблизно 15 до приблизно 35 °С;
 25 (j) додають розчинник до охолодженої суміші;
 (k) фільтрують отриманий розчин для видалення залишкового натрію хлориду;
 (l) додають воду до цього розчину, в якому після відстоювання утворюються кристали моногідрату вільної основи саксагліптину; і
 (m) виділяють кристали моногідрату вільної основи саксагліптину Н-1 форми у по суті чистому
 30 вигляді.
18. Процес одержання кристалічного саксагліптину у формі вільної основи (N-3 форма) за пунктом 2, у якому:
 (a) забезпечують саксагліптин у формі моногідрату його вільної основи (Н-1 форма);
 (b) розчиняють Н-1 форму саксагліптину в органічному розчиннику;
 35 (c) випаровують одержаний на етапі (b) розчин до сухості з утворенням олії;
 (d) розчиняють одержану на етапі (c) олію в органічному розчиннику; і
 (e) випаровують розчин, одержаний на етапі (d), з утворенням суспензії кристалів вільної основи саксагліптину (N-3 форма).
19. Процес одержання кристалічної вільної основи саксагліптину, яка містить 0,5 еквівалента
 40 H_2O (Н.5-2 форма), за пунктом 2, у якому:
 (a) розчиняють вільну основу саксагліптину в теплому ксилені з утворенням кристалів солі вільної основи саксагліптину, яка містить 0,5 еквівалента H_2O (Н.5-2 форма); і
 (b) виділяють кристали вільної основи саксагліптину (0,5 еквівалента H_2O) Н.5-2 форми з етапу (a).
- 45 20. Фармацевтична комбінація, яка містить кристалічну форму саксагліптину за будь-яким з пунктів 1-12 і протидіабетичний препарат, інший, ніж інгібітор DPP4, для лікування діабету і споріднених хвороб, препарат проти ожиріння та/або препарат, що модулює ліпіди.
21. Фармацевтична комбінація за пунктом 20, яка містить вказану кристалічну форму саксагліптину і протидіабетичний препарат.
- 50 22. Комбінація за пунктом 21, в якій протидіабетичний препарат є 1, 2, 3 або більше з бігуаніду, сульфонілсечовини, інгібітору глюкозидази, агоніста PPAR γ , інгібітору СТЕР, подвійного агоніста PPAR α/γ , інгібітору SGLT2, інгібітору aP2, інгібітору глікогенфосфорилази, інгібітору АПФ, сенсibilізатора інсуліну, глюкагонподібного пептид-1 (GLP-1) або його подоба, інсулін та/або меглітинід.
- 55 23. Комбінація за пунктом 21, в якій протидіабетичним препаратом є 1, 2, 3 або більше з метформіну, глібуриду, глімепіриду, гліпіриду, гліпізиду, хлорпропаміду, гліклазиду, акарбози, міглітолу, піоглітазону, троглітазону, дапагліфлозину, розіглітазону, інсуліну, GI-262570, ізаглітазону, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, репаглініду, натеглініду, KAD1129, APR-НО39242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY307161, NN2211 та/або
 60 LY315902.

24. Комбінація за пунктом 21, в якій іншим протидіабетичним препаратом є метформін або глібурид, або гліпізид, або дапагліфлозин.

25. Комбінація за пунктом 21, яка містить HCl-сіль або H2-1 форму саксагліптину (дигідрат) і метформін або дапагліфлозин.

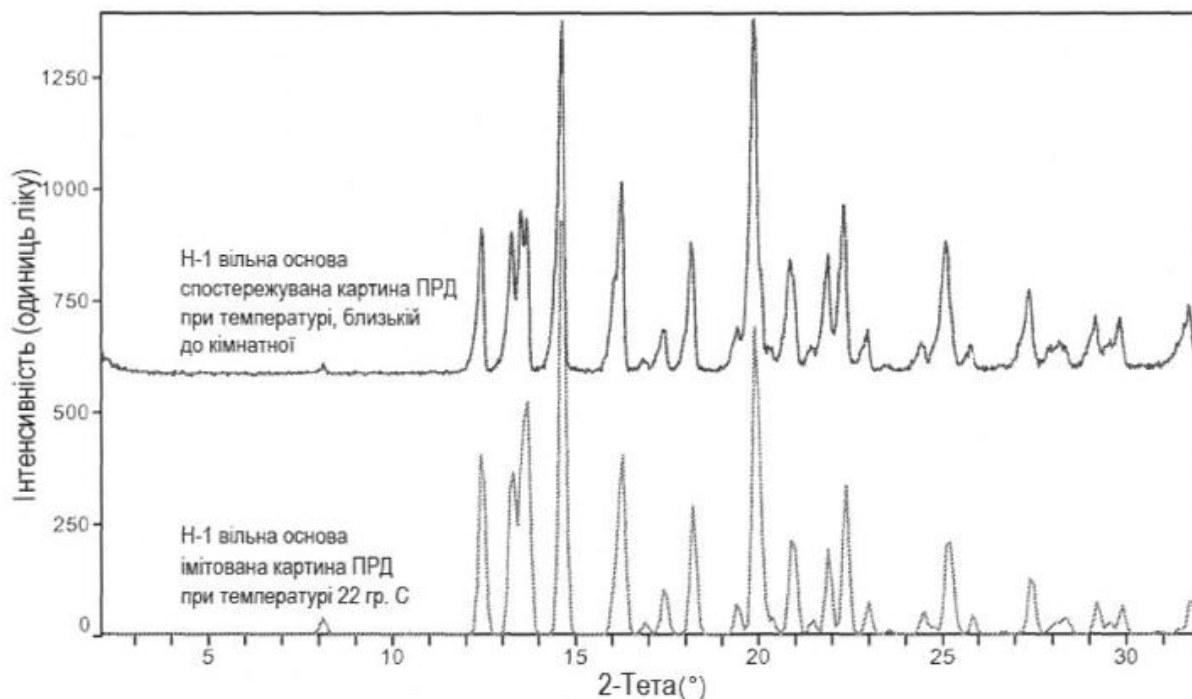
5 26. Комбінація за пунктом 20, яка містить кристалічну форму саксагліптину і препарат проти ожиріння, вибраний з орлістату, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, сибутраміну, топірамату, аксокіну, дексафетаміну, фентерміну, фенілпропаноламіну, фамоксину та/або мазіндолу, і в якій препаратом, що модулює ліпіди, є правастатин, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, нісвастатин, візастатин, фенофібрат, гемфіброзил, клофібрат, імплітапід, CP-529,414, авасиміб, TS-962, MD-700 та/або LY295427.

10 27. Комбінація за пунктом 20, яка містить кристалічну форму саксагліптину і препарат проти ожиріння, вибраний з бета-3 адренергічного агоніста, інгібітору ліпази, інгібітору зворотного захоплення серотоніну (і допаміну), препарату, що впливає на рецептор бета-гормону щитовидної залози, аноректогенного засобу та/або позитивного регулятора окислення жирних кислот, і в якій препаратом, що модулює ліпіди, є інгібітор MTP, інгібітор HMG CoA-редуктази, інгібітор скваленсинтетази, похідне фіброєвої кислоти, позитивний регулятор активності рецептора ЛНЩ, інгібітор ліпоксигенази, інгібітор ACAT, інгібітор білка-переносника ефірів холестерину або інгібітор АТФ цитратліази.

20 28. Спосіб лікування діабету, резистентності до інсуліну, гіперглікемії, гіперінсулінемії, дизліпідемії або підвищеного рівня в крові вільних жирних кислот або гліцерину, ожиріння, синдрому X, дизметаболического синдрому, діабетичних ускладнень, гіпертригліцеридемії, гіперінсулінемії, атеросклерозу, порушеного гомеостазу глюкози, порушеної переносимості глюкози, безпліддя, синдрому полікістозного яєчника, розладів росту, субтильності, артриту, відторгнення алотрансплантата після трансплантації, аутоімунних хвороб, СНІДу, хвороб кишечника, синдрому запаленого кишечника, нервової анорексії, остеопорозу, імуномодуляторної хвороби або хронічного запалення кишечника, який включає введення ссавцеві, що потребує лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-12 або комбінації за будь-яким з пунктів 20-27.

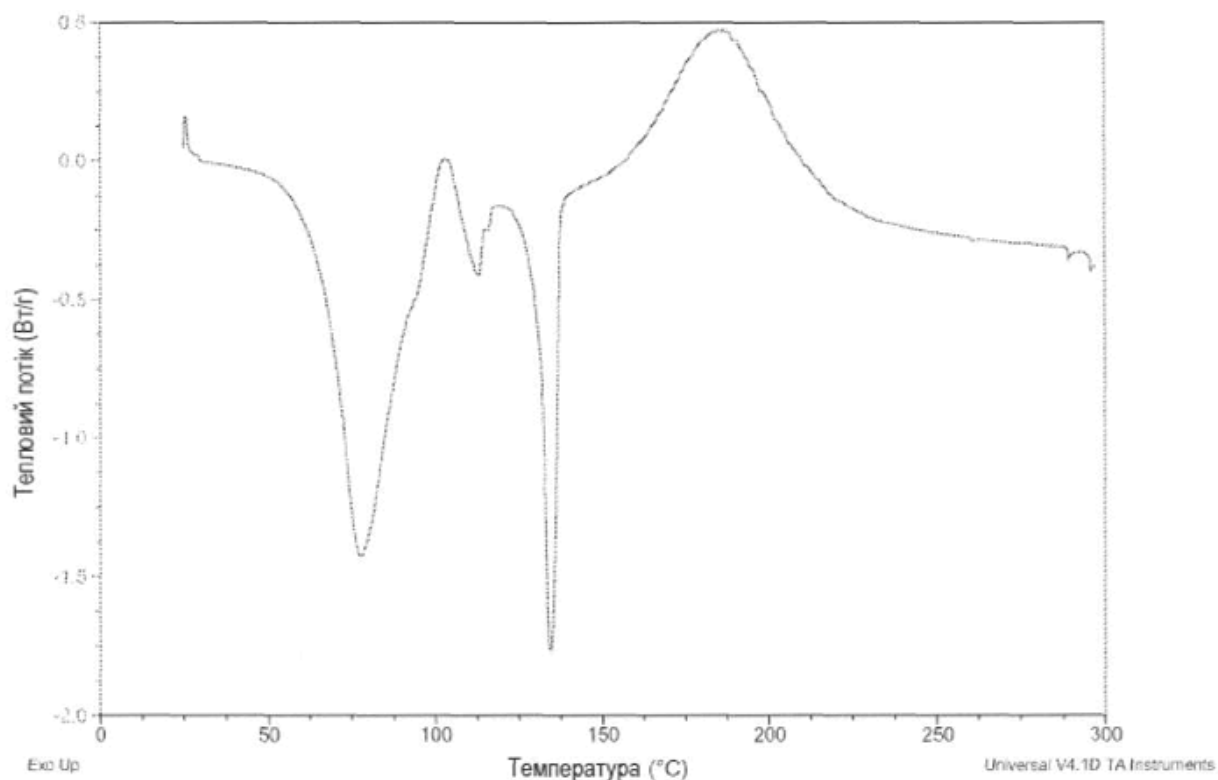
25 29. Спосіб лікування діабету типу II, який включає введення ссавцеві, що потребує лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-12 або комбінації за будь-яким з пунктів 20-27.

30 30. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-18, окремо або в комбінації з іншим терапевтичним препаратом, у виготовленні медикаменту для лікування діабету.

