



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121547** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 209/16 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 12979	(72) Винахідник(и): Андерсен Крістіна Бірклунн (DK), Рок Майкл Харольд (DK), де Дієго Хейді Лопес (DK), Теркельсен Франс Денніс (DK)
(22) Дата подання заявки: 03.07.2015	(73) Власник(и): Х. ЛУННБЕК А/С, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.06.2020	(74) Представник: Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: РА 2014 00369	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 7157488 B2, 02.01.2007 WO 2011/076212 A2, 30.06.2011 CAIRA, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE (1998), vol. 198, ISSN 0340-1022, pages 163- 208
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.07.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: DK	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.03.2017, Бюл.№ 6	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2020, Бюл.№ 12	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/EP2015/065176, 03.07.2015	

(54) ПОЛІМОРФНА ФОРМА N-[2-(6-ФТОР-1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ)ЕТИЛ]-3-(2,2,3,3-ТЕТРАФТОРПРОПОКСИ)БЕНЗИЛАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нової поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1Н-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

UA 121547 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

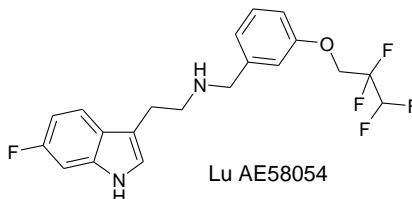
Цей винахід відноситься до нової поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

5 Рівень техніки

Очікується збільшення захворюваності хворобою Альцгеймера до 2050 року з передбачуваним рівнем від 11 до 16 мільйонів випадків. В даний час два класи лікарських препаратів схвалено Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (FDA) для лікування симптомів хвороби Альцгеймера - інгібітори ацетилхолінестерази (AChEI) і антагоністи рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA). AChEI широко використовуються як стартова терапія при постановці діагнозу. AChEI - донепезил, ривастигмін, галантамін і такрин - показані для слабо або помірно вираженої хвороби Альцгеймера; лише донепезил схвалений для важкої стадії.

15 AChEI допомагають не всім, хто страждає хворобою Альцгеймера, і насправді неефективні для багатьох пацієнтів. З урахуванням того, що AChEI і мемантин надають лише незначний симптоматичний ефект і не можуть запобігти погіршенню перебігу хвороби Альцгеймера і уповільнити розвиток захворювання, існує незадоволена потреба в ефективніших симптоматичних лікувальних засобах і видах лікування, що модифікують/уповільнюють захворювання.

20 На основі ряду аргументів було запропоновано застосування селективних антагоністів рецептора 5-HT₆ для лікування когнітивної дисфункції. Наприклад, було показано, що селективні антагоністи рецептора 5-HT₆ модулюють холінергічну і глутаматергічну нейрональну функцію. Активність селективних антагоністів рецептора 5-HT₆ була показана на моделях когнітивної функції у тварин. З моменту відкриття перших селективних антагоністів рецептора 5-HT₆ неодноразово повідомлялося про активність цих селективних сполук на моделях когнітивної функції in-vivo. N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін, CAS № 467458-02-2, (тут і далі вказаний як "Lu AE58054") являє собою антагоніст рецептора 5-HT₆, а його хімічна структура наведена нижче:



30 Синтез N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну, його застосування для лікування хвороби Альцгеймера і фармацевтичні композиції, що містять цю сполуку, розкриті в патенті США № 7157488 (далі "патент '488"). У патенті '488 додатково описано отримання гідрохлоридної солі N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну.

35 N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін можна отримувати згідно зі способом, описаним в WO 11/76212.

При використанні способів патенту '488 і WO 11/76212, N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлорид отримують у вигляді твердої речовини.

40 Фармацевтичні тверді речовини можуть знаходитися в аморфному, склоподібному або кристалічному станах. Крім того, кристалічні матеріали можуть бути у вигляді гідратів або інших сольватів. Якщо така сполука може існувати в більш ніж одній кристалічній формі (поліморфній формі), то про таку сполуку говорять, що вона виявляє поліморфізм.

Для того, щоб активний фармацевтичний початок був з високою і відтворною якістю, а також добре вираженою біологічною активністю, необхідно, щоб активний фармацевтичний початок 45 знаходився в найбільш термодинамічно стабільній формі.

Авторами цього винаходу була знайдена нова і термодинамічно стабільна форма гідрохлоридної солі N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну.

Суть винаходу

50 Цей винахід відноситься до III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

Даний винахід додатково відноситься до способу отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який включає:

55 а. уловлювання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду з суспензії N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-

(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічному розчиннику, вибраному з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60 °C.

Даний винахід додатково відноситься до способу отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який включає:

а. введення I поліморфної форми, II поліморфної форми, аморфної форми або суміші цих форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічний розчинник, вибраний з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60 °C для отримання суспензії;

б. уловлювання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

Даний винахід додатково відноситься до способу отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який включає:

а. внесення затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в суспензію N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічному розчиннику, вибраному з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60 °C;

б. уловлювання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

Даний винахід додатково відноситься до способу отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який включає:

а. введення I поліморфної форми, II поліморфної форми, аморфної форми або суміші цих форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічний розчинник, вибраний з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, гептан, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60 °C для отримання суспензії;

б. внесення затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду при температурі нижче 60 °C;

с. уловлювання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

Винахід додатково відноситься до III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду для застосування як лікарського засобу, до фармацевтичної композиції, яка містить III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, і до способу лікування хвороби Альцгеймера як допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою, який включає введення ефективної добової дози III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду пацієнтові, що потребує такого лікування.

СТИСЛИЙ ОПИС ФІГУР

ФІГУРА 1: Рентгенівська порошкова дифрактограма I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

ФІГУРА 2: Рентгенівська порошкова дифрактограма, розрахована на основі кристалічної структури I поліморфної форми.

ФІГУРА 3: Рентгенівська порошкова дифрактограма II поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

ФІГУРА 4: Рентгенівська порошкова дифрактограма, розрахована на основі кристалічної структури II поліморфної форми.

ФІГУРА 5: Рентгенівська порошкова дифрактограма III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

ФІГУРА 6: Наведена картина кристалічної упаковки I і II поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

ФІГУРА 7: Рентгенівські порошкові дифрактограми III поліморфної форми (нижня крива) і суміші III поліморфної форми і IV поліморфної форми (верхня крива).

ФІГУРА 8: ІЧ-спектр з перетворенням Фур'є (FTIR спектр) III поліморфної форми.

ФІГУРА 9: FTIR спектр I поліморфної форми.

ФІГУРА 10: FTIR спектри двох партій III поліморфної форми показані в спектральній області

1130-1050 cm^{-1} .

ФІГУРА 11: FTIR спектри двох партій III поліморфної форми (помічені значком "III") і один спектр I поліморфної форми (помічений значком "I") показані в спектральній області 1130-1050 cm^{-1} .

5 Докладний опис винаходу

До цього винаходу були відомі дві поліморфні модифікації N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. I поліморфна форма, яка виявилася термодинамічно стабільною формою при низькій температурі (нижче приблизно 60 °C), і II поліморфна форма, яка виявилася термодинамічно стабільною формою при високій температурі (вище приблизно 60 °C). Точка плавлення II поліморфної форми відповідає 171 °C згідно з даними диференціальної скануючої калориметрії (ДСК). I поліморфна форма переходить в II поліморфну форму при нагріванні в температурному інтервалі 120-140 °C, внаслідок цього точку плавлення I поліморфної форми визначити неможливо. Кристалічні структури обох поліморфних форм визначені за допомогою рентгеноструктурного аналізу монокристалів. Структурні характеристики наведені в таблиці 1 нижче.

I поліморфна форма	II поліморфна форма
$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}^+\cdot\text{Cl}^-$	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}^+\cdot\text{Cl}^-$
$M_r=434,83$	$M_r=434,83$
$T=298$ (2) K	$T=298$ (2) K
Моноклінна, $P2_1$	Ромбічна, $Pbca$
$a = 7,3776$ (3) Å	$a = 10,529$ (3) Å
$b=7,0709$ (3) Å	$b=9,569$ (3) Å
$c = 38,3480$ (19) Å	$c = 41,398$ (10) Å
бета = 94,103 (1)°	---
$V=1995,34$ (15) Å ³	$V=4171$ (2) Å ³
$Z=4$	$Z=8$
$D_x=1,447$ Мг м ⁻³	$D_x=1,385$ Мг м ⁻³

Таблиця 1 – Структурні характеристики I і II поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

20 Ці дві поліморфні форми значно відрізняються за своєю кристалічною упаковкою (Фігура 6).

Експерименти з кристалізації з метою пошуку інших поліморфічних модифікацій до цього були безуспішними. Всі експерименти приводили до I і II поліморфних форм залежно від температури. Тим більше несподіваним стало відкриття нової і термодинамічно стабільнішої форми, яка за даними ДСК дуже схожа на I поліморфну форму (вона також переходить в II поліморфну форму при нагріванні в температурному інтервалі 120 °C-140 °C), і у якої на рентгенівській порошковій дифрактограмі (XRPD) багато таких же малокутових відбиттів, як і у I поліморфної форми, але яка також значно відрізняється своїми іншими відбиттями.

Незважаючи на попередні безуспішні спроби виявити нові поліморфні форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, авторами цього винаходу був знайдений підхід до отримання нової поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, яка далі називається III поліморфною формою.

35 Було виявлено, що в температурному інтервалі, в якому III поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду є термодинамічно стабільною поліморфною формою, легко отримувати I і II поліморфні форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Взагалі, I і II поліморфні форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду кінетично легше утворюються в порівнянні з III поліморфною формою, яка є термодинамічно стабільною формою, що ускладнює отримання цієї поліморфної форми.

40 Особлива перевага III поліморфної форми полягає в тому, що вона є найбільш термодинамічно стабільною формою N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

Цей винахід додатково описаний нижче у варіантах здійснення від 1 до 42 (E(1) - E(42)).

45 E(1): III поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

E(2): Поліморфна форма згідно з (E1), що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2 θ : 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26° і 19,97°.

E(3): Поліморфна форма згідно з (E2), що додатково характеризується рентгенівською

порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ : $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$, $18,95^\circ$, $19,97^\circ$, $22,53^\circ$ і $23,65^\circ$.

5 E(4): Поліморфна форма згідно з (E3), що додатково характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ : $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$, $18,07^\circ$, $18,49^\circ$, $18,95^\circ$, $19,47^\circ$, $19,97^\circ$, $20,53^\circ$, $21,83^\circ$, $22,53^\circ$, $23,27^\circ$, $23,65^\circ$ і $28,91^\circ$.

E(5): Поліморфна форма згідно з (E1), де вказана сполука має рентгенівську порошкову дифрактограму, показану на фігурі 5.

