

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201890963 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2018.09.28

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2016.10.26

---

(54) СОЛИ ПАЛБОЦИКЛИБА

---

(31) P1500506

(32) 2015.10.28

(33) HU

(86) PCT/HU2016/050050

(87) WO 2017/072543 2017.05.04

(71) Заявитель:  
ЭГИШ ДЬЁДСЕРДЬЯР ЗРТ. (HU)

(72) Изобретатель:  
Лукач Дьюла, Марваньош Эде Ласло,  
Берец Габор, Хедер Янош Левенте,  
Милен Матьяш, Переги Балаж, Гудор  
Роберт, Вольк Балаж, Тотне Лауриц  
Мариа (HU)

(74) Представитель:  
Харин А.В., Котов И.О., Буре Н.Н.,  
Стойко Г.В. (RU)

(57) Предмет данного изобретения относится к разным новым солям палбоциклиба, кроме того, к их гидратным и сольватным формам, таким как бромоводородная соль палбоциклиба (1:1), дигидратная соль бромоводорода палбоциклиба (1:2), форма E гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1), дигидратная соль сульфата палбоциклиба (2:1), камзилатная соль палбоциклиба (1:1), напзилатная соль палбоциклиба (1:1), дигидратная соль напзилата палбоциклиба (1:2), тозилатная соль палбоциклиба (1:1), моногидратная соль цитрата палбоциклиба (1:1), форма I малеатной соли палбоциклиба (1:1), форма II малеатной соли палбоциклиба (1:1) и оксалатная соль палбоциклиба (1:1). Предмет данного изобретения также относится к получению указанных выше солей палбоциклиба, лекарственных препаратов, содержащих эти соли, и применению в медицине указанных выше форм.

A1

201890963

201890963

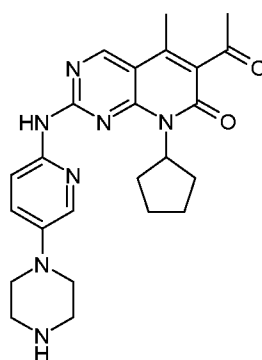
A1

## СОЛИ ПАЛБОЦИКЛИБА

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к различным новым солям палбоциклиба, к их безводным формам, их гидратам и сольватам, к их получению и к лекарственным препаратам, содержащим данные формы, а также к медицинскому применению вышеуказанных форм.

Структурная формула 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-{[5-(1-пиперазинил)-2-пиридинил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она, международное непатентованное название: палбоциклиб (1) [CAS: 571190-30-2], выглядит следующим образом:



(1)

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Известно, что палбоциклиб селективно блокирует два важных клеточных фермента регуляции клеточного цикла, ответственных за рост и пролиферацию опухолевых клеток, циклинзависимые киназы типа 4 и 6 (CDK4 и CDK6).

Палбоциклиб предлагает возможность прогрессивной терапии для пациентов с раком молочной железы на поздней стадии. Терапия на основе палбоциклиба, дополненная летрозолом, значительно улучшает выживаемость без прогрессирования пациентов с раком молочной железы ER<sup>+</sup>/HER<sup>-</sup>, считающихся подходящим для такого лечения, в отличие от монотерапии на основе летрозола.

В международной патентной заявке номер WO 2003/062236 описан палбоциклиб формулы (1) и его хлористоводородная соль. Стехиометрия хлористоводородной соли (пример 36), описанная в данной заявке, следующая: палбоциклиб × 2,4 H<sub>2</sub>O × 1,85 HCl.

В международной патентной заявке номер WO 2005/005426 указано, что вследствие более низкой растворимости основания (9 мкг/мл) необходимо получать соли. В заявке представлены Форма А изетионата палбоциклиба, Форма В изетионата и Формы D изетионата. Также в заявке описаны Форма А, Форма В, Форма С и Форма D

мономезилата палбоциклиба, моногидрохлорид, дигидрохлорид и форма тозилатной соли. На основании указанного в данной заявке, дигидрохлоридная соль палбоциклиба демонстрирует приемлемую растворимость в воде, но также она способна к абсорбции большого количества воды (больше 2 мас. %) даже при низкой относительной влажности (10 % RH (относительная влажность)), вследствие этого она не подходит для разработки фармацевтических препаратов. Кроме того, на основании указанного, представленная форма моногидрохлоридной соли палбоциклиба также не подходит для разработки лекарственных средств, так как при относительной влажности выше 80 % она способна абсорбировать больше чем 2 % воды, кроме того существуют проблемы при получении данной соли на этапе её производства в промышленных масштабах.