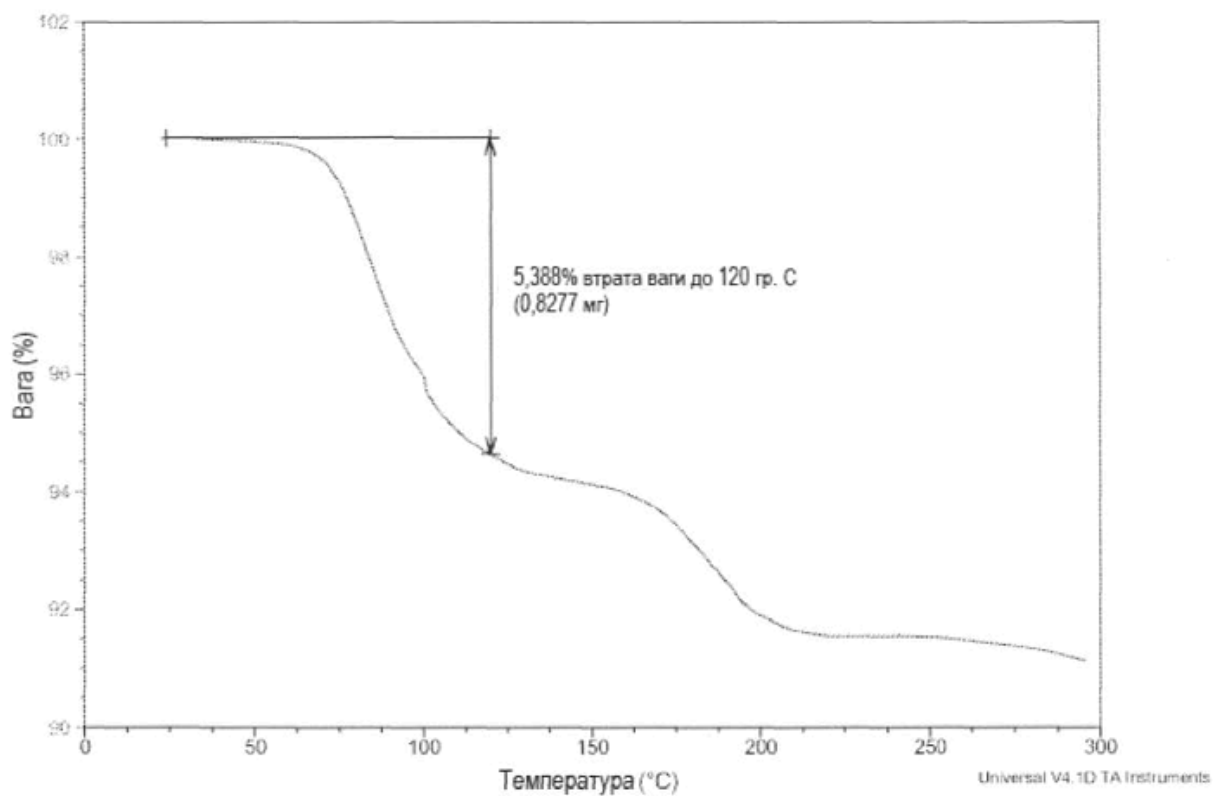


Фіг. 1

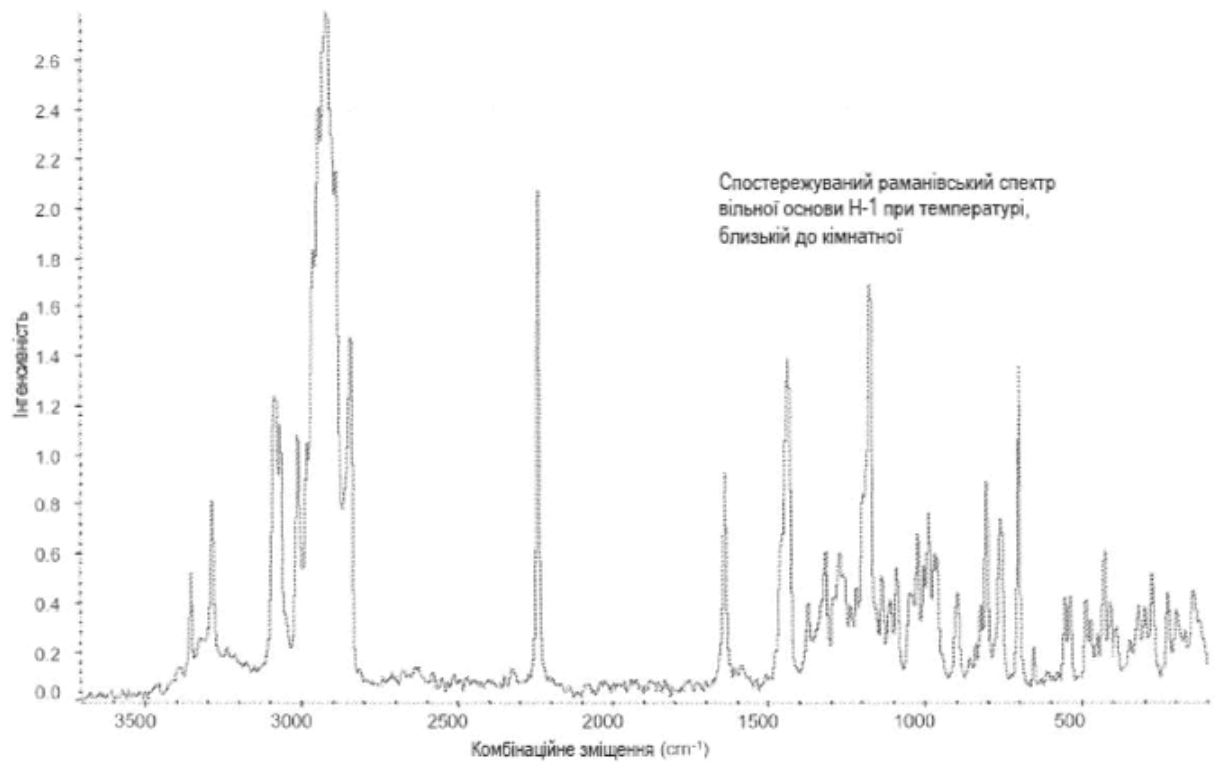
Картина порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для моногідрату вільної основи N-1 саксагліптину



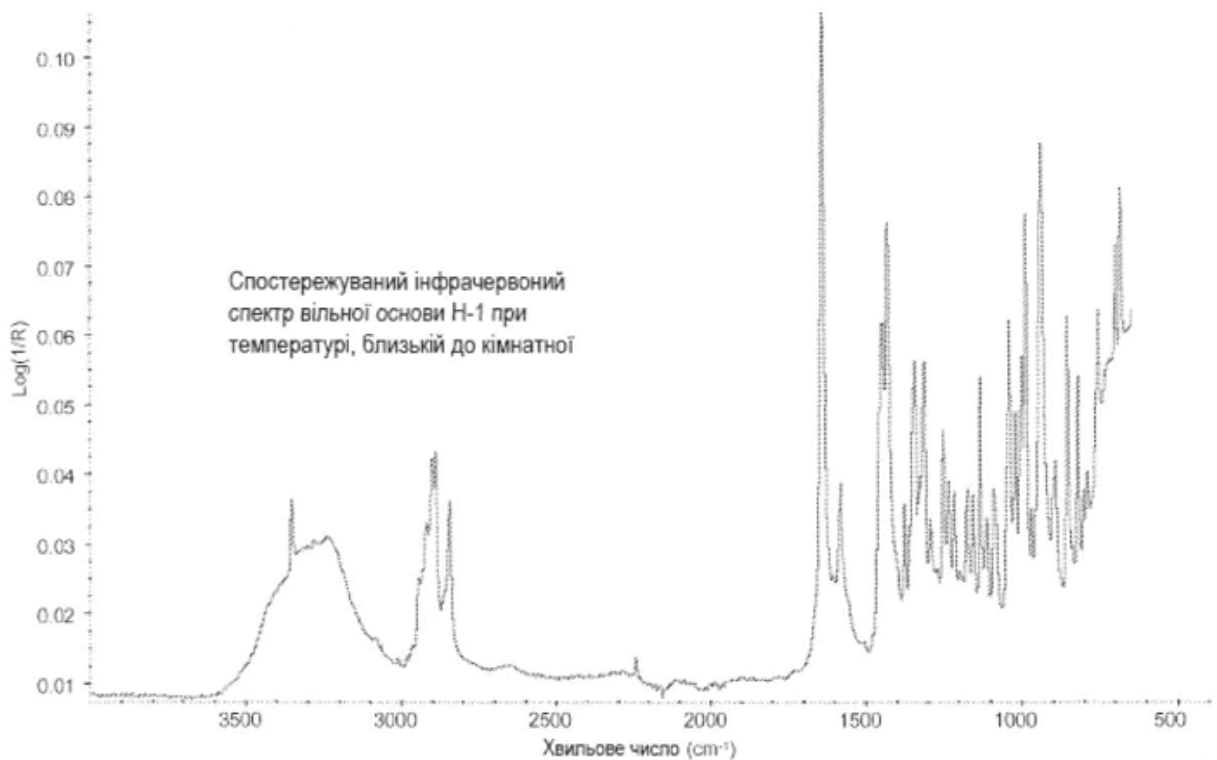
Фіг. 2
Термограма скануючої калориметрії вільної основи Н-1



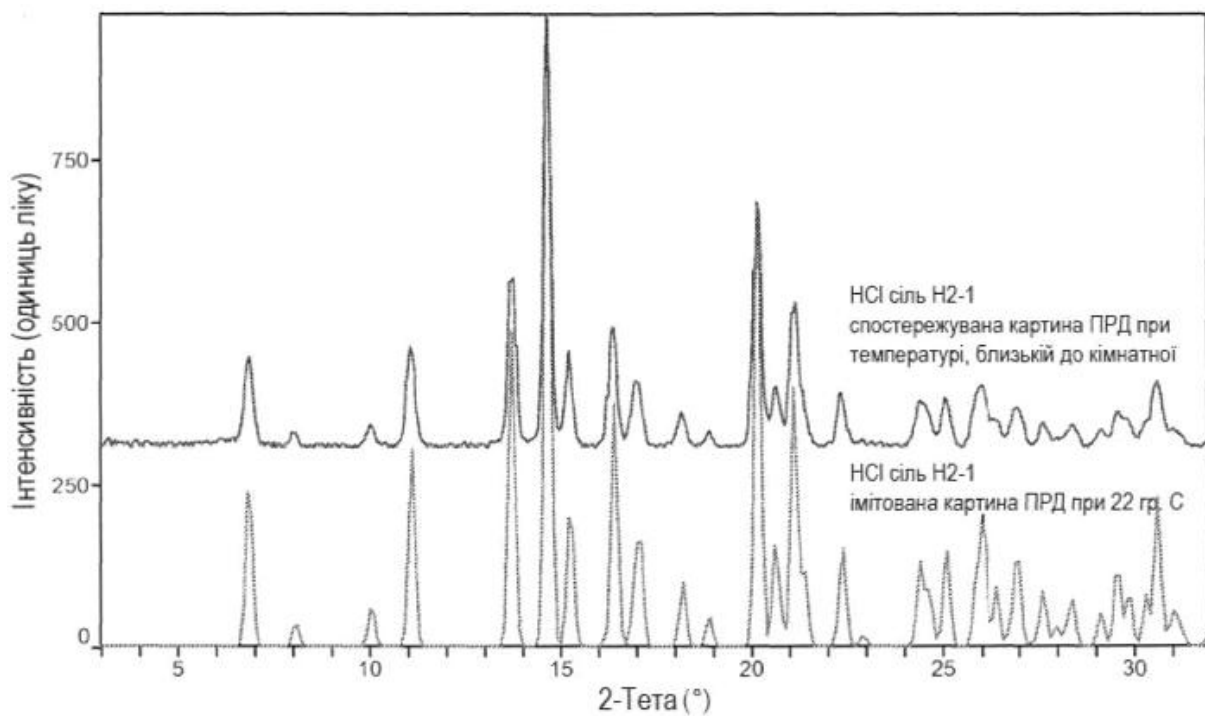
Фіг. 3
Термогравіметричний аналіз вільної основи Н-1