10 E(6): Спосіб отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який включає:

уловлювання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду з суспензії N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічному розчиннику, вибраному з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60°C .

15 E(7): Спосіб отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який включає:

а) введення I поліморфної форми, II поліморфної форми, аморфної форми або суміші цих форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічний розчинник, вибраний з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60°C для отримання суспензії;

20 б) уловлювання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

25 E(8): Спосіб отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який включає:

а) внесення затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в суспензію N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічному розчиннику, вибраному з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60°C ;

30 б) уловлювання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

E(9): Спосіб отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який включає:

35 а) введення I поліморфної форми, II поліморфної форми, аморфної форми або суміші цих форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічний розчинник, вибраний з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, гептан, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60°C для отримання суспензії;

40 б) внесення затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду при температурі нижче 60°C ;

с) уловлювання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

45 E(10): Спосіб за будь-яким з (E6) - (E9), де суміш органічних розчинників така, що кристалізація відбувається при температурі нижче 60°C .

E(11): Спосіб за будь-яким з (E6) - (E9), де органічним розчинником є суміш ацетону і гептану в співвідношенні 1:4.

E(12): Спосіб за будь-яким з (E6) - (E9), де органічним розчинником є суміш метанолу і толуолу в співвідношенні 1:4.

50 E(13): Сполука за будь-яким з (E1) - (E5) для застосування як лікарського засобу.

E(14): Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з (E1) - (E5).

E(15): Фармацевтичний склад згідно з (E14), який містить фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі.

55 E(16): Спосіб лікування хвороби Альцгеймера в якості допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою, який включає введення ефективної добової дози сполуки за будь-яким з E(1) - E(5) пацієнтові, що потребує такого лікування.

E(17): Спосіб згідно з E(16), де ефективна добова доза вказаної сполуки, що вводиться пацієнтові, становить від приблизно 5 до приблизно 120 мг.

60 E(18): Спосіб згідно з E(16), де ефективна добова доза вказаної сполуки, що вводиться пацієнтові, становить від приблизно 30 до приблизно 60 мг.

E(19): Спосіб за будь-яким з E(16) - E(18), де інгібітором ацетилхолінестерази є донепезил.

E(20): Спосіб за будь-яким з E(16) - E(18), де інгібітором ацетилхолінестерази є ривастигмін.

E(21): Спосіб за будь-яким з E(16) - E(18), де інгібітором ацетилхолінестерази є галантамін.

E(22): Спосіб за будь-яким з E(16) - E(18), де інгібітором ацетилхолінестерази є такрин.

5 E(23): Спосіб лікування захворювання або розладу, вибраного з деменції при хворобі Паркінсона, хореї Гентінгтона і синдрому Дауна, який включає введення ефективної добової дози сполуки за будь-яким з E(1) - E(5) пацієнтові, що потребує такого лікування.

E(24): Спосіб лікування хвороби або розладу, вибраного з когнітивних порушень, вікового когнітивного порушення, слабо вираженого когнітивного порушення, афективних розладів (включаючи депресію, манії, маніакально-депресивні стани), психозу (зокрема, шизофренії), тривожного розладу, панічного розладу у поєднанні з агорафобією або без неї, агорафобії без панічного розладу в анамнезі, специфічної фобії, соціальної фобії, obsесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, тривожного розладу унаслідок загального захворювання, тривожного розладу інтоксикації і тривожного розладу, не обумовленого інакше (особливо включаючи генералізований тривожний розлад, панічний розлад і obsесивно-компульсивний розлад), ідіопатичної і медикаментозної хвороби Паркінсона, епілепсії, конвульсій, мігрені (включаючи головний біль при мігрені), наркотичної ломки (включаючи такі наркотики, як опіати, нікотин, тютюнові продукти, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, заспокійливі засоби, снодійні препарати і т. п.), порушень сну (включаючи нарколепсію), синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, розладу поведінки, розладів навчання, деменції (включаючи хворобу Альцгеймера і викликане СНІДом недоумство), хореї Гентінгтона, когнітивних порушень після серцевого шунтування і пересадки тканин, інсульту, ішемії головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, перинатальної гіпоксії, зупинки серця, гіпоглікемічного пошкодження нейронів, судинної деменції, мультиінфарктної деменції, бічного аміотрофічного склерозу і розсіяного склерозу, який включає введення ефективної добової дози сполуки за будь-яким з E(1) - E(5) пацієнтові, що потребує такого лікування.

E(25): Сполука за будь-яким з E(1) - E(5) для використання в лікуванні хвороби Альцгеймера як допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою.

30 E(26): Сполука за E(25), де доза вказаної сполуки становить від приблизно 5 до приблизно 120 мг.

E(27): Сполука за E(25), де доза вказаної сполуки становить від приблизно 30 до приблизно 60 мг.

E(28): Сполука за будь-яким з E(25) - E(27), де інгібітором ацетилхолінестерази є донепезил.

35 E(29): Сполука за будь-яким з E(25) - E(27), де інгібітором ацетилхолінестерази є ривастигмін.

E(30): Сполука за будь-яким з E(25) - E(27), де інгібітором ацетилхолінестерази є галантамін.

E(31): Сполука за будь-яким з E(25) - E(27), де інгібітором ацетилхолінестерази є такрин.

40 E(32): Сполука за будь-яким з E(1) - E(5) для використання в лікуванні хвороби або розладу, вибраного з деменції при хворобі Паркінсона, хореї Гентінгтона і синдрому Дауна.

E(33): Сполука за будь-яким з E(1) - E(5) для використання в лікуванні хвороби або розладу, вибраного з когнітивних порушень, вікового когнітивного порушення, слабо вираженого когнітивного порушення, афективних розладів (включаючи депресію, манії, маніакально-депресивні стани), психозу (зокрема, шизофренії), тривожного розладу, панічного розладу у поєднанні з агорафобією або без неї, агорафобії без панічного розладу в анамнезі, специфічної фобії, соціальної фобії, obsесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, тривожного розладу унаслідок загального захворювання, тривожного розладу інтоксикації і тривожного розладу, не обумовленого інакше (особливо включаючи генералізований тривожний розлад, панічний розлад і obsесивно-компульсивний розлад), ідіопатичної і медикаментозної хвороби Паркінсона, епілепсії, конвульсій, мігрені (включаючи головний біль при мігрені), наркотичної ломки (включаючи такі наркотики, як опіати, нікотин, тютюнові продукти, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, заспокійливі засоби, снодійні препарати і т. п.), порушень сну (включаючи нарколепсію), синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, розладу поведінки, розладів навчання, деменції (включаючи хворобу Альцгеймера і викликане СНІДом недоумство), хореї Гентінгтона, когнітивних порушень після серцевого шунтування і пересадки тканин, інсульту, ішемії головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, перинатальної гіпоксії, зупинки серця, гіпоглікемічного пошкодження нейронів, судинної деменції, мультиінфарктної деменції, бічного аміотрофічного склерозу і розсіяного склерозу.

E(34): Застосування сполуки за будь-яким з (E1) - (E5) у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби Альцгеймера як допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою.

E(35): Застосування згідно з E(34), де доза вказаної сполуки становить від приблизно 5 до приблизно 120 мг.

5 E(36): Застосування згідно з E(34), де доза вказаної сполуки становить від приблизно 30 до приблизно 60 мг.

E(37): Застосування за будь-яким з E(34) - E(36), де інгібітором ацетилхолінестерази є донепезил.

10 E(38): Застосування за будь-яким з E(34) - E(36), де інгібітором ацетилхолінестерази є ривастигмін.

E(39): Застосування за будь-яким з E(34) - E(36), де інгібітором ацетилхолінестерази є галантамін.

E(40): Застосування за будь-яким з E(34) - E(36), де інгібітором ацетилхолінестерази є такрин.

15 E(41): Застосування сполуки за будь-яким з E(1) - (E5) у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби або розладу, вибраного з деменції при хворобі Паркінсона, хореї Гентінгтона і синдрому Дауна.

20 E(42): Застосування сполуки за будь-яким з E(1) - (E5) у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби або розладу, вибраного з когнітивних порушень, вікового когнітивного порушення, слабо вираженого когнітивного порушення, афективних розладів (включаючи депресію, манії, маніакально-депресивні стани), психозу (зокрема, шизофренії), тривожного розладу, панічного розладу у поєднанні з агорафобією або без неї, агорафобії без панічного розладу в анамнезі, специфічної фобії, соціальної фобії, obsесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, тривожного розладу унаслідок загального захворювання, тривожного розладу інтоксикації і тривожного розладу, не обумовленого інакше (особливо включаючи генералізований тривожний розлад, панічний розлад і obsесивно-компульсивний розлад), ідіопатичної і медикаментозної хвороби Паркінсона, епілепсії, конвульсій, мігрені (включаючи головний біль при мігрені), наркотичної ломки (включаючи такі наркотики, як опіати, нікотин, тютюнові продукти, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, заспокійливі засоби, снодійні препарати і т. п.), порушень сну (включаючи нарколепсію), синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, розладу поведінки, розладів навчання, деменції (включаючи хворобу Альцгеймера і викликане СНІДом недоумство), хореї Гентінгтона, когнітивних порушень після серцевого шунтування і пересадки тканин, інсульту, ішемії головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, перинатальної гіпоксії, зупинки серця, гіпоглікемічного пошкодження нейронів, судинної деменції, мультіінфарктної деменції, бічного аміотрофічного склерозу і розсіяного склерозу.

35 E(43): Спосіб за будь-яким з E(6) - E(10), де суспензію готують при температурі приблизно 50 °C, наприклад, при 45-55 °C.

E(44): Спосіб за будь-яким з E(6) - E(10), де суспензію готують при температурі нижче 50 °C.

40 E(45): Поліморфна форма згідно з (E1), що характеризується FTIR спектром, що має смуги з відносно сильною інтенсивністю в наступних положеннях смуг [см⁻¹] - 3426, 1586, 1089, 762 - і плече при 1099 см⁻¹.

E(46): Поліморфна форма згідно з (E1), що характеризується FTIR спектром в спектральній області 1130-1050 см⁻¹, як показано на фігурі 10.

45 E(47): Фармацевтична композиція, приготована з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

E(48): Фармацевтична композиція, приготована з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, яка характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 50 6,94°, 13,89°, 17,26° і 19,97°.

E(49): Фармацевтична композиція, приготована з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, яка характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° і 23,65°.

55 E(50): Фармацевтична композиція, приготована з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, яка характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,07°, 18,49°, 18,95°, 19,47°, 19,97°, 20,53°, 21,83°, 22,53°, 23,27°, 23,65° і 28,91°.