В международной патентной заявке номер WO 2014/128588 описана Форма А и Форма В кристаллических оснований палбоциклиба. Заявка описывает Форму А как форму, полученную с лучшими физико-химическими свойствами, размер ее зерен характеризуется параметрами  $D_{10}$ : 5-10 мкм,  $D_{50}$ : 10-45 мкм,  $D_{90}$ : 30-125 мкм, по сравнению с основанием, полученным в основном патенте.

### ЦЕЛЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В фармацевтической промышленности существует постоянная потребность в воспроизводимом получении чистых и морфологически однородных активных веществ. Это является основным условием одновременного удовлетворения требований в отношении фармацевтического состава, обеспечения качества, а также требований регистрационного органа. Хорошо известно, что для разных солей и полиморфов существуют различия в важных свойствах, таких как растворимость, химическая стабильность, стабильность полиморфов, скорость растворения, биодоступность, способность к фильтрации, способность к высыханию и образованию таблеток. Кроме того, с точки зрения рентабельности производства крайне важным является получение продукта способом, который также может быть реализован в промышленном масштабе, который легко воспроизводится и приводит к получению морфологически однородной соли, не содержащей примесей.

В водной среде основание палбоциклиба имеет низкую растворимость, которая ограничивает его биодоступность. Низкая растворимость также ограничивает способ введения данного соединения и его формирования в виде твердого лекарственного средства.

Таким образом, существует потребность в получении новых солей основания палбоциклиба формулы (1), которые обладают предпочтительными свойствами, по

сравнению с основанием и солями, полученными на сегодняшний день. Таким образом, цель разработки данного изобретения заключалась в получении высокочистых новых солей палбоциклиба с однородной морфологией, стабильность и физико-химические свойства которых более предпочтительны, чем свойства основания и уже известных солей, которые обладают химической стабильностью, являющейся по меньшей мере такой же хорошей, как и у основания палбоциклиба или известных солей, и, кроме того, которые могут быть получены воспроизводимо и в промышленных масштабах.

Указанную выше цель реализовывали путем получения новых солей и новых полиморфов палбоциклиба согласно данному изобретению, более конкретно путем получения солей палбоциклиба, образованных бромоводородом, соляной кислотой, серной кислотой, камфорсульфоновой кислотой, 2-нафталинсульфоновой кислотой, 4-толуолсульфоновой кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой и щавелевой кислотой.

Общая идея, лежащая в основе изобретения, заключается в получении новых солей палбоциклиба, обладающих лучшей растворимостью в водной среде, чем основание палбоциклиба, и предпочтительной стабильностью и физико-химическими свойствами, по сравнению с солями палбоциклиба, охарактеризованными в более ранних патентных заявках, и основаниями палбоциклиба.

Было неожиданно столкнуться с тем, что новые соли палбоциклиба, представляющие собой предмет изобретения, обладают лучшей растворимостью в определенных условиях, по сравнению с данными растворимости основания, описанными в литературе. Описание испытания растворимости представлено в данном изобретении после представления морфологических данных.

Среди солей палбоциклиба согласно изобретению Форма Е гидрохлорида палбоциклиба согласно изобретению и форма тозилатной соли палбоциклиба, как оказалось, являются особенно предпочтительными, так как данные формы, с одной стороны, являются более стабильными, чем стандартные формы палбоциклиба, то есть в них образуется меньше примесей во время хранения, например, и, с другой стороны, они обладают значительно лучшей растворимостью в слегка кислой (значение pH равно 4,5) среде. Кроме того, данные формы солей обладают неожиданно низкой гигроскопичностью.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: порошковая рентгеновская дифрактограмма бромоводородной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 2: изотермы сорбции воды при 25 °С бромоводородной соли палбоциклиба (1:1).