Фіг. 4
Раманівський спектр вільної основи Н-1

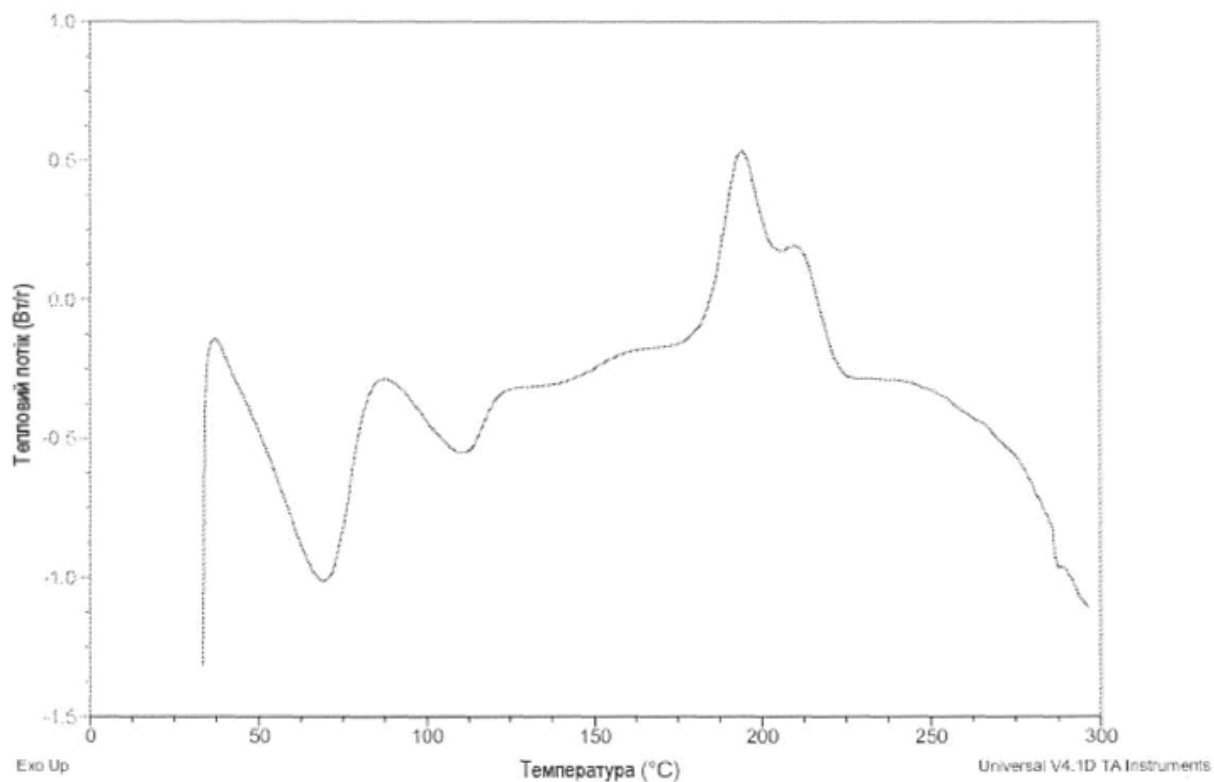


Фіг. 5
Інфрачервоний спектр вільної основи Н-1



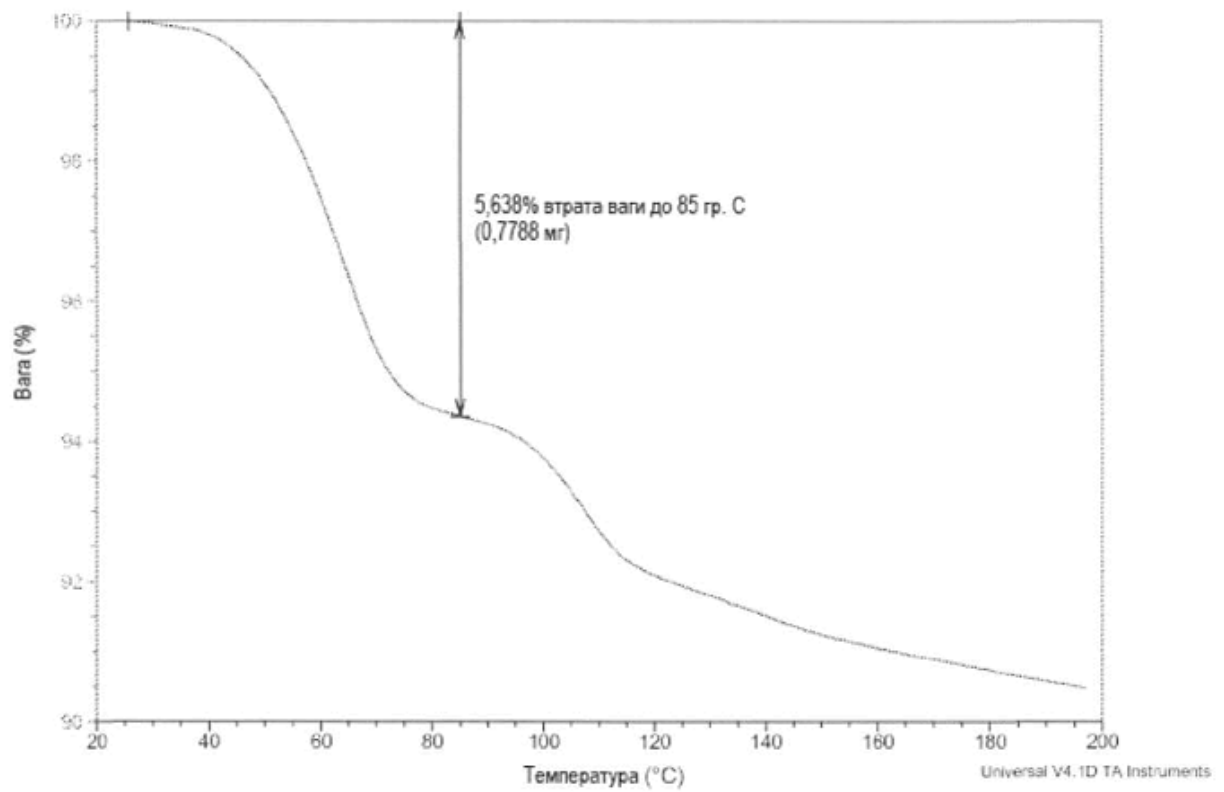
Фіг. 6

Картина порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для HCl солі саксагліптину H2-1

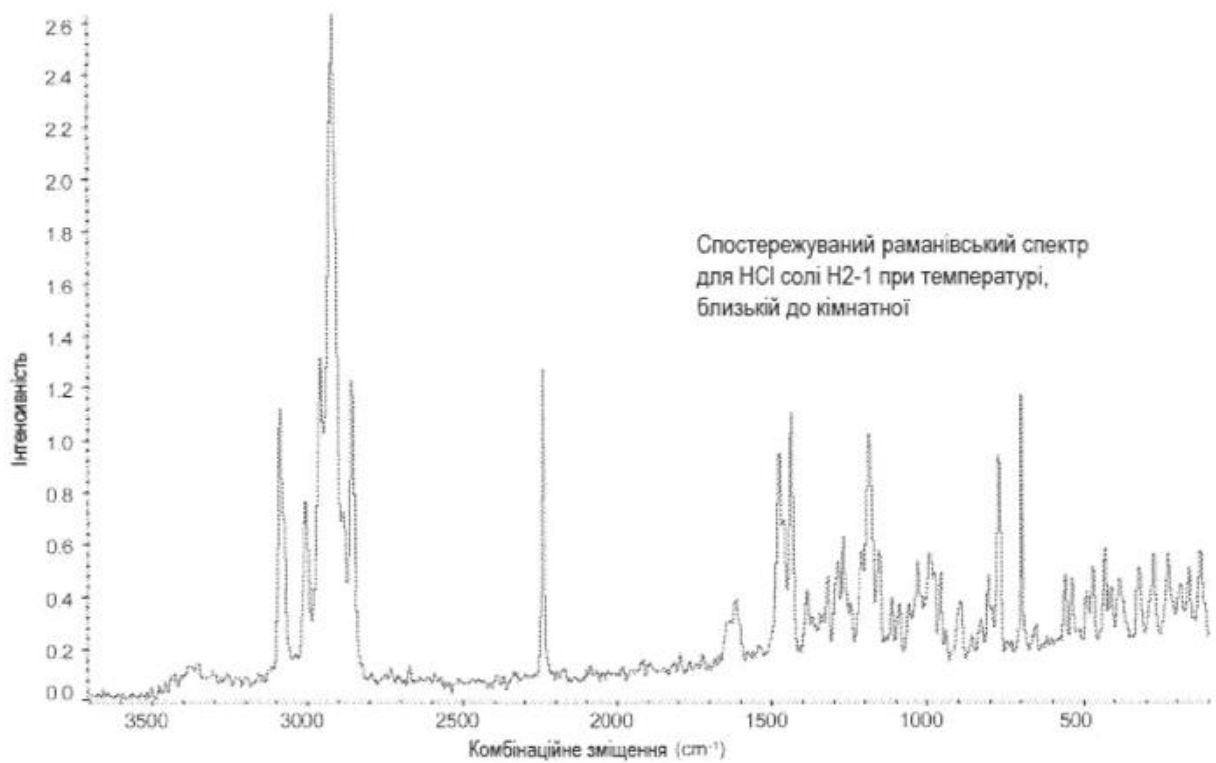


Фіг. 7

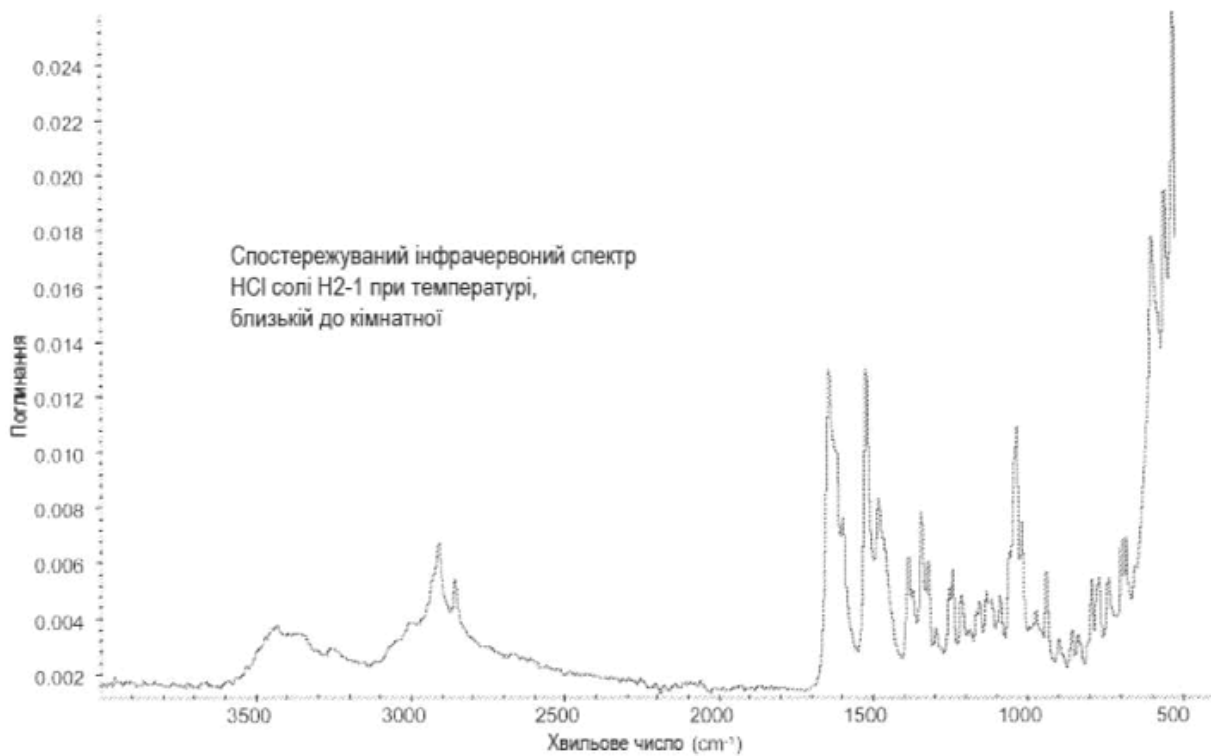
Термограма скануючої калориметрії HCl солі H2-1