60 E(51): Фармацевтична композиція, приготована з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-

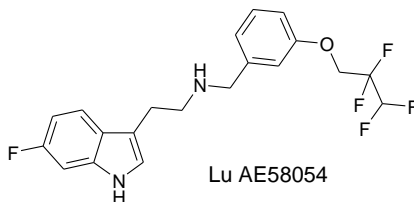
індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, яка характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, показаною на фігурі 5.

Е(52): Фармацевтична композиція, приготована з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, яка характеризується FTIR спектром, що має смуги з сильною інтенсивністю в наступних положеннях смуг [см⁻¹] - 3426, 1586, 1089, 762 - і плече при 1099 см⁻¹.

Е(53): Фармацевтична композиція, приготована з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, яка характеризується FTIR спектром в спектральній області 1130-1050 см⁻¹, як показано на фігурі 10.

Визначення

N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін являє собою "Lu AE58054". Lu AE58054 є антагоністом рецептора 5-HT₆, а його хімічна структура наведена нижче:



III поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (XRPD), що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26° і 19,97°, конкретніше при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° і 23,65°, а ще конкретніше при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,07°, 18,49°, 18,95°, 19,47°, 19,97°, 20,53°, 21,83°, 22,53°, 23,27°, 23,65° і 28,91°.

I поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,62°, 6,95°, 13,90°, 17,40°, 20,15° і 24,97°.

II поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,29°, 8,56°, 12,84°, 15,34°, 17,92° і 28,75°.

Всі дані XRPD вказані в даному документі з точністю ± 0,10 (°2θ).

N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлорид, отриманий у вигляді твердої речовини за способами за патентом '488 і WO 11/76212, являє собою I і II поліморфні форми.

Вираз "терапевтично ефективна кількість" сполуки, використовуваний в даному документі, означає кількість, достатню для лікування, полегшення або часткового пригнічення клінічних проявів даного захворювання і його ускладнень при терапевтичному втручанні, що передбачає введення вказаної сполуки. Кількість, достатню для здійснення цього, визначають як "терапевтично ефективну кількість". Ефективні кількості для кожної мети залежатимуть від тяжкості захворювання або пошкодження, а також від ваги і загального стану суб'єкта. Слід розуміти, що визначення відповідного дозування можна досягти з використанням загальноприйнятого експерименту, шляхом побудови матриці значень і тестування різних точок матриці, що знаходиться в компетенції кваліфікованого лікаря.

Вирази "лікування" і "процес лікування", використовувані в даному документі, означають ведення хворого і догляд за ним з метою боротьби із станом, таким як захворювання або розлад. Вирази призначені для включення повного спектру видів лікування даного стану, від якого страждає пацієнт, таких як введення активної сполуки для полегшення симптомів або ускладнень, для уповільнення розвитку захворювання, розладу або стану, для полегшення або пом'якшення симптомів і ускладнень і/або для лікування або усунення захворювання, розладу або стану, а також для запобігання стану, при цьому запобігання слід розуміти як контроль і догляд за пацієнтом з метою протидії захворюванню, стану або розладу, і воно передбачає введення активних сполук для запобігання появі симптомів або ускладнень. При цьому профілактичний (превентивний) і терапевтичний (клінічний) види лікування є двома окремими аспектами цього винаходу. Пацієнтом, що підлягає лікуванню, переважно є ссавець, зокрема, людина.

Зазвичай лікування за цим винаходом означає щоденне введення сполуки цього винаходу. Це може включати одноразове добове введення, або двократне добове введення, або навіть

частіше.

"Терапевтично ефективною дозою" III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду є кількість, достатня для забезпечення помітного позитивного терапевтичного ефекту в порівнянні з базовими клінічно спостережуваними ознаками і симптомами хвороби Альцгеймера, виміряними за ADAS-cog, і пов'язаною з хворобою Альцгеймера деменцією, лікування якої здійснювали разом з комбінованою терапією.

Під "негайним вивільненням" мається на увазі включення традиційного вивільнення, при якому вивільнення лікарського засобу починається негайно після введення. Вживаний в даному документі термін "негайне вивільнення" включає лікарські форми, які дозволяють лікарському засобу розчинятися у вмісті шлунково-кишкового тракту, не припускаючи затримку або подовження розчинення або всмоктування лікарського засобу. Метою є швидке вивільнення лікарського засобу після введення, наприклад, щоб було можливим вивільнення щонайменше 80 % лікарського засобу для лікування деменції протягом приблизно 30 хвилин після початку розчинення в тесті розчинення.

Термін "інгібітор ацетилхолінестерази" відомий фахівцям в даній галузі і включає сполуки, вибрані з групи, що складається з донепезилу, ривастигміну, галантаміну і такрину. Дози інгібітору ацетилхолінестерази, схвалені FDA, охоплені цим винаходом. Наприклад, способи охоплюють дози донепезилу, які виявилися ефективними в контрольованих клінічних дослідженнях в лікуванні хвороби Альцгеймера із ступенем вираженості від легкої до помірної, що становлять 5 мг або 10 мг, що вводяться перорально один раз на добу. Одноразова пероральна добова доза донепезилу, що становить 23 мг, також схвалена для лікування хвороби Альцгеймера на стадіях від помірної до важкої.

Термін "добовий" означає певний безперервний період, що дорівнює двадцяти чотирьом (24) годинам.

Термін "доза" використовується в даному документі для позначення введення III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в одній лікарській формі пацієнтові, що одержує лікування. У деяких варіантах здійснення дозою є пероральний склад для одноразового застосування. У деяких варіантах здійснення доза, що вводиться пацієнтові, складена у вигляді пігулки, капсули, пілюлі або пластиру.

Термін "ефективна добова доза" означає загальну кількість III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, що вводиться пацієнтові, що потребує лікування, протягом безперервного періоду, що дорівнює двадцяти чотирьом (24) годинам. Як необмежуючий приклад, використовуваний в даному документі виключно для ілюстрації значення цього терміну, ефективна добова доза, що становить 90 мг, позначатиме і включатиме введення одноразової дози 90 мг в періоді, що дорівнює двадцяти чотирьом годинам, введення двох доз по 45 мг кожна протягом періоду, що дорівнює двадцяти чотирьом годинам, і введення трьох доз по 30 мг кожна протягом періоду, що дорівнює двадцяти чотирьом годинам, і так далі. При введенні III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду у такий спосіб, тобто більше одного разу протягом періоду у двадцять чотири години, таке введення можна розподілити рівномірно протягом двадцяти чотирьох годин, або навіть вводити одночасно або майже одночасно.

Термін "діапазон дози", використовуваний в даному документі, відноситься до верхньої і нижньої межі допустимого змінювання кількості обумовленого засобу. Як правило, пацієнтам, що проходять лікування, можна вводити дозу цього засобу в будь-якій кількості у вказаних межах.

Фармацевтичні композиції

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

У додатковому варіанті здійснення цей винахід відноситься до фармацевтичного складу, який містить III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі.

Цей винахід додатково пропонує фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і необов'язково фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-

тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду можна вводити або окремо, або у поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ексципієнтами у вигляді або одноразової дози, або багатократних доз. Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можна скласти з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, а також з будь-якими іншими відомими ад'ювантами і ексципієнтами згідно із загальноприйнятими методиками, як, наприклад, методиками, розкритими в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2013.

Відповідні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильний водний розчин і різні органічні розчинники. Прикладами твердих носіїв є лактоза, каолін, сахароза, циклодекстрин, тальк, агар, пектин, аравійська камедь, стеаринова кислота і нижчі алкілові ефіри целюлози, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактоза, камедь і т. п. Інші ад'юванти і добавки, зазвичай вживані для таких цілей, такі як барвники, ароматизатори, консерванти тощо можуть використовуватися за умови, що вони є сумісними з активними інгредієнтами.

Фармацевтичні композиції, утворені шляхом об'єднання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і фармацевтично прийнятних носіїв, потім легко вводять за допомогою різноманітних лікарських форм, відповідних для розкритих шляхів введення. Склади можуть бути представлені в лікарській формі за допомогою способів, відомих в галузі фармації.

Склади за цим винаходом, відповідні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули або пігулки, при цьому кожна містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта і може включати один або декілька відповідних ексципієнтів. Придатні для перорального введенняклади можуть бути у формі порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або в рідкій емульсії "масло у воді" або "вода в маслі". Якщо твердий носій застосовується для перорального введення, то препарат може бути таблетованим, поміщеним в тверду желатинову капсулу в порошковій або гранульованій формі, або він може бути у формі пастилки або пастилки для розсмоктування.

Без обмеження обсягу даного винаходу, прикладом негайно вивільнюваного складу одноразової добової дози III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, що становить 30 мг, є наступне:

III поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду 32,75 мг

Двоосновний фосфат кальцію 222,0 мг

Колоїдний діоксид кремнію NF (Aerosil 200) 3,900 мг

Стеарат магнію NF (рослинний) 1,300 мг

Склад може бути поміщений в капсулу, наприклад, в желатинову капсулу розміру № 3.

Схожим чином можна готувати фармацевтичні композиції, що містять увідну III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, де діапазон дози, що вводиться, становить від приблизно 5 мг до приблизно 120 мг.

Способи лікування

У даному документі пропонується комбінована терапія, застосовна для лікування хвороби Альцгеймера з легким, помірним і важким ступенем вираженості, а також симптомів, що асоціюються з хворобою Альцгеймера із ступенем вираженості від легкої до помірної. Як розглянуто далі, способи, запропоновані в даному документі, мають ряд переваг.

Термін "хвороба Альцгеймера" відноситься до прогресуючого захворювання центральної нервової системи людини. Воно виявляється деменцією, як правило, у людей літнього віку, дезорієнтацією, втратою пам'яті, утрудненістю мовлення, рахування або візуально-просторових навиків, а також психічними проявами. Воно пов'язане з дегенерацією нейронів в декількох ділянках головного мозку. Термін "деменція", використовуваний в даному документі, включає, але без обмеження, деменцію Альцгеймера з наявністю психічних симптомів або без психічних симптомів.

У конкретному варіанті здійснення терапевтичних способів, запропонованих в даному документі, є ефективними для лікування у суб'єкта хвороби Альцгеймера з легким, помірним і важким ступенем вираженості. Фази хвороби Альцгеймера також включають "помірно важке зниження когнітивних здатностей", також зване як "хвороба Альцгеймера з помірним ступенем вираженості або в проміжній стадії"; "важке зниження когнітивних здатностей", також зване як "хвороба Альцгеймера з помірно важким ступенем вираженості або в проміжній стадії", і "дуже важке зниження когнітивних здатностей", також зване як "хвороба Альцгеймера з важким

ступенем вираженості або в пізній стадії". Помірне важке зниження когнітивних здатностей характеризується істотними пропусками в пам'яті, а також виникненням недостатності когнітивних функцій. На цій стадії стає необхідною деяка допомога в повсякденній діяльності. При важкому зниженні когнітивних здатностей проблеми з пам'яттю продовжують

5 посилюватися, можуть виникати значні зміни особистості і уражені індивіди вимагають значної допомоги в звичній повсякденній активності. Хвороба Альцгеймера на пізній стадії або дуже важке зниження когнітивних здатностей є кінцевою стадією захворювання, коли індивіди втрачають здатність реагувати на їх оточення, здатність говорити і, нарешті, здатність контролювати рух.