Фиг. 3: порошковая рентгеновская дифрактограмма дигидратной соли бромоводорода палбоциклиба (1:2)

Фиг. 4: изотермы сорбции воды при 25 °С дигидратной соли бромоводорода палбоциклиба (1:2).

Фиг. 5: порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы E гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 6: изотермы сорбции воды при 25 °С Формы E гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 7: порошковая рентгеновская дифрактограмма дигидратной соли сульфата палбоциклиба (2:1)

Фиг. 8: изотермы сорбции воды при 25 °С дигидратной соли сульфата палбоциклиба (2:1).

Фиг. 9: порошковая рентгеновская дифрактограмма камзилатной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 10: изотермы сорбции воды при 25 °С камзилатной соли палбоциклиба (1:1).

Фиг. 11: порошковая рентгеновская дифрактограмма напзилатной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 12: изотермы сорбции воды при 25 °С напзилатной соли палбоциклиба (1:1).

Фиг. 13: порошковая рентгеновская дифрактограмма дигидратной соли напзилата палбоциклиба (1:2)

Фиг. 14: изотермы сорбции воды при 25 °С дигидратной соли напзилата палбоциклиба (1:2).

Фиг. 15: порошковая рентгеновская дифрактограмма тозилатной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 16: изотермы сорбции воды при 25 °С тозилатной соли палбоциклиба (1:1).

Фиг. 17: порошковая рентгеновская дифрактограмма моногидратной соли цитрата палбоциклиба (1:1)

Фиг. 18: изотермы сорбции воды при 25 °С моногидратной соли цитрата палбоциклиба (1:1).

Фиг. 19: порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы I малеатной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 20: изотермы сорбции воды при 25 °С Формы I малеатной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 21: порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы II малеатной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 22: изотермы сорбции воды при 25 °С Формы II малеатной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 23: порошковая рентгеновская дифрактограмма оксалатной соли палбоциклиба (1:1)

Фиг. 24: изотермы сорбции воды при 25 °С оксалатной соли палбоциклиба (1:1)

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предмет изобретения относится к нормальным или кислым солям палбоциклиба, а также к гидратным и сольватным формам данных соединений. Предметом изобретения более конкретно является:

- бромоводородная соль палбоциклиба (1:1),
- дигидратная соль бромоводорода палбоциклиба (1:2),
- Форма E гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1),
- дигидратная соль сульфата палбоциклиба (2:1),
- камзилатная саоль палбоциклиба (1:1),
- напзилатная соль палбоциклиба (1:1),
- дигидратная соль напзилата палбоциклиба (1:2),
- тозилатная соль палбоциклиба (1:1),
- моногидратная соль цитрата палбоциклиба (1:1),
- Форма I малеатной соли палбоциклиба (1:1),
- Форма II малеатной соли палбоциклиба (1:1),
- оксалатная соль палбоциклиба (1:1).

Условия ЯМР измерений:

Спектры ЯМР (ядерный магнитный резонанс) новых солей согласно данному изобретению записывали с использованием следующих устройств:

- VARIAN INOVA 500 (500 МГц)
- BRUKER AVANCE III 400 (400 МГц)

ЯМР измерения новых солей проводили во всех случаях в фазе раствора, в качестве растворителя использовали дейтерированный диметилсульфоксид (ДМСО-d<sub>6</sub>).