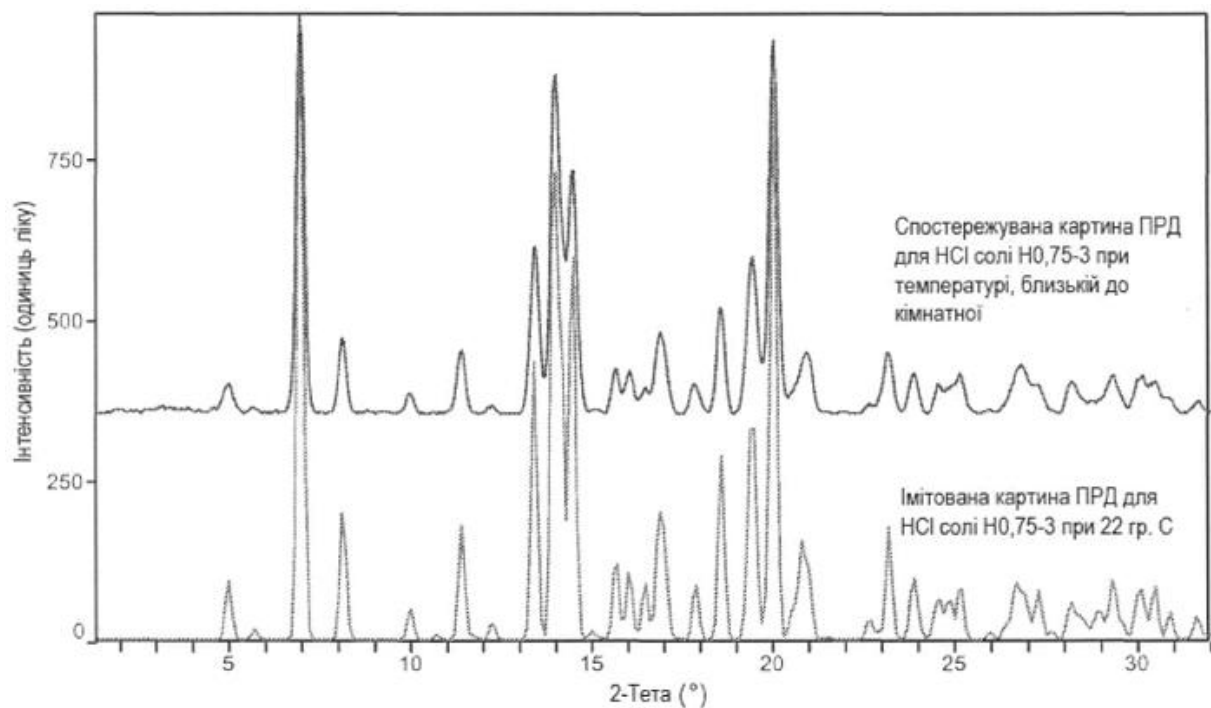
Фіг. 8
Термогравіметричний аналіз HCl солі H2-1



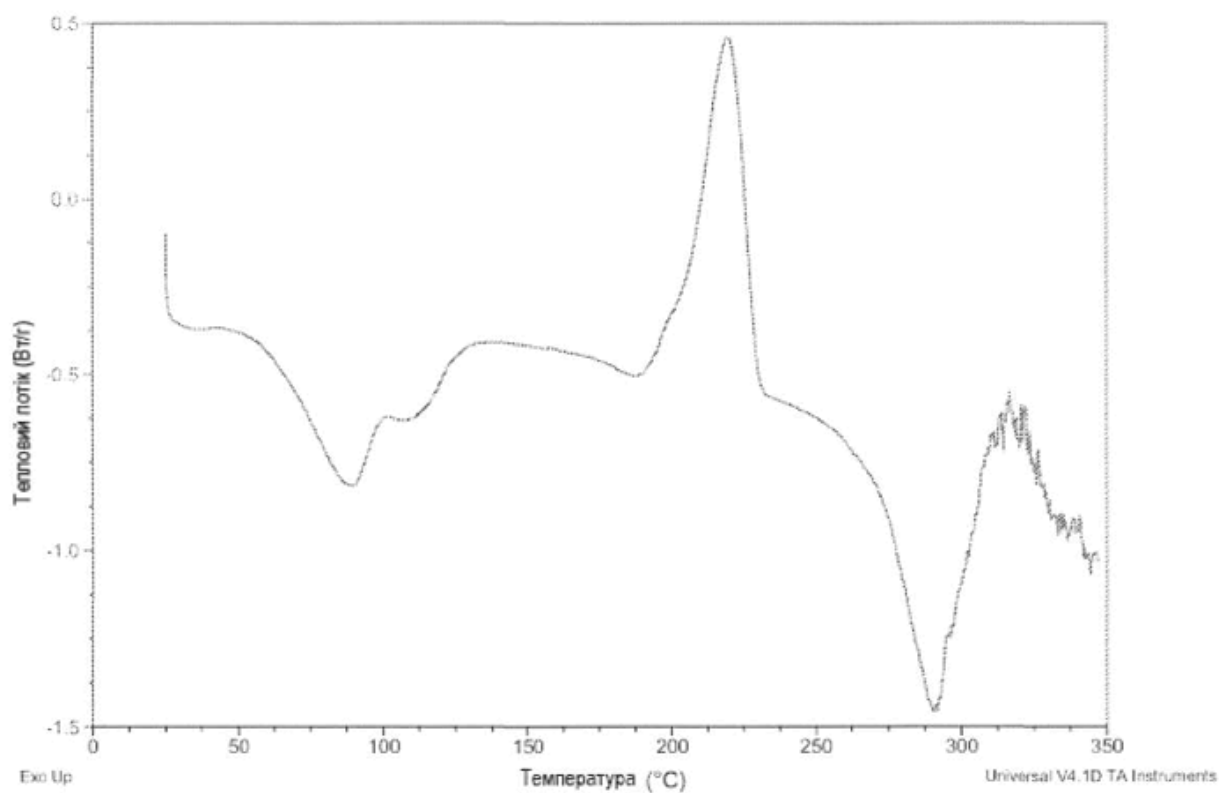
Фіг. 9
Раманівський спектр HCl солі H2-1



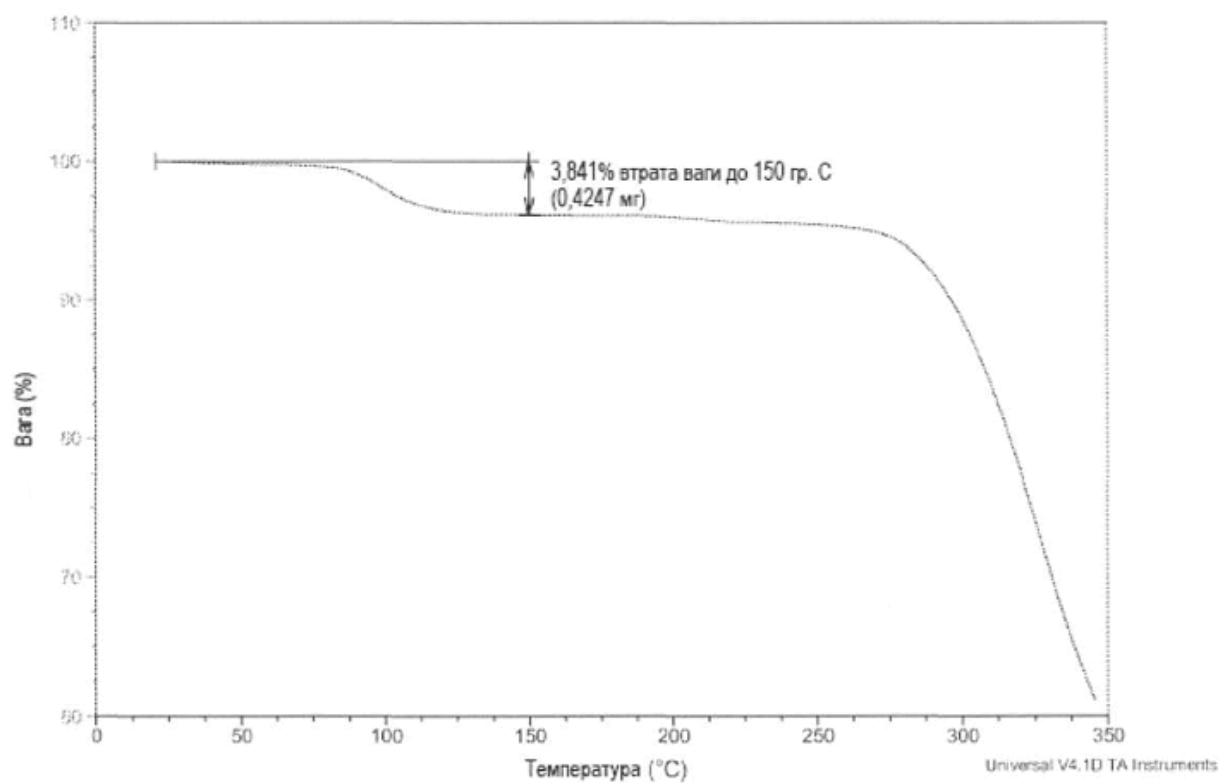
Фіг. 10
Інфрачервоний спектр HCl солі H2-1



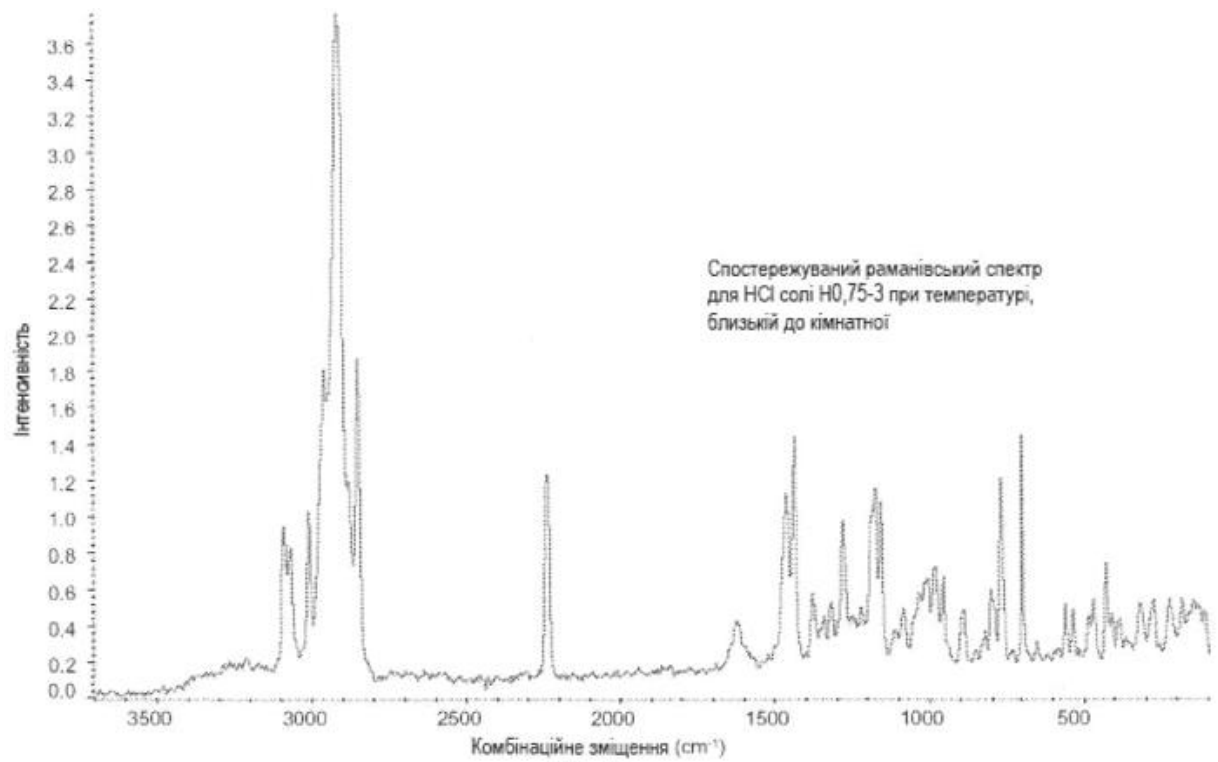
Фіг. 11
Картина порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для HCl солі саксагліптину H0,75-3