10 У іншому варіанті здійснення пацієнт, що підлягає лікуванню комбінованою терапією за цим винаходом, має показник в балах за шкалою MMSE від 12 до 22. "MMSE" означає "Mini-Mental State Examination" ("Стислу шкалу оцінки психічного статусу"), вживану в практиці оцінки стану когнітивних функцій.

15 У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до способу лікування хвороби Альцгеймера в якості допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою, який включає введення ефективної добової дози III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду пацієнтові, що потребує такого лікування. У додатковому варіанті здійснення ефективна добова доза III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, що вводиться

20 пацієнтові, становить від приблизно 5 до приблизно 120 мг. У додатковому варіанті здійснення ефективна добова доза III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, що вводиться пацієнтові, становить від приблизно 30 до приблизно 60 мг. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є донепезил. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є ривастигмін. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є галантамін. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є такрин.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до способу лікування захворювання або розладу, вибраного з деменції при хворобі Паркінсона, хореї Гентінгтона і синдрому Дауна, який включає введення ефективної добової дози III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду пацієнтові, що потребує такого лікування.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до способу лікування хвороби або розладу, вибраного з когнітивних порушень, вікового когнітивного порушення, слабо вираженого когнітивного порушення, афективних розладів (включаючи депресію, манії, маніакально-депресивні стани), психозу (зокрема, шизофренії), тривожного розладу, панічного розладу у поєднанні з агорафобією або без неї, агорафобії без панічного розладу в анамнезі, специфічної фобії, соціальної фобії, обсесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, тривожного розладу унаслідок загального захворювання, тривожного розладу інтоксикації і тривожного розладу, не обумовленого інакше (особливо включаючи генералізований тривожний розлад, панічний розлад і обсесивно-компульсивний розлад), ідіопатичної і медикаментозної хвороби Паркінсона, епілепсії, конвульсій, мігрені (включаючи головний біль при мігрені), наркотичної ломки (включаючи такі наркотики, як опіати, нікотин, тютюнові продукти, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, заспокійливі засоби, снодійні препарати і т. п.), порушень сну (включаючи нарколепсію), синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, розладу поведінки, розладів навчання, деменції (включаючи хворобу Альцгеймера і викликане СНІДом недоумство), хореї Гентінгтона, когнітивних порушень після серцевого шунтування і пересадки тканин, інсульту, ішемії головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, перинатальної гіпоксії, зупинки серця, гіпоглікемічного пошкодження нейронів, судинної деменції, мультиінфарктної деменції, бічного аміотрофічного склерозу і розсіяного склерозу, який включає введення ефективної добової дози III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду пацієнтові, що потребує такого лікування.

55 У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду для використання в лікуванні хвороби Альцгеймера як допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою. У додатковому варіанті здійснення доза III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду становить від

60 приблизно 5 до приблизно 120 мг. У додатковому варіанті здійснення доза III поліморфної

форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду становить від приблизно 30 до приблизно 60 мг. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є донепезил. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є ривастигмін. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є галантамін. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є такрин.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду для використання в лікуванні хвороби або розладу, вибраного з деменції при хворобі Паркінсона, хореї Гентінгтона і синдрому Дауна.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду для використання в лікуванні хвороби або розладу, вибраного з когнітивних порушень, вікового когнітивного порушення, слабо вираженого когнітивного порушення, афективних розладів (включаючи депресію, манії, маніакально-депресивні стани), психозу (зокрема, шизофренії), тривожного розладу, панічного розладу у поєднанні з агорафобією або без неї, агорафобії без панічного розладу в анамнезі, специфічної фобії, соціальної фобії, obsесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, тривожного розладу унаслідок загального захворювання, тривожного розладу інтоксикації і тривожного розладу, не обумовленого інакше (особливо включаючи генералізований тривожний розлад, панічний розлад і obsесивно-компульсивний розлад), ідіопатичної і медикаментозної хвороби Паркінсона, епілепсії, конвульсій, мігрені (включаючи головний біль при мігрені), наркотичної ломки (включаючи такі наркотики, як опіати, нікотин, тютюнові продукти, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, заспокійливі засоби, снодійні препарати і т. п.), порушень сну (включаючи нарколепсію), синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, розладу поведінки, розладів навчання, деменції (включаючи хворобу Альцгеймера і викликане СНІДом недоумство), хореї Гентінгтона, когнітивних порушень після серцевого шунтування і пересадки тканин, інсульту, ішемії головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, перинатальної гіпоксії, зупинки серця, гіпоглікемічного пошкодження нейронів, судинної деменції, мультиінфарктної деменції, бічного аміотрофічного склерозу і розсіяного склерозу.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до застосування III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби Альцгеймера як допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою. У додатковому варіанті здійснення доза III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну становить від приблизно 5 до приблизно 120 мг. У додатковому варіанті здійснення доза III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну становить від приблизно 30 до приблизно 60 мг. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є донепезил. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є ривастигмін. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є галантамін. У додатковому варіанті здійснення інгібітором ацетилхолінестерази є такрин.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до застосування III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби або розладу, вибраного з деменції при хворобі Паркінсона, хореї Гентінгтона і синдрому Дауна.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до застосування III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби або розладу, вибраного з когнітивних порушень, вікового когнітивного порушення, слабо вираженого когнітивного порушення, афективних розладів (включаючи депресію, манії, маніакально-депресивні стани), психозу (зокрема, шизофренії), тривожного розладу, панічного розладу у поєднанні з агорафобією або без неї, агорафобії без панічного розладу в анамнезі, специфічної фобії, соціальної фобії, obsесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, тривожного розладу унаслідок загального захворювання, тривожного розладу інтоксикації і тривожного розладу, не обумовленого інакше (особливо включаючи генералізований тривожний розлад, панічний розлад і obsесивно-компульсивний розлад), ідіопатичної і медикаментозної хвороби Паркінсона, епілепсії, конвульсій, мігрені (включаючи головний біль при мігрені), наркотичної ломки

(включаючи такі наркотики, як опіати, нікотин, тютюнові продукти, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, заспокійливі засоби, снодійні препарати і т. п.), порушень сну (включаючи нарколепсію), синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, розладу поведінки, розладів навчання, деменції (включаючи хворобу Альцгеймера і викликане СНІДом недоумство), хореї Гентінгтона, когнітивних порушень після серцевого шунтування і пересадки тканин, інсульту, ішемії головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, перинатальної гіпоксії, зупинки серця, гіпоглікемічного пошкодження нейронів, судинної деменції, мультиінфарктної деменції, бічного аміотрофічного склерозу і розсіяного склерозу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

Рентгенівські порошкові дифрактограми (XRPD)

Рентгенівські порошкові дифрактограми (XRPD) вимірювали на рентгенівському дифрактометрі PANalyticalX'Pert PRO, використовуючи випромінювання $\text{CuK}\alpha_1$. Вимірювання на зразках проводили в режимі відбиття в інтервалі значень 2θ , що становить $3-40^\circ$, використовуючи детектор X'celerator. Дані щодо дифракції вказані з точністю $\pm 0,10$ ($^\circ 2\theta$).

ІЧ-спектри, отримані методом ІЧ-спектроскопії з перетворенням Фур'є (FTIR)

Інфрачервоні спектри (ІЧ-спектри) записували на FTIR спектрометрі TENSOR 27 виробництва BRUKER, який був обладнаний приставкою порушеного повного внутрішнього відбиття (ATR) з одиночним діамантовим відбивальним елементом. Спектри отримували, використовуючи спектральне розділення, що дорівнює 1 см^{-1} , і 32 сканування. ІЧ-смуги вказані з точністю $\pm 1\text{ см}^{-1}$.

Приклад 1: Синтез N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду

Синтез N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду можна знайти в патенті США № 7157488, який у всій своїй повноті включений в даний документ шляхом посилання. Див., наприклад, починаючи з рядка 1 стовпця 109 та закінчуючи рядком 3 стовпця 110, де вказано синтез, який починається з доступного у продажу 6-фторіндолу.

Приклад 2: Отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду

6 мл розчинника або суміші розчинників вносять до скляної судини разом з I поліморфною формою N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Кількість сполуки, що вноситься, залежить від її очікуваної розчинності у відповідному розчиннику або системі розчинників. Якщо в результаті отримують прозорий розчин, то додають антирозчинник і/або додаткову кількість I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду до отримання суспензії при відповідній температурі. Суспензії дають утворитися протягом тривалого періоду часу. Результат експерименту з утворення суспензії оцінюють за відфільтровуванням твердого матеріалу і за дослідженням XRPD виділеної твердої речовини.

Суспензія в суміші розчинників толуол/ацетонітрил при 50°C .

6 мл суміші розчинників толуол/ацетонітрил (4:1) вносили до скляної судини і додавали 100 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Отриману суспензію нагрівали до 50°C . Отримували прозорий розчин і додавали ще 50 мг сполуки. Суспензію перемішували протягом одного місяця при 50°C . Отримували III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як підтверджено результатами XRPD.

Суспензія в суміші розчинників ацетон/гептан при 50°C .

6 мл суміші розчинників ацетон/гептан (1:4) вносили до скляної судини і додавали 100 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Отриману суспензію нагрівали до 50°C . Суспензію перемішували протягом одного тижня при 50°C . Отримували III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як підтверджено результатами XRPD.

Суспензія в суміші розчинників метанол/толуол при 50°C .

6 мл суміші розчинників метанол/толуол (1:9) вносили до скляної судини і додавали 100 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Після перемішування додавали ще 1 мл антирозчинника (толуолу) + 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Перемішування привело до отримання прозорого розчину, після чого додавали ще 1 мл толуолу і додаткові 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Перемішування знову привело до отримання прозорого розчину, і загальний об'єм 8 мл розділяли на дві порції. До кожної 4 мл

порції розчину додавали ще 1 мл толуолу і додаткові 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Отриману суспензію нагрівали до 50 °C. Отримували прозорий розчин і речовину додавали до отримання суспензії. Суспензію перемішували протягом одного тижня при 50 °C. Отримували III

5 поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як підтверджено результатами XRPD.

Суспензія в ізопропілацетаті при 50 °C.