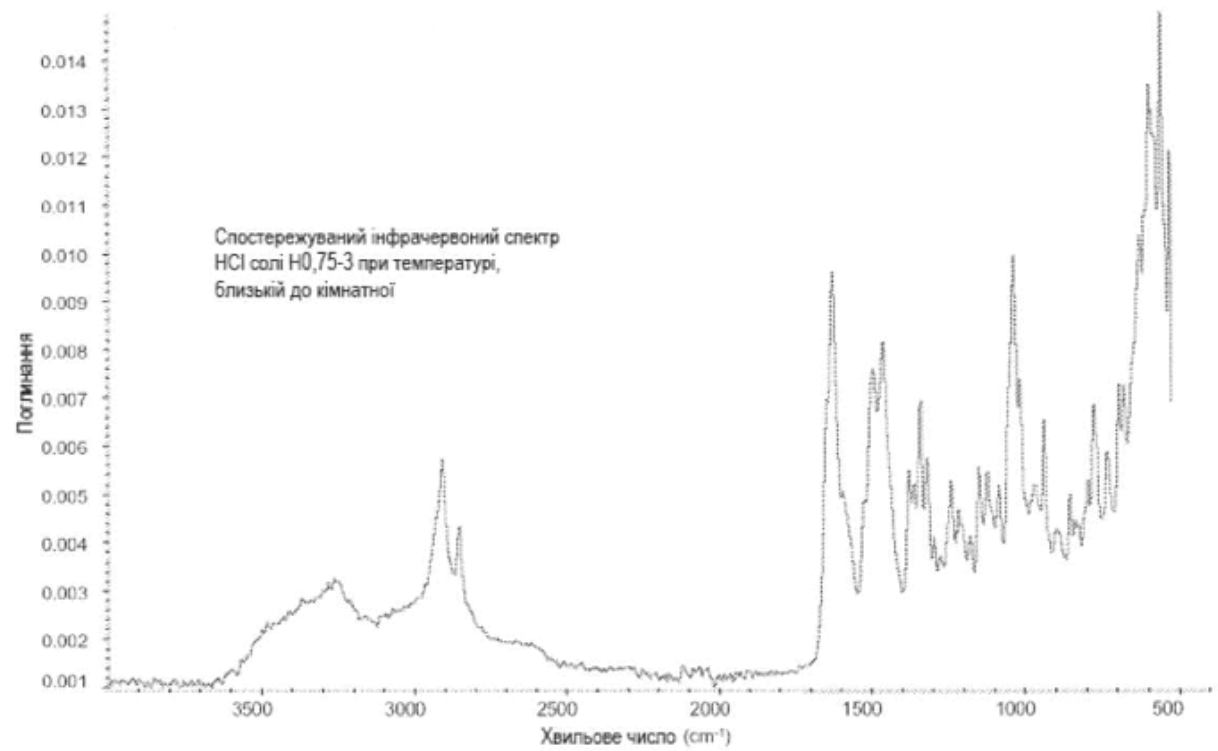
Фіг. 12
Термограма скануючої калориметрії HCl солі H0,75-3



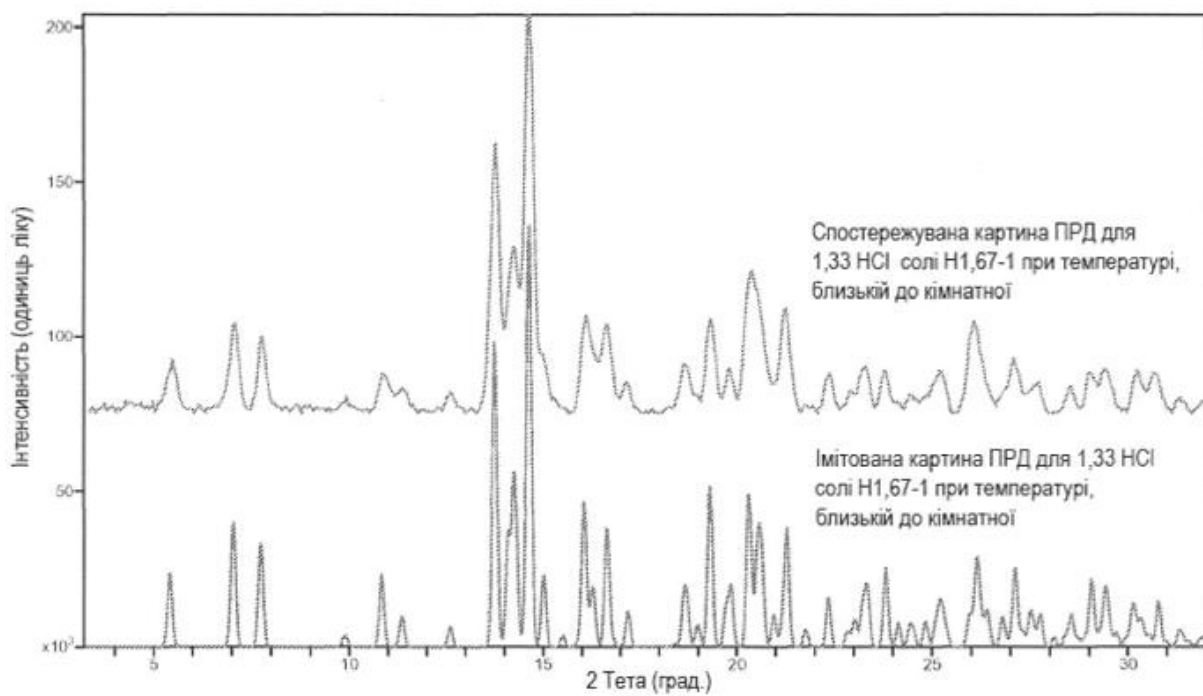
Фіг. 13
Термогравіметричний аналіз HCl солі H0,75-3



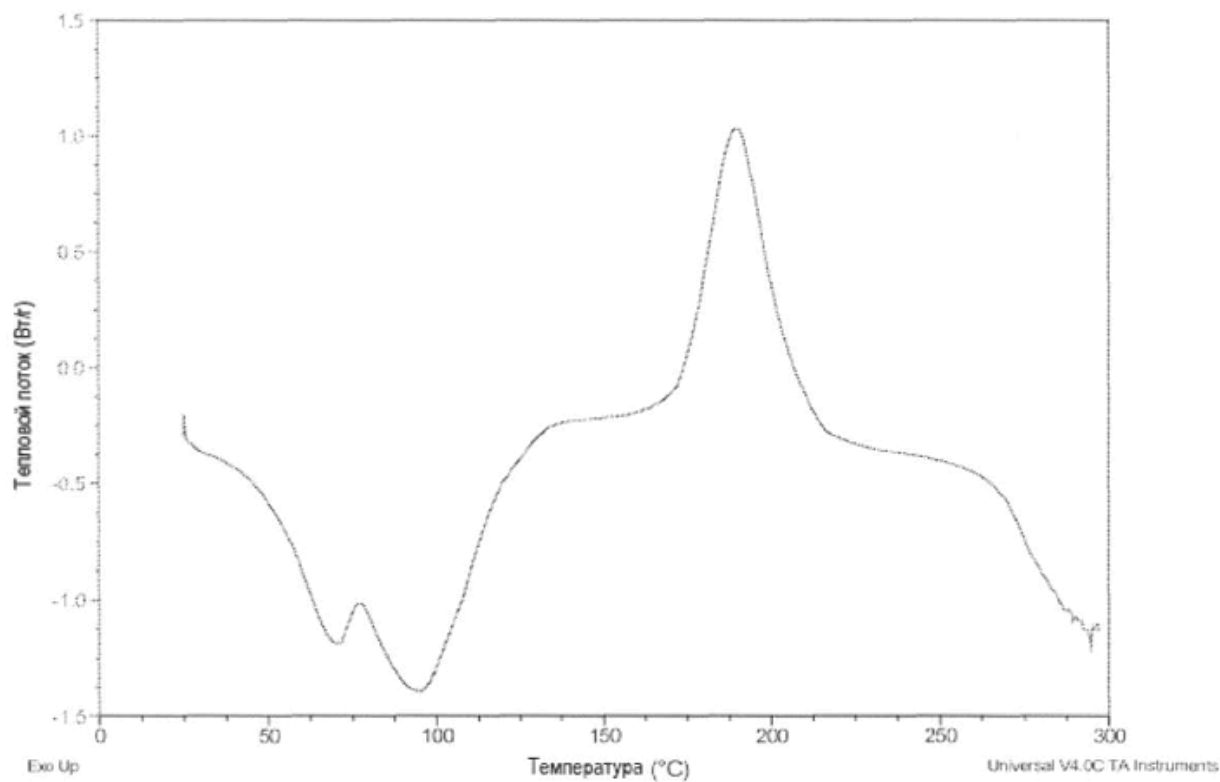
Фіг. 14
Раманівський спектр HCl солі H0,75-3



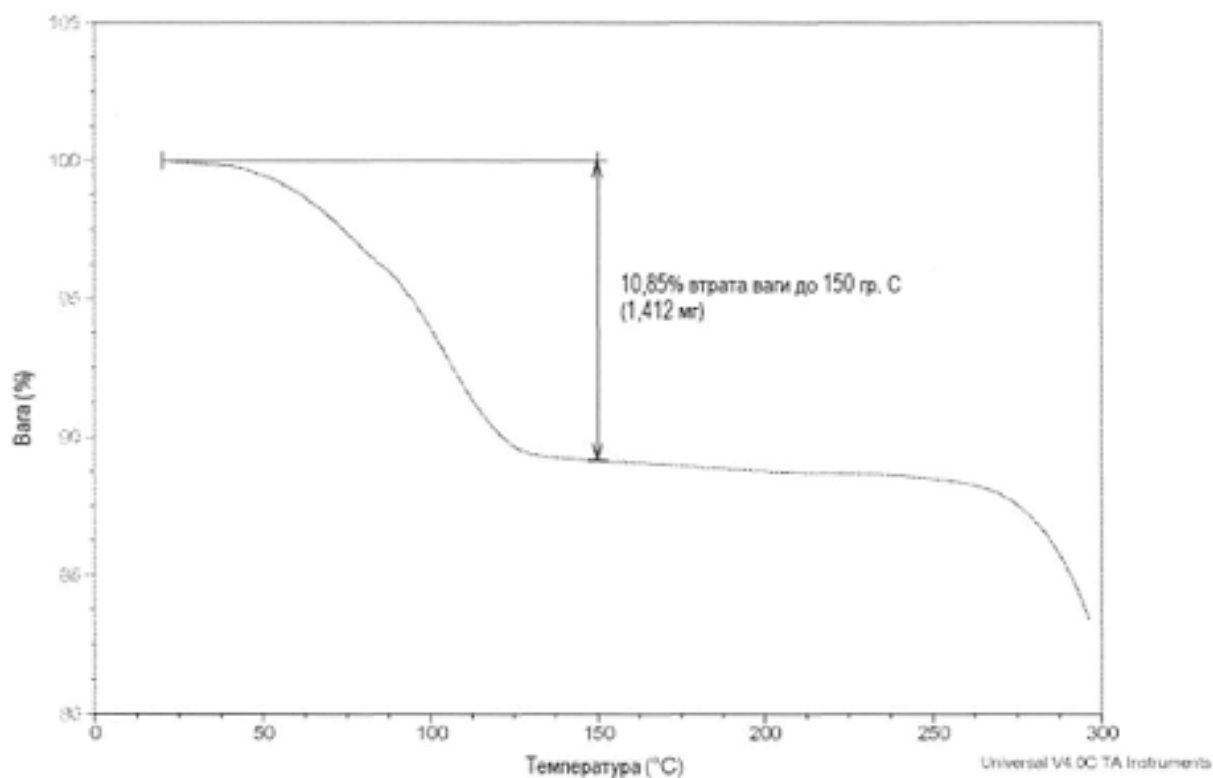
Фіг. 15
Інфрачервоний спектр HCl солі H0,75-3