6 мл ізопропілацетату вносили до скляної судини і додавали 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Отриману суспензію нагрівали до 50 °C. Отримували прозорий розчин і додавали ще 50 мг I

10 поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Речовину додавали до отримання суспензії при 50 °C. Суспензію перемішували протягом одного тижня при 50 °C. Отримували III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як підтверджено результатами XRPD.

Суспензія в етилацетаті при 50 °C.

6 мл етилацетату вносили до скляної судини і додавали 150 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Отриману суспензію нагрівали до 50 °C на нагрівальній перемішувачій плиті. Отримували прозорий розчин і додавали 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Додавали I поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду до отримання суспензії. Суспензію перемішували протягом одного місяця при 50 °C. Отримували III

25 поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як підтверджено результатами XRPD.

I поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду перетворюється на III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, якщо суспензію отримувати при 50 °C. Відсутність утворення сольвату говорить про те, що III

30 поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду менш розчинна і внаслідок цього - більш термодинамічно стабільна при 50 °C.

Суспензія в ізопропілацетаті при 25 °C.

6 мл ізопропілацетату вносили до скляної судини і додавали 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Суспензію перемішували протягом одного місяця при 25 °C. Отримували III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як

підтверджено результатами XRPD.

Суспензія в дихлорметані при 25 °C.

6 мл дихлорметану вносили до скляної судини і додавали 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Суспензію перемішували протягом одного місяця при 25 °C. Отримували III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як

підтверджено результатами XRPD.

Суспензія в 2-бутанолі при 25 °C.

6 мл 2-бутанолу вносили до скляної судини і додавали 100 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Суспензію перемішували протягом одного місяця при 25 °C. Отримували III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як

підтверджено результатами XRPD.

I поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду перетворюється на III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, якщо суспензію отримувати при 25 °C. Відсутність утворення сольвату говорить про те, що III

55 поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду менш розчинна і внаслідок цього більш термодинамічно стабільна при 25 °C.

Суспензія в суміші розчинників метанол/толуол при 5 °C.

6 мл суміші розчинників метанол/толуол (1:9) вносили до скляної судини і додавали 100 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Після перемішування додавали ще 1 мл антирозчинника (толуолу) + 50 мг I

60 поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну

гідрохлориду. Перемішування привело до отримання прозорого розчину, після чого додавали ще 1 мл толуолу і додаткові 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Перемішування знову привело до отримання прозорого розчину, і загальний об'єм 8 мл розділяли на дві порції. До кожної 4 мл порції розчину додавали ще 1 мл толуолу і додаткові 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Насичену надосадову рідину разом з невеликою кількістю твердої речовини з отриманої суспензії переносили в скляну судину і перемішували в холодильнику при 5 °C протягом трьох місяців. Отримували III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як підтверджено результатами XRPD. I поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду перетворюється на III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, якщо суспензію отримувати при 5 °C. Відсутність утворення сольвату говорить про те, що III поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду менш розчинна і внаслідок цього більш термодинамічно стабільна при 5 °C.

Приклад 3: Отримання III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду внесенням затравки

I поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду (3858 г) в суміші ацетонітрилу (4,55 кг) і толуолу (5 кг) нагрівали до 80 °C до отримання прозорого розчину. Розчин потім охолоджували до 45 °C перед внесенням затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду (4,8 г) і потім додатково охолоджували до 42 °C. Через 18 годин додавали порцію толуолу (7,2 кг), а услід за цим - ще додаткову порцію толуолу (16,7 кг) і перемішували при приблизно 45 °C протягом 3 днів, охолоджували і фільтрували з отриманням III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, яку промивали толуолом (3,9 кг). Сполуку сушили з отриманням III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду (3,722 кг).

I поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду (40 г) в толуолі (480 мл) в атмосфері азоту нагрівали до 110 °C перед повільним охолодженням до 52 °C. У суспензію потім вносили затравку з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і перемішували протягом ночі. Відбирали невеликий зразок суспензії, який охолоджували і фільтрували; отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD і ідентифікували як II поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Температуру суспензії знижували до 45 °C перед внесенням затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і перемішували протягом ночі. Відбирали невеликий зразок суспензії, який охолоджували і фільтрували; отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD і ідентифікували як II поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. У суспензію при температурі 45 °C вносили затравку з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і перемішували протягом двох діб. Відбирали невеликий зразок суспензії, який охолоджували і фільтрували; отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD і ідентифікували як суміш II і III поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Температуру суспензії знижували до 40 °C перед внесенням затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і перемішували протягом ночі. Відбирали невеликий зразок суспензії, який охолоджували і фільтрували; отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD і ідентифікували як суміш II і III поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Додавали ацетонітрil (50 мл) перед внесенням затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і перемішували протягом ночі при 40 °C. Відбирали невеликий зразок суспензії, який охолоджували і фільтрували; отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD і ідентифікували як III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду із слідами I поліморфної форми.

I поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-

тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду (40 г) в ізопропілацетаті (480 мл) в атмосфері азоту нагрівали до 81 °С до отримання прозорого розчину перед повільним охолодженням до 50 °С, потім вносили затравку з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і перемішували протягом ночі. Відбирали невеликий зразок суспензії, який охолоджували і фільтрували; отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD і ідентифікували як II поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду із слідами I або III поліморфної форми. Температуру суспензії знижували до 45 °С перед внесенням затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і перемішували протягом ночі. Відбирали невеликий зразок суспензії, який охолоджували і фільтрували; отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD і ідентифікували як II поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду із слідами I або III поліморфної форми. У суспензію при температурі 45 °С вносили затравку з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і перемішували протягом трьох діб. Відбирали невеликий зразок суспензії, який охолоджували і фільтрували; отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD і ідентифікували як II поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду із слідами I/III поліморфної форми. У суспензію при температурі 45 °С вносили затравку з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і перемішували шість діб. Відбирали невеликий зразок суспензії, який охолоджували і фільтрували; отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD і ідентифікували як III поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Розчин охолоджували до 5 °С, відокремлювали фільтруванням, сушили при зниженому тиску з отриманням III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду (37,6 г).

Нагрівання I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в толуолі, як описано вище, приводить до утворення II поліморфної форми при охолодженні з 110 °С, оскільки II поліморфна форма є найбільш стабільною формою при температурах вище 60 °С і утворюється легше, ніж III поліморфна форма. Зниження температури і внесення ацетонітрилу в суспензію, і тим самим отримуючи вищу розчинність, приводить до III поліморфної форми. Сліди I поліморфної форми можна отримати, якщо розчинник випаровується в ході фільтрації, що указує на те, що при нижчих температурах I поліморфна форма утворюється легше, ніж III поліморфна форма.

I поліморфну форму N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду (49 г) в суміші ацетонітрилу (74 мл) і толуолу (74 мл) нагрівали в атмосфері азоту до 84 °С до отримання прозорого розчину. Розчин поволі охолоджували протягом приблизного 1 години до 45 °С перед внесенням затравки з III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду (100 мг) і перемішували при температурі 41-43 °С приблизно 1,5 години. Поволі додавали толуол (200 мг), підтримуючи температуру в інтервалі 40-43 °С. Суспензію потім поволі нагрівали до 50 °С і перемішували при цій температурі 17 годин. Суспензію потім поволі охолоджували до 31 °С і фільтрували і промивали сумішшю толуолу (162 мл) і ацетонітрилу (18 мл). Сполуку сушили з отриманням III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду (44,8 г).

Приклад 4: Дослідження з випарної кристалізації

4,5 мл етилацетату і 45 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду вносили до скляної судини і перемішували декілька хвилин до отримання прозорого розчину. Розчин ділили на три частини.

1/3 розчину витримували при 25 °С в судині без пробки для швидшого випаровування, що привело до I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

1/3 розчину витримували при 50 °С в судині без пробки для швидшого випаровування, що привело до II поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

1/3 розчину витримували при 50 °С в судині з пробкою з отвором малого діаметру для повільного випаровування, що привело до II поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

3 мл суміші розчинників 2-бутанон/гептан (1:4) і 45 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду вносили до скляної

судини і перемішували декілька хвилин до отримання суспензії. Додавали 1 мл 2-бутанону, але як і раніше спостерігали наявність твердого матеріалу. 1 мл розчину відбирали, і додавали 1 мл 2-бутанону, і отримували прозорий розчин. Розчин ділили на три частини.

1/3 розчину витримували при 25 °С в судині без пробки для швидшого випаровування, що привело до I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

1/3 розчину витримували при 50 °С в судині без пробки для швидшого випаровування, що привело до II поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

1/3 розчину витримували при 50 °С в судині з пробкою з отвором малого діаметру для повільного випаровування, що привело до I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.

Випаровування розчинника з розчину N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду при 25 °С і 50 °С приводить до утворення I і II поліморфних форм, але не III поліморфної форми. Результати цих експериментів показують, що I і II поліморфні форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду кінетично легше утворюються в порівнянні з III поліморфною формою, яка є термодинамічно стабільною формою при цих температурах.

Приклад 5: Відносна стабільність I, II і III поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду

Насичений розчин отримували нагріванням 1,6 мл ізопропілацетату і 0,4 мл гептану до 70 °С і додаванням 50 мг I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. Перемішуванням протягом двох годин, а потім вистоюванням без перемішування при 70 °С протягом ночі отримували насичений розчин, в якому було видно твердий матеріал.

Надосадову рідину розподіляли у дві ампули і витримували при 60 °С і 70 °С.

5 мг I, II і III поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду вносили до розчину, витриманого при 60 °С, залишали, перемішуючи при 60 °С одну і чотири доби, у вказаному порядку. Дослідження після одного дня показало наявність суміші II і III поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і зникнення I поліморфної форми. Дослідження після чотирьох діб показало наявність II поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і сліди III поліморфної форми.

2,5 мг I, II і III поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду вносили до розчину при 70 °С, залишали без перемішування при 70 °С три доби. Дослідження показало наявність II і I поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду і зникнення III поліморфної форми.

I, II і III поліморфні форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду змішували в рівних кількостях і отримували суспензію в ізопропілацетаті при 60 °С. Через день в наявності була тільки суміш II і III поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, а I поліморфна форма зникла. Через чотири дні було виявлено, що III поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду переходить в II поліморфну форму. Це показує, що I поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду менш стабільна, ніж III поліморфна форма, а II поліморфна форма термодинамічно стабільна при цій температурі. Той факт, що перехід відбувається поволі, указує на те, що він близький до

температури переходу між II і III поліморфними формами N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду. При 70 °С перехід відбувається швидше і суспензія з рівних кількостей I, II і III поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, залишена без перемішування, перетворюється на II поліморфну форму протягом трьох днів. Це показує, що II поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду термодинамічно стабільна при температурі 70 °С.

Приклад 6: Розчинність в органічних розчинниках

Термодинаміку розчинності I і III поліморфних форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду вимірювали шляхом струшування надлишку двох поліморфних форм в органічному розчиннику в герметично закритому

контейнері при кімнатній температурі (приблизно 23 °C). Після досягнення рівноважного стану зразок виймали і тверду речовину відфільтровували або відокремлювали шляхом центрифугування, а прозорий фільтрат/надосадову рідину аналізували, використовуючи ВЕРХ з детектуванням при 217 нм. Осад досліджували за допомогою XRPD для визначення типу поліморфної форми.

Таблиця 2:

Розчинність III поліморфної форми і I поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічних розчинниках.

Розчинник	Розчинність - III поліморфна форма [мг основи/мл]	Розчинність - I поліморфна форма [мг основи/мл]
2-бутанол	9,3	10,5
Ізопропанол	24,5	25,2
Ізопропілацетат	3,0	3,4

Дослідження розчинності в органічних розчинниках показали, що III поліморфна форма N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду має злегка меншу розчинність і внаслідок цього є термодинамічно стабільною при кімнатній температурі (приблизно 23 °C).

Приклад 7: Приготування суміші III поліморфної форми і IV поліморфної форми.

Насичений розчин III поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в етанолі приготували при кімнатній температурі. Суспензії дають урівноважитися при постійному перемішуванні. Піпеткою відбирають невеликий зразок суспензії, що містить як рідину, так твердий матеріал, і залишають, дозволяючи рідині випаритися.

Отримували суміш III поліморфної форми і IV поліморфної форми N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, як підтверджено результатами XRPD (фігура 7).

Характеристичні піки XRPD IV поліморфної форми наведені нижче ($\pm 0,10$ ($^{\circ}2\theta$)): 17,52, 17,73, 19,20, 19,72, 20,30, 21,60, 23,07, 23,87, 26,41.

Приклад 8: Спектри FTIR III поліморфної форми і I поліморфної форми

ІЧ-спектри III поліморфної форми і I поліморфної форми отримували, як описано вище.

Положення смуги [см ⁻¹]		Відносна інтенсивність смуги
I поліморфна форма	III поліморфна форма	
3425	3426	Висока
2951	2951	Середня
2800	2800	Середня
2749	2749	Середня
1631	1631	Середня
1586	1586	Висока
1451	1452	Висока
-	1099	Плече
1092	1089	Дуже висока
879	880	Середня
762	762	Висока

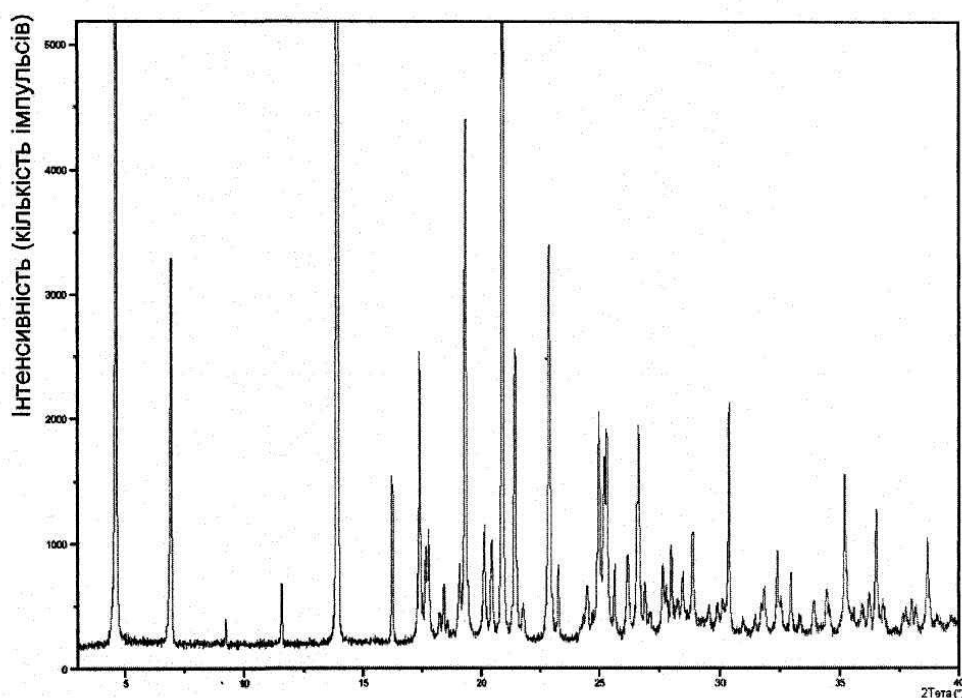
Таблиця 3: Положення смуг і відносна інтенсивність за FTIR I поліморфної форми і III поліморфної форми.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

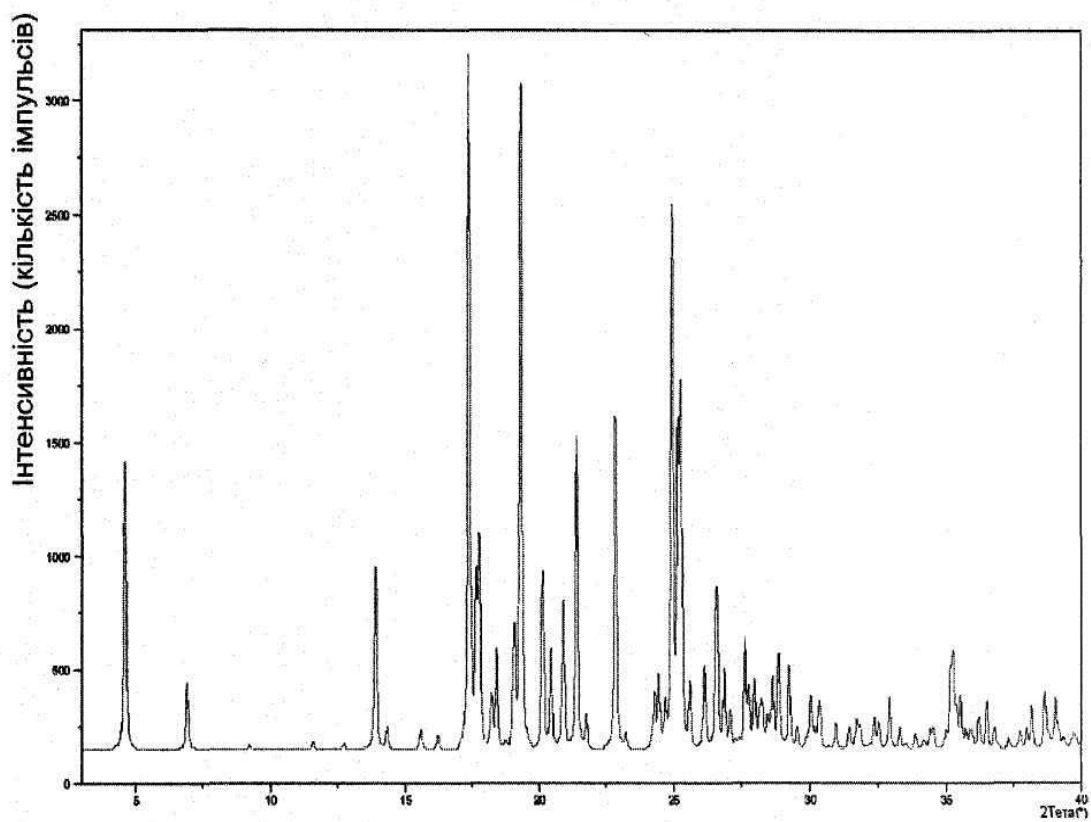
1. Поліморфна форма III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° і 23,65°.
2. Поліморфна форма за п. 1, де вказана сполука має рентгенівську порошкову дифрактограму, як показано на фігурі 5.
3. Спосіб отримання поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° і 23,65°, який включає:
 - а) уловлювання поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду із суспензії N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічному розчиннику, вибраному з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60 °С.
4. Спосіб отримання поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° і 23,65°, який включає:
 - а) введення поліморфної форми I, поліморфної форми II, аморфної форми або суміші цих форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічний розчинник, вибраний з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60 °С для отримання суспензії;
 - б) уловлювання поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.
5. Спосіб отримання поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° і 23,65°, який включає:
 - а) внесення затравки з поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в суспензію N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічному розчиннику, вибраному з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60 °С;
 - б) уловлювання поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.
6. Спосіб отримання поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° і 23,65°, який включає:
 - а) введення поліморфної форми I, поліморфної форми II, аморфної форми або суміші цих форм N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду в органічний розчинник, вибраний з наступного переліку: ацетонітрил, пропіонітрил, ацетон, метанол, етанол, гептан, толуол і ксилоли (орто, мета або пара) або їх суміші, при температурі нижче 60 °С для отримання суспензії;
 - б) внесення затравки з поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду при температурі нижче 60 °С;
 - с) уловлювання поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 3-6, де органічним розчинником є суміш ацетону і гептану в співвідношенні 1:4.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 3-6, де органічним розчинником є суміш метанолу і толуолу в співвідношенні 1:4.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-2 для використання як лікарського засобу.
10. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-2.

11. Спосіб лікування хвороби Альцгеймера як допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою, який включає введення ефективної добової дози сполуки за будь-яким з пп. 1-2 пацієнтові, що потребує такого лікування.
12. Спосіб за п. 11, де ефективна добова доза вказаної сполуки, що вводиться пацієнтові, становить від приблизно 30 мг до приблизно 60 мг.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-2 для використання в лікуванні хвороби Альцгеймера як допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою.
14. Сполука за п. 13, де доза вказаної сполуки становить від приблизно 30 мг до приблизно 60 мг.
15. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-2 у виробництві лікарського засобу для лікування хвороби Альцгеймера як допоміжної терапії при лікуванні ацетилхолінестеразою.
16. Застосування за п. 15, де доза вказаної сполуки становить від приблизно 30 мг до приблизно 60 мг.
17. Спосіб за будь-яким з пп. 3-6, де суспензію готують в температурному інтервалі 45-55 °С.
18. Фармацевтична композиція, приготована з поліморфної форми III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, де поліморфна форма III N-[2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил]-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що показує піки при наступних кутах 2θ: 4,63°, 6,94°, 13,89°, 17,26°, 18,95°, 19,97°, 22,53° і 23,65°.