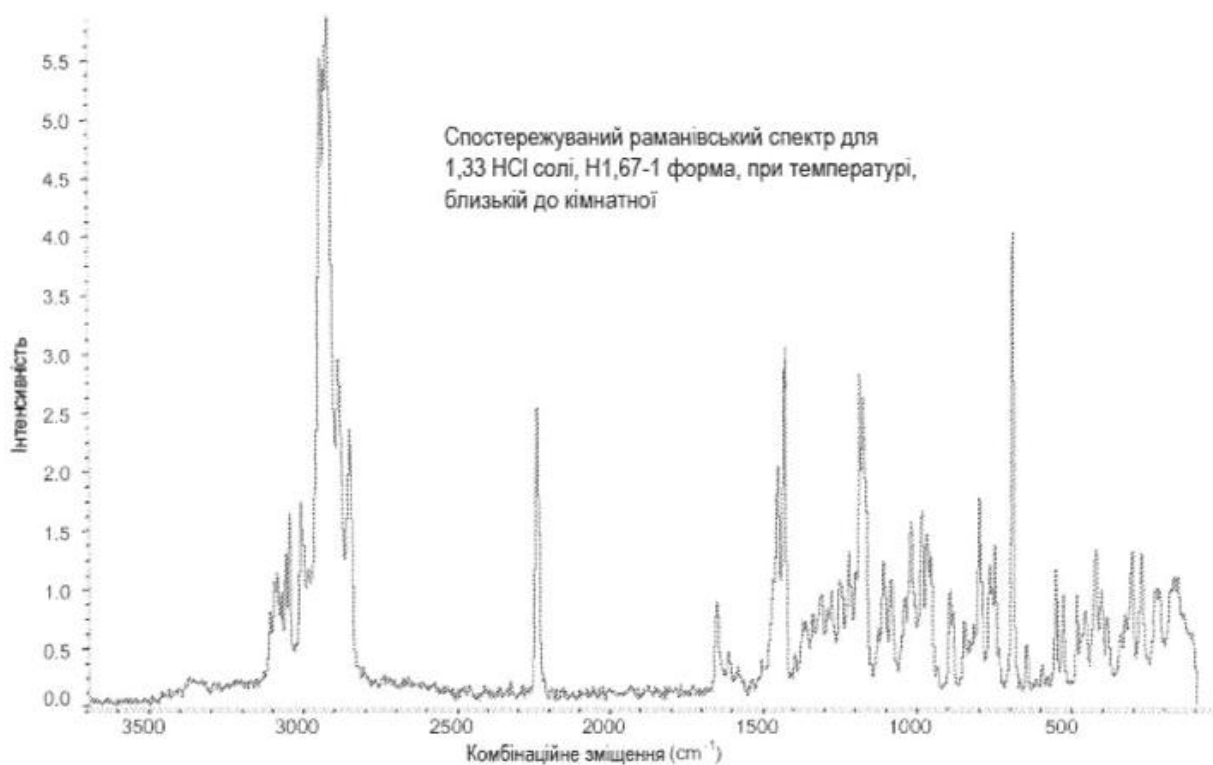
Фіг. 16
Картина порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для 1,33 HCl солі саксагліптину Н1,67-1



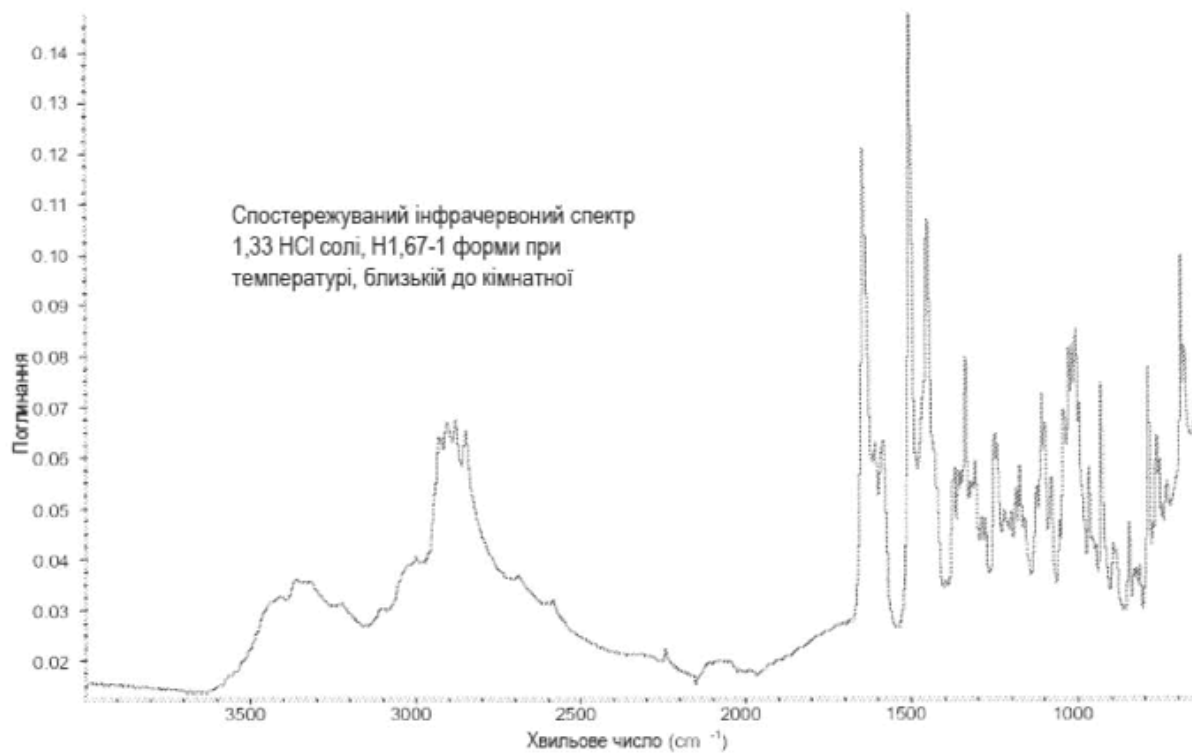
Фіг. 17
Термограма скануючої калориметрії 1,33 HCl солі Н 1,67-1



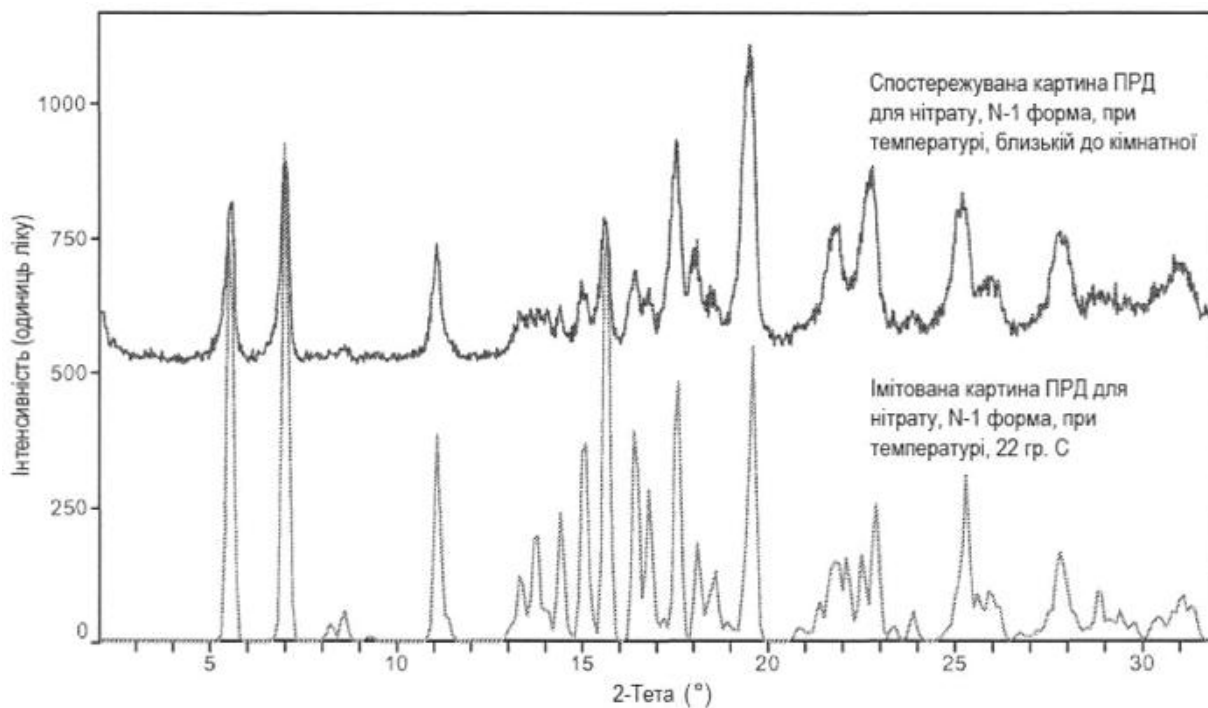
Фіг. 18
Термогравіметричний аналіз 1,33 HCl солі Н 1,67-1



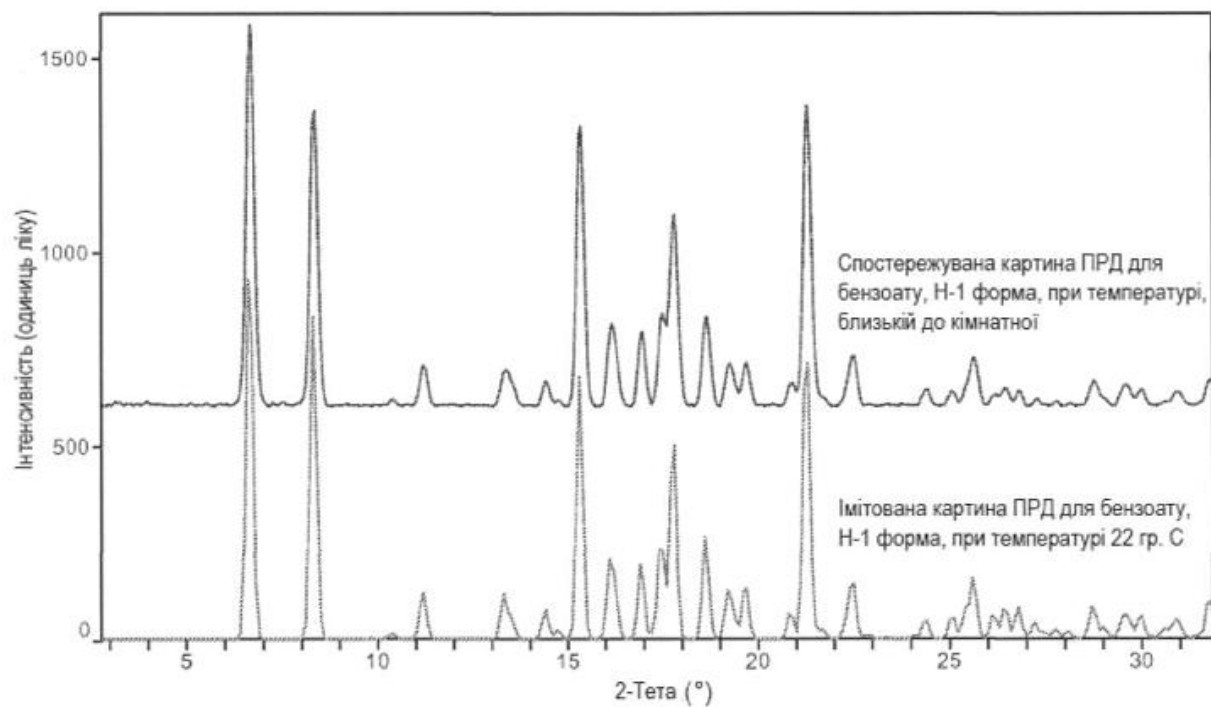
Фіг. 19
Раманівський спектр 1,33 HCl солі Н 1,67-1 форми



Фіг. 20
Інфрачервоний спектр 1,33 HCl солі N1,67-1 форми

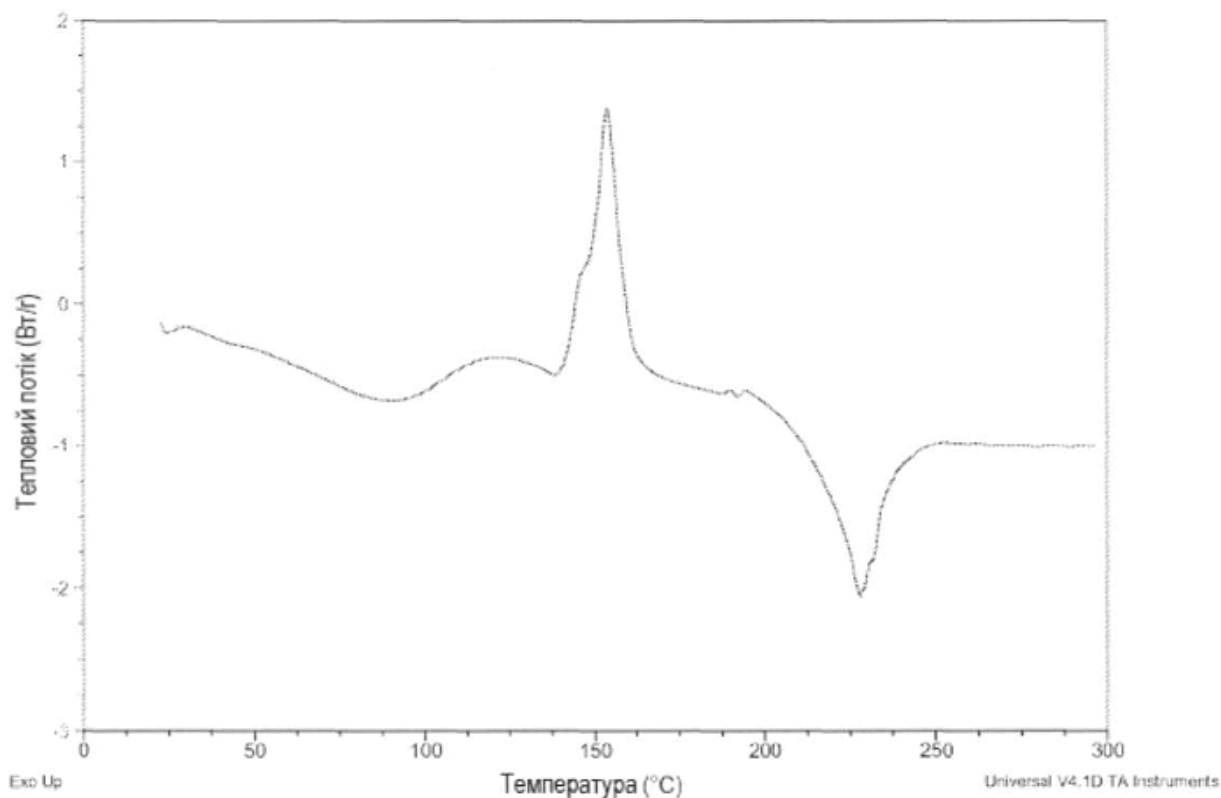


Фіг. 21
Картина порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для саксагліптину нітрату, N-1 форма



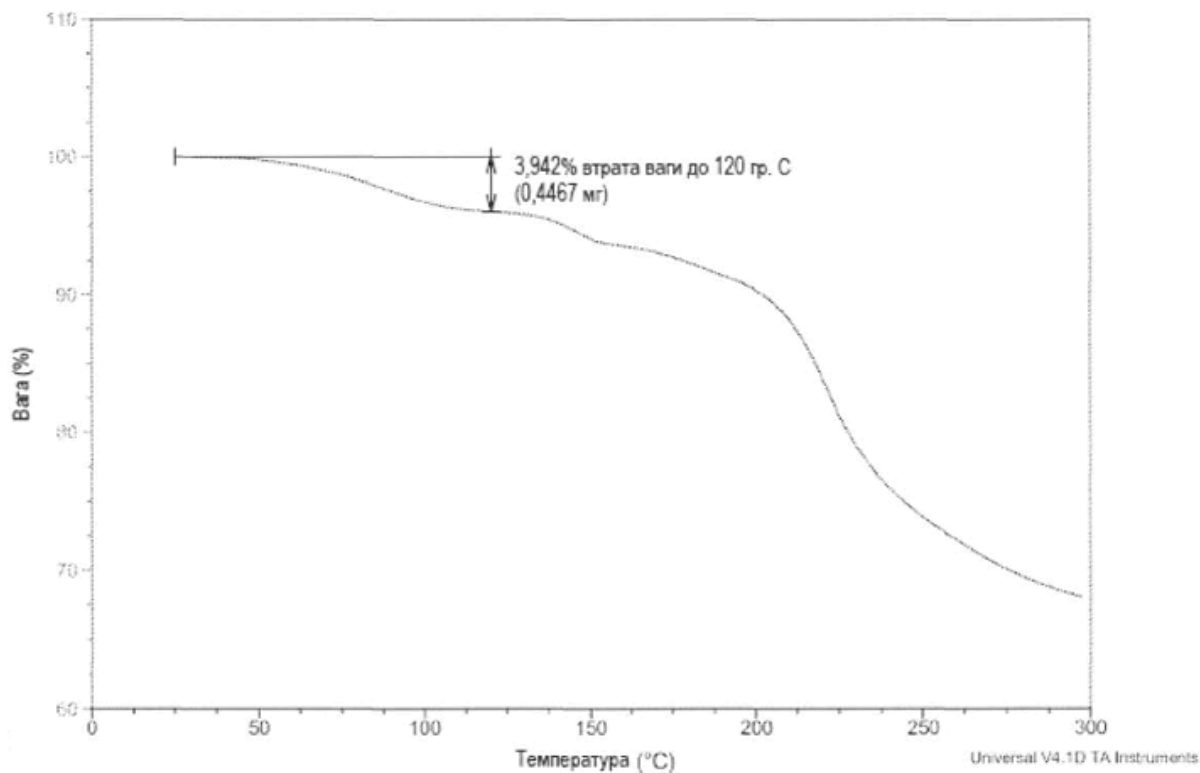
Фіг. 22

Картина порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для саксагліптину бензоату, Н-1 форми

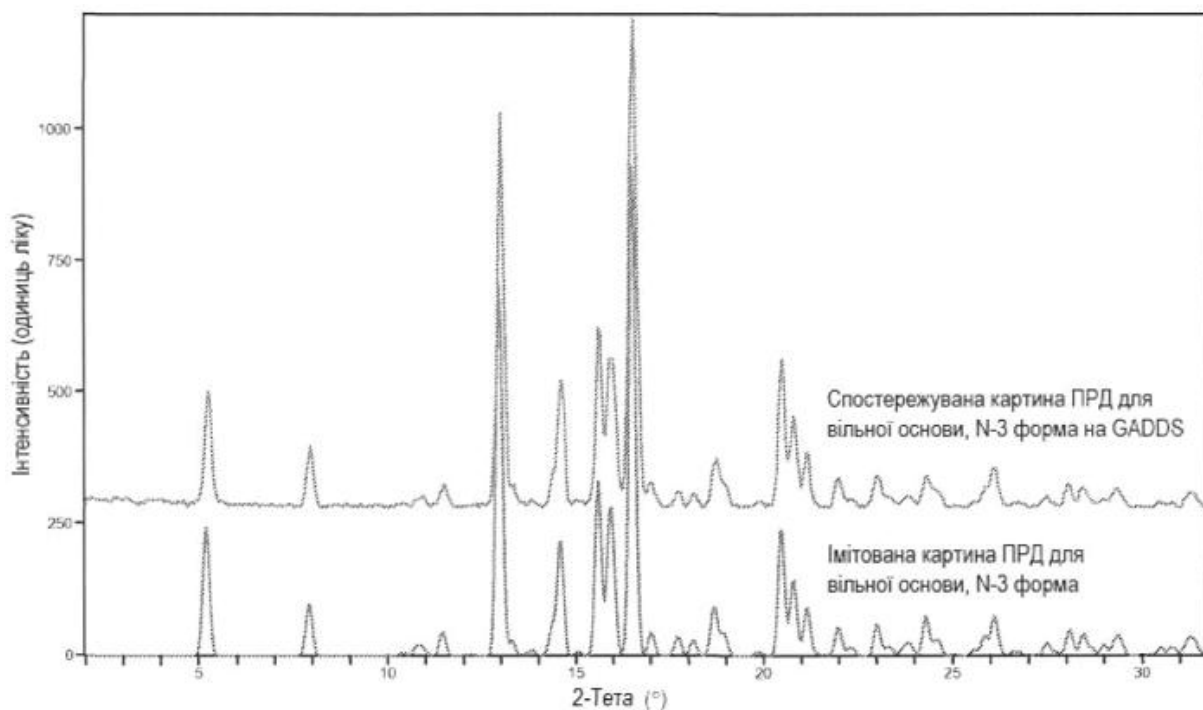


Фіг. 23

Термограма скануючої калориметрії саксагліптину бензоату, Н-1 форми



Фіг. 24
Термогравіметричний аналіз саксаглїтіну бензоату, N-1 форми



Фіг. 25
Картина порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для вільної основи саксаглїтіну, N-3 форма