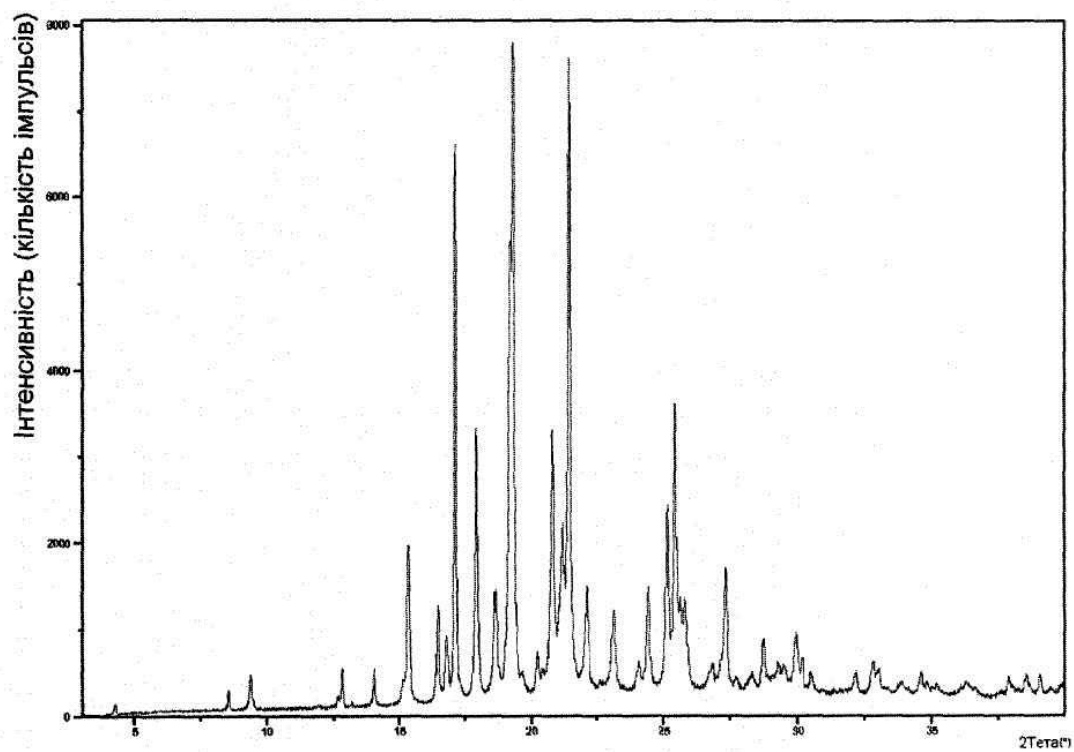
Фігура 1



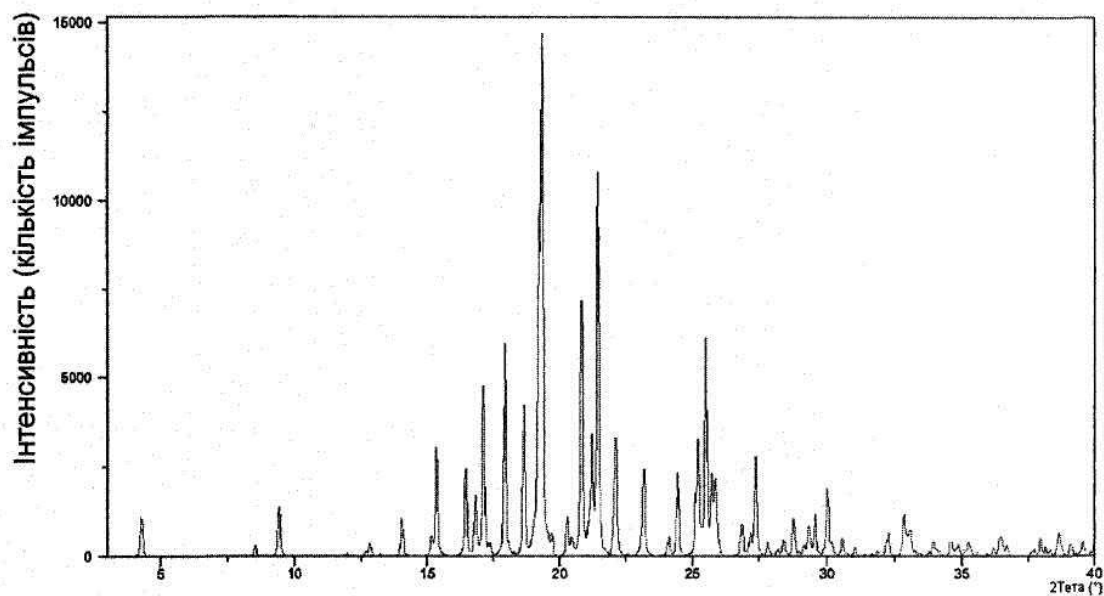
Фігура 2



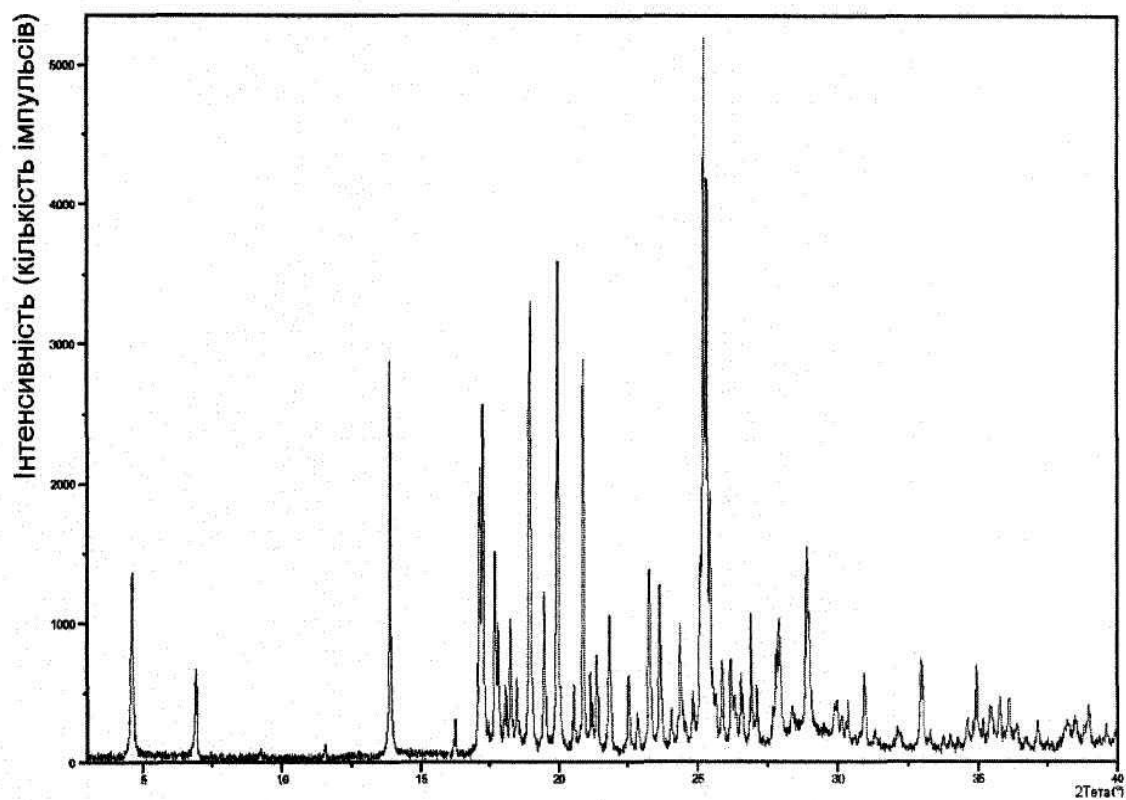
Фігура 3



Фігура 4

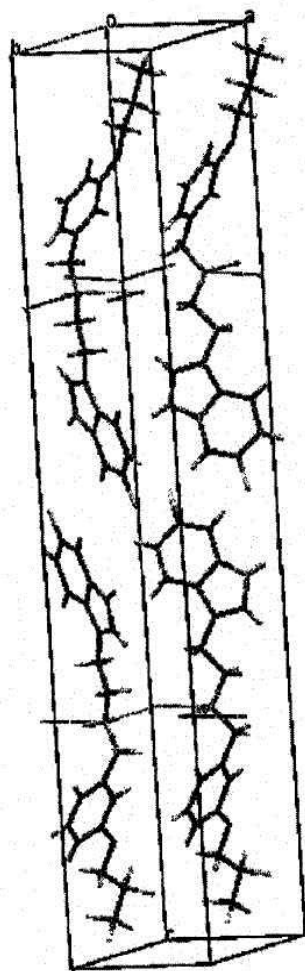


Фігура 5

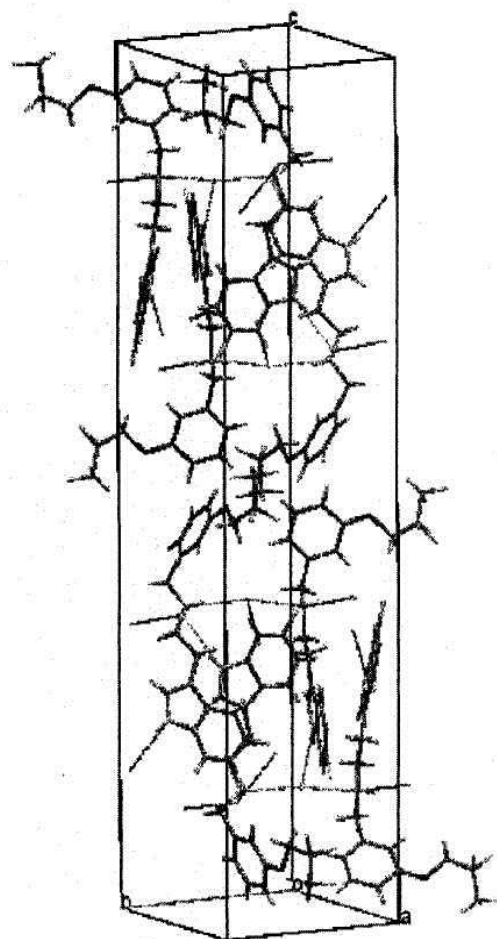


Фігура 6

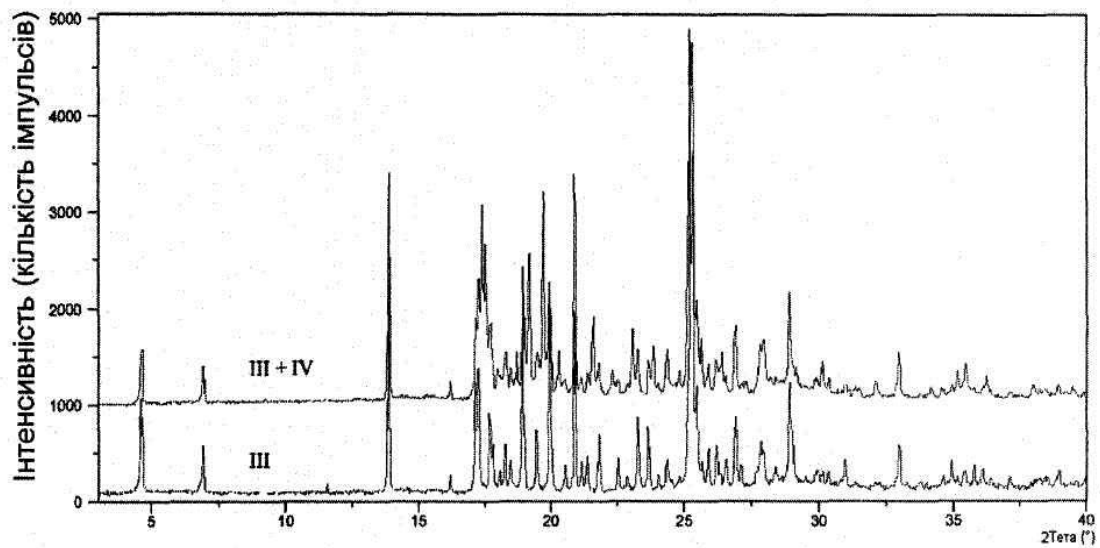
I Поліморфна форма:



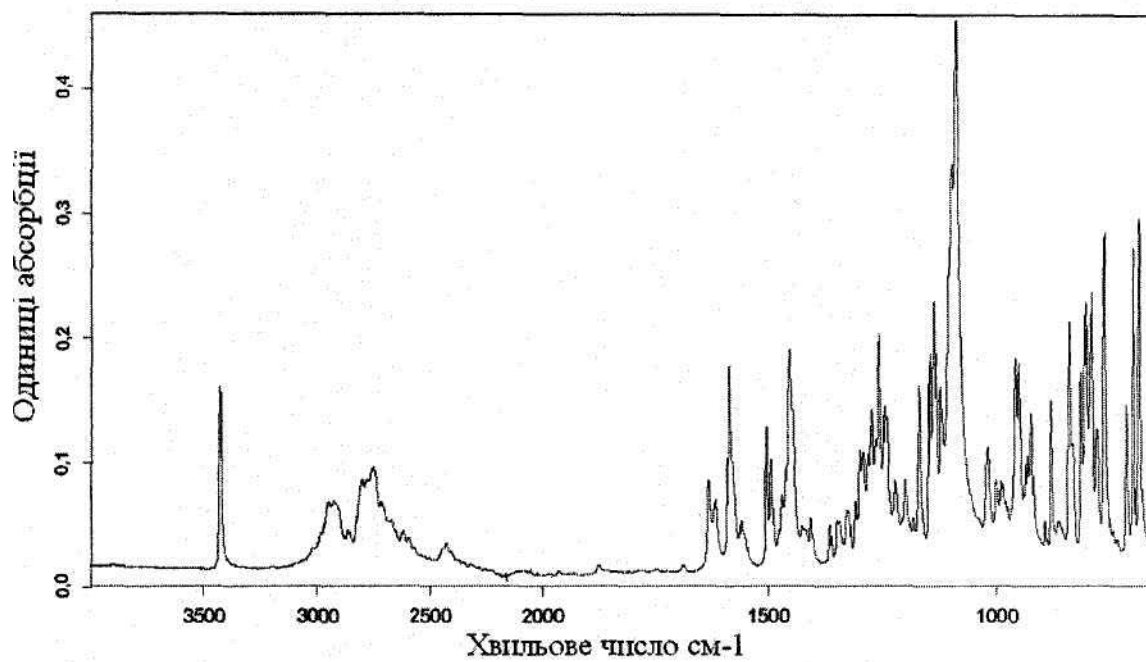
II Поліморфна форма:



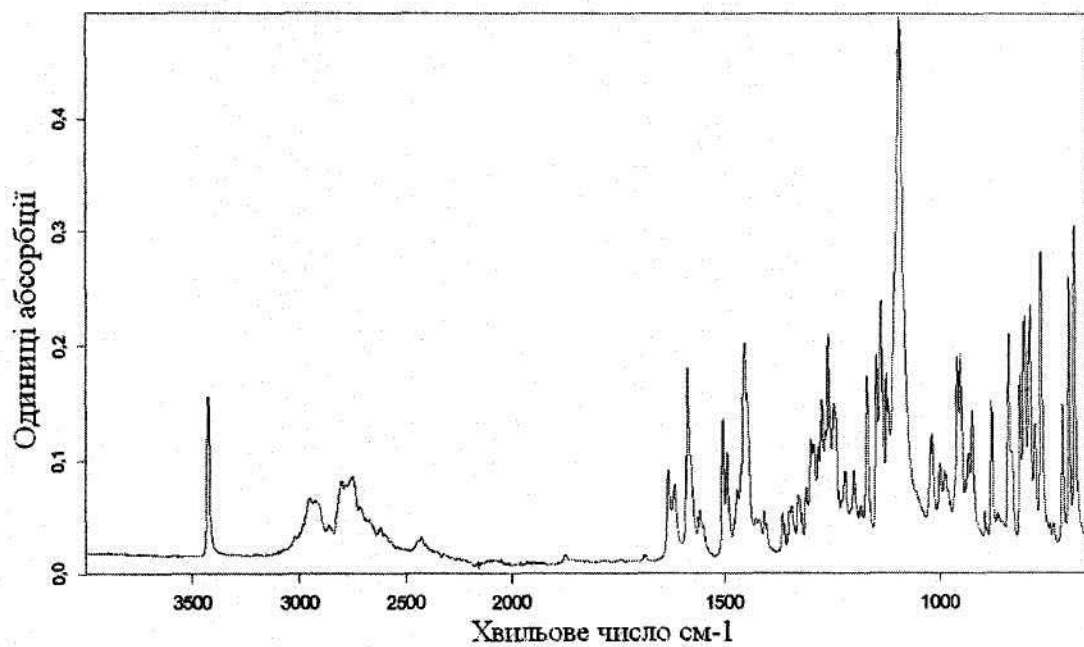
Фігура 7



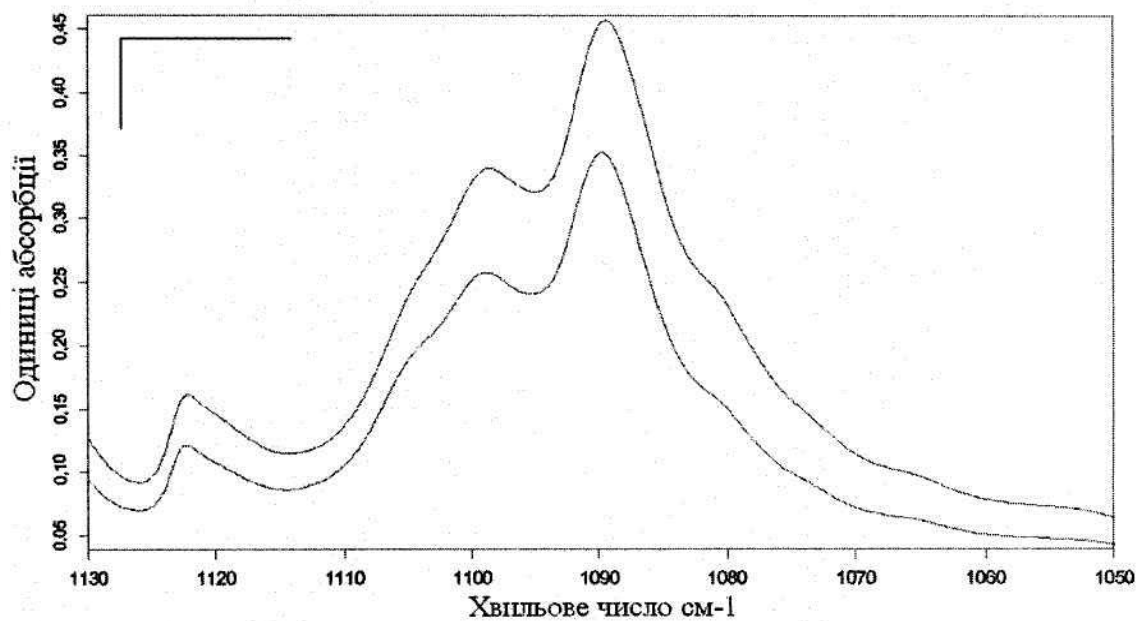
Фігура 8



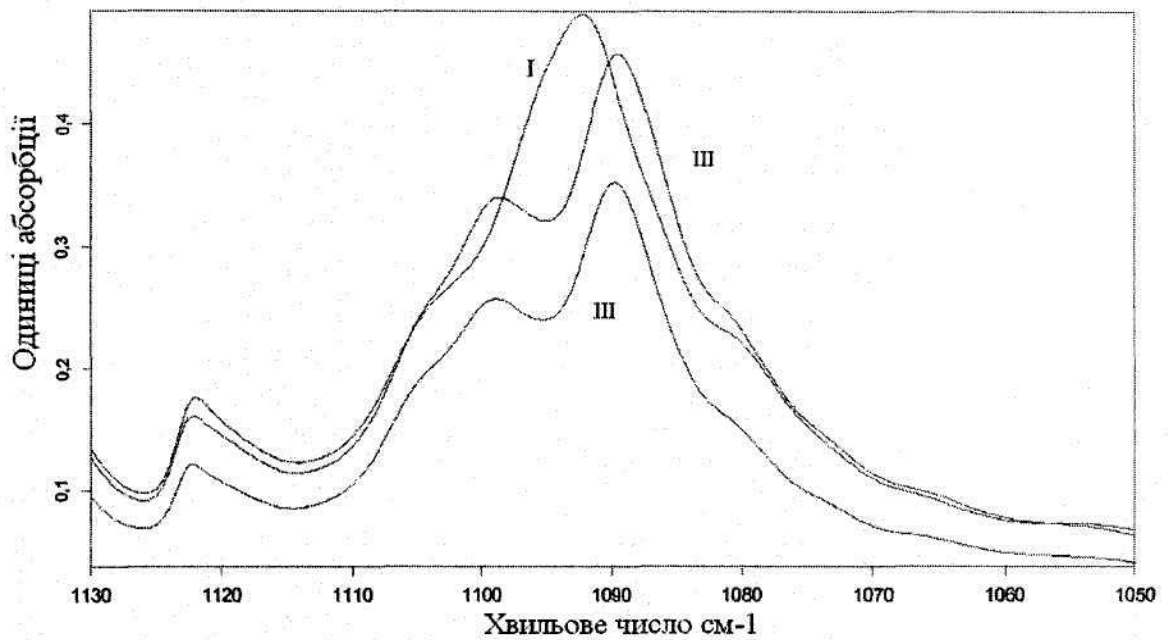
Фігура 9



Фігура 10



Фігура 11



Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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