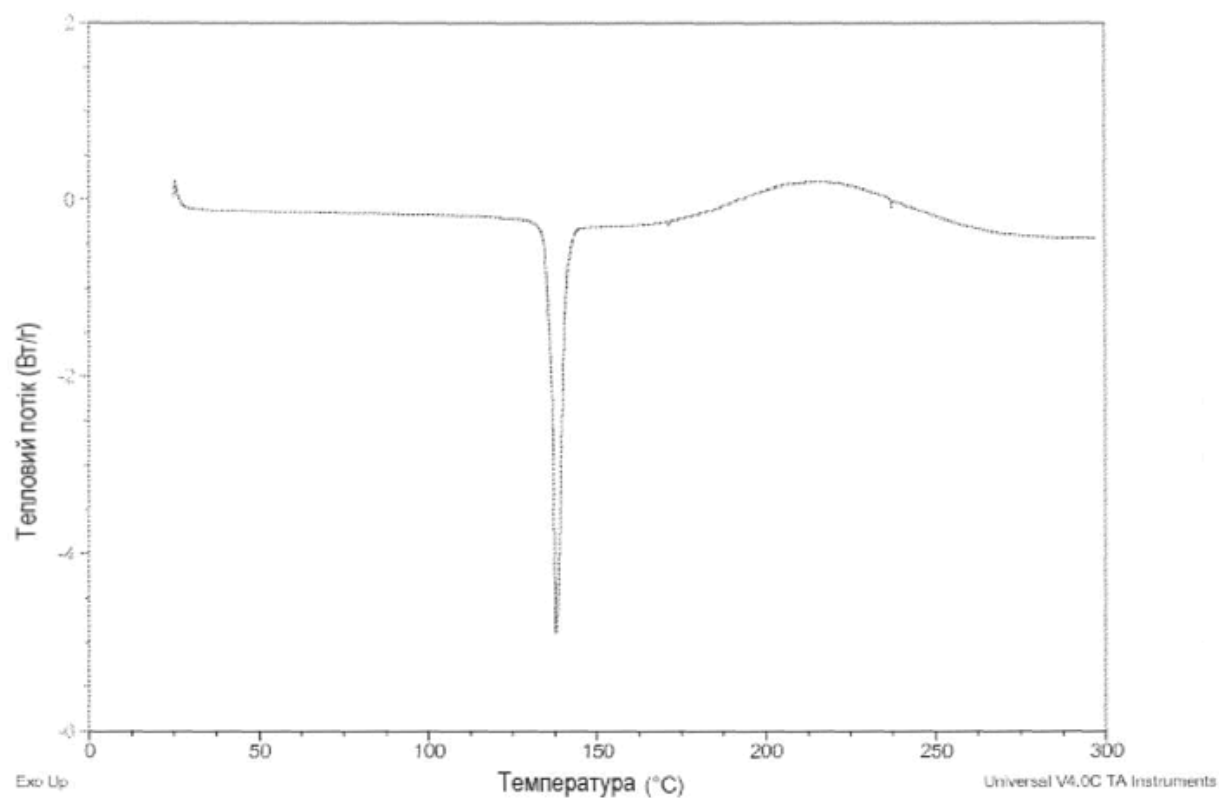


Fig. 26

Термограма скануючої калориметрії вільної основи саксагліптину, N-3 форма

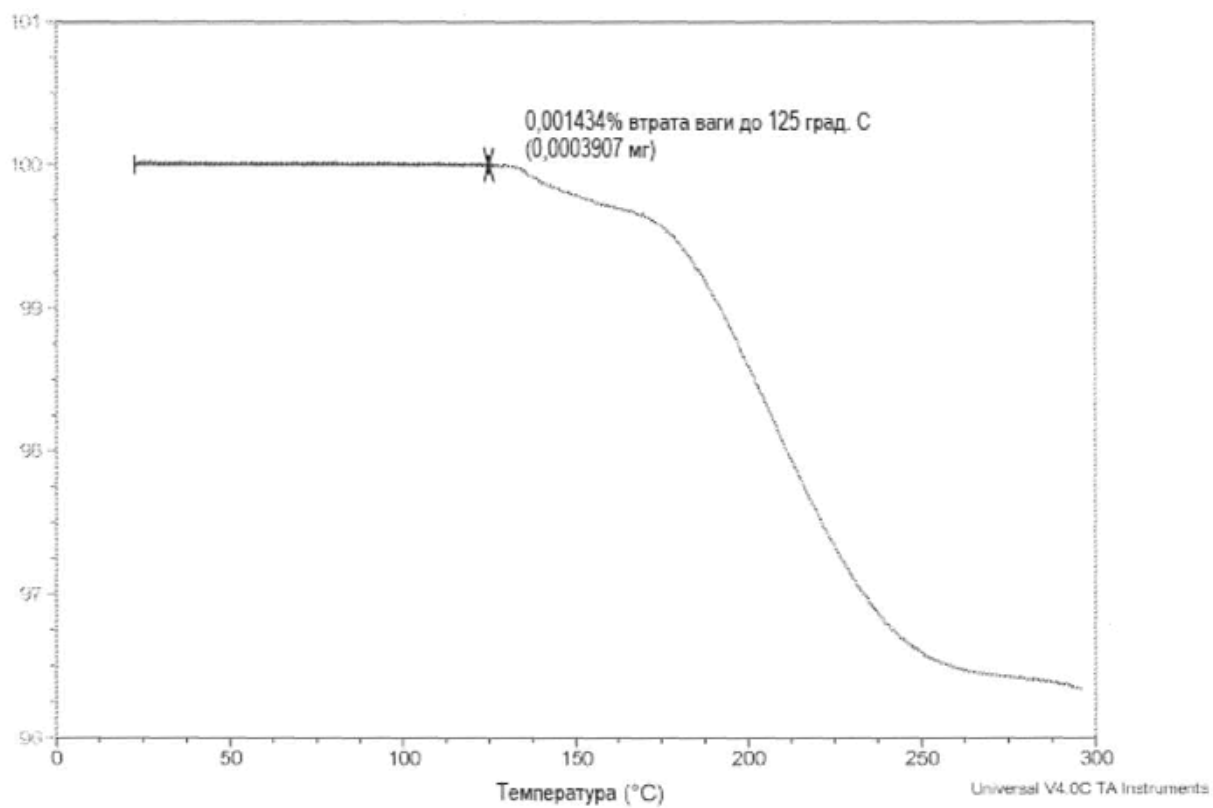


Fig. 27

Термогравіметричний аналіз вільної основи саксагліптину, N-3 форма

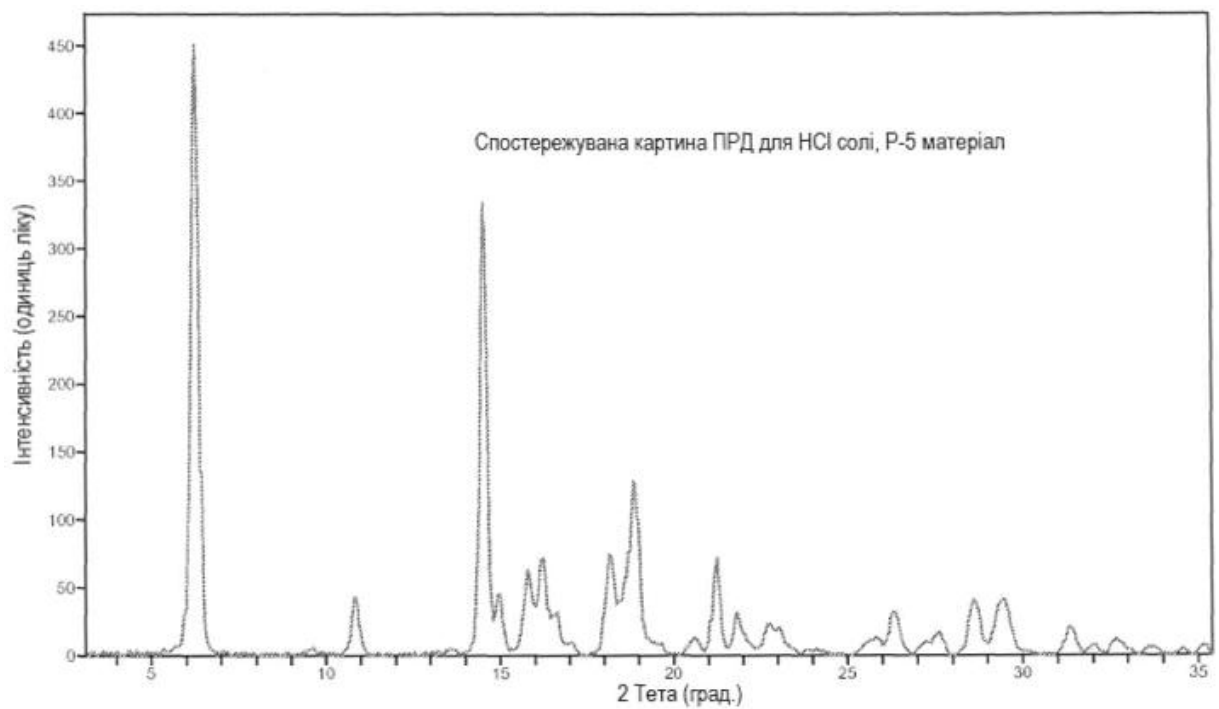


Fig. 28

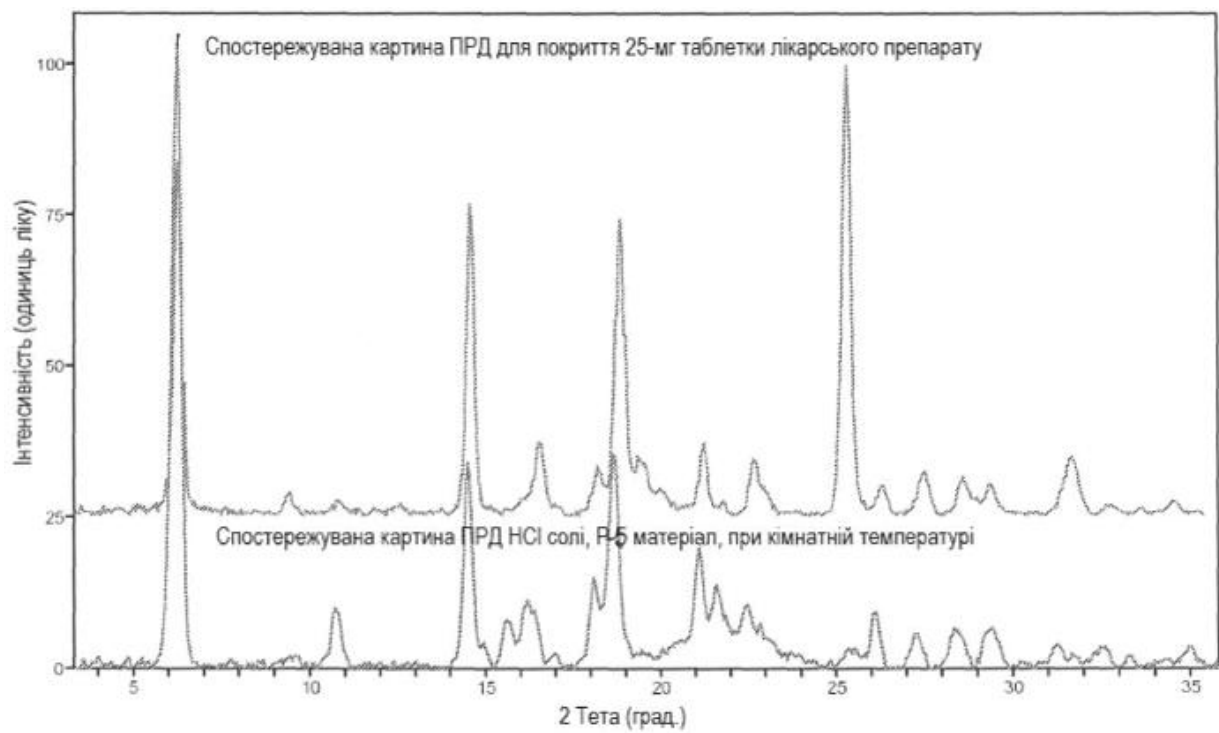


Fig. 29

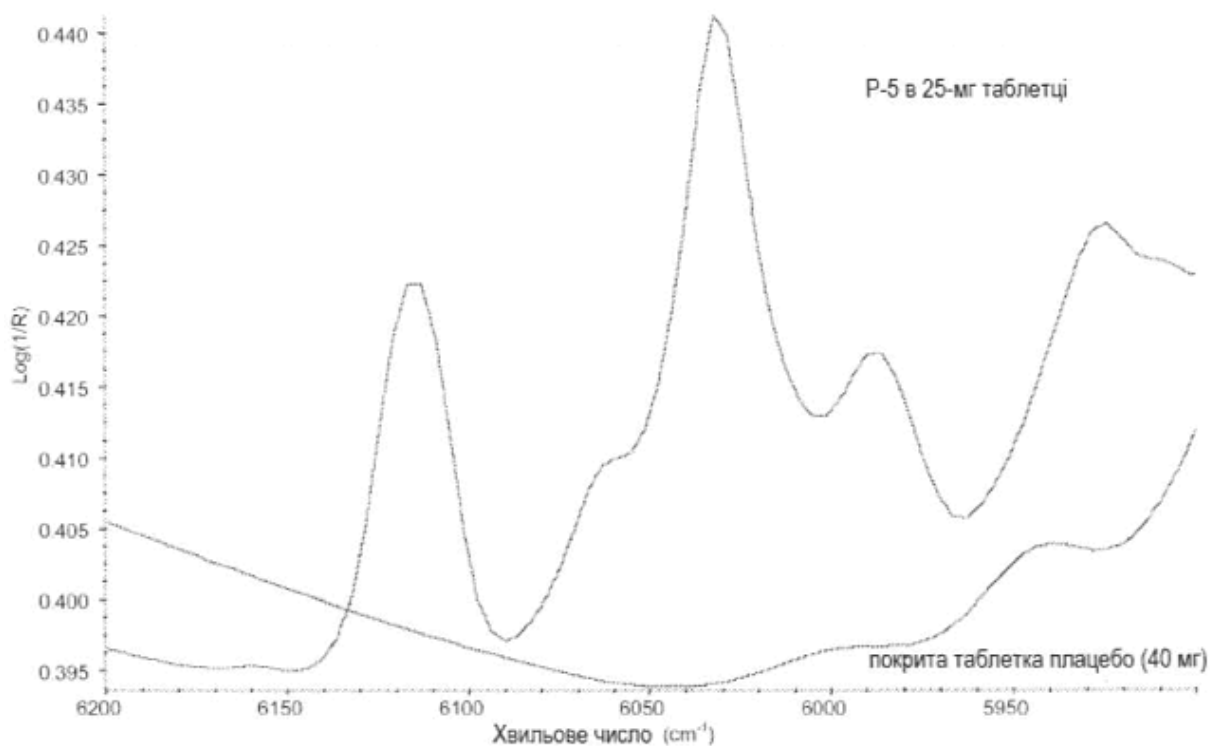


Fig. 30

Характерна ділянка в ближній ІЧ-області Структури Р-5 солі HCl кристалічного саксагліптину в покривному шарі таблетки саксагліптину (25 мг) і в 40-мг таблетці плацебо з покриттям

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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