Анализ динамической сорбции паров (DVS):

Прибор:	анализатор динамической сорбции паров SMS DVS Advantage DVSA1-STD	
Атмосфера:	азот	
Общий газовый поток:	200 мл/мин	
Растворитель:	вода	
Температура:	25 °C	
Регуляция:	Открытый контур	
<hr/>		
	Размер шага:	5 % RH
	Критерий стабильности:	0,002 %/мин
	Окно:	5 мин
	Минимальное время стабильности:	30 мин
Секции:	DMDT	Максимальное время секции:
		360 мин
		Частота сохранения данных:
		1 мин
<hr/>		
Диапазоны измерения:	Диапазон 1:	фактический % RH → 95 % RH
	Диапазон 2:	95 % RH → 0 % RH
	Диапазон 3:	0 % RH → фактический % RH

Условия измерения порошковой рентгеновской дифракции:

В случае всех веществ, описанных в данном документе, данные порошковой рентгеновской дифракции, записанные для новых солей согласно изобретению, получали в следующих условиях измерения:

Прибор: Порошковый рентгеновский дифрактометр PANalytical Empyrean  
 Режим измерения: Пропускание

#### Рентгеновская трубка

Тип: Длинная острофокусная трубка высокого разрешения Empyrean  
 Анод: Cu  
 Длина волны:  $K\alpha$  (1,541874 Å)  
 Фокусировка: линейный фокус

Боковое оптическое устройство источника излучения

Щель расходимости:	Щель фиксированного размера $1/2^\circ$
Зеркало:	Эллиптическое фокусирующее зеркало
Щель Соллера:	0,04 рад
Щель с уменьшением дисперсии:	Щель фиксированного размера $1/2^\circ$

Боковое оптическое устройство детектора

Щель с ингибированием дисперсии:	Программируемая щель, в фиксированном режиме: $1/2^\circ$
Щель Соллера:	0,04 рад

Предметный столик

Тип:	Вращающийся столик по типу «отражение-пропускание»
Скорость вращения образца:	1 об/с
Нож для получения образца:	С использованием блокирования пропускания излучения

Детектор

Тип:	Площадной детектор PIXcel 3D $1 \times 1$
Режим детектирования:	Режим линейного сканирования с детектора (1D)
Активная длина:	3,3473°

Получение образца:	Неизмельченные образцы помещали между листами Майлара
--------------------	---

Установки измерения

Температура:	комнатная температура
Ускоряющее напряжение:	45 кВ
Анодный ток накала:	40 мА
Сканирование:	непрерывное гонио-сканирование ( $\theta/\theta$ )
Диапазон измерения:	2,0000 – 34,9964° $2\theta$
Промежуток между стадиями:	0,0131° $2\theta$
Длительность стадии:	109,650 с
Количество циклов измерения:	1
Время измерения:	примерно 20 мин



Более конкретно, предметом изобретения является кристаллическая форма бромоводородной соли палбоциклиба, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\theta$ ): 7,46; 9,52; 11,39; 19,09; 21,82. Более конкретно, ее можно охарактеризовать следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\theta$ ): 7,46; 9,52; 11,39; 14,71; 16,41; 19,09; 20,67; 21,82; 23,44; 25,02. Еще более конкретно, ее можно охарактеризовать следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\theta$ ): 4,89; 7,46; 8,28; 9,52; 9,79; 11,39; 13,20; 14,71; 16,41; 16,85; 17,49; 18,04; 19,09; 20,29; 20,67; 21,82; 22,26; 22,86; 23,15; 23,44; 23,73; 24,36; 24,62; 25,02; 25,39; 25,73; 26,55; 26,86; 28,83; 29,69; 30,31; 30,58; 31,22; 32,25; 32,65; 33,19; 33,68; 34,34. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 1, и сигналы с интенсивностью 1 % или более высокой интенсивностью обобщены в следующей таблице 1.

Таблица 1: Данные порошковой рентгеновской дифракции формы бромоводородной соли палбоциклиба (1:1) (относительные интенсивности больше или равные 1 %)

Пик	$2\theta$ ( $^\circ$ )	d ( $\text{Å}$ )	Относительная интенсивность (%)
1	4,89	18,04	1
2	7,46	11,85	8
3	8,28	10,68	2
4	9,52	9,28	12
5	9,79	9,03	2
6	11,39	7,76	30
7	13,20	6,70	3
8	14,71	6,02	16
9	16,41	5,40	25
10	16,85	5,26	5
11	17,49	5,07	4
12	18,04	4,91	10
13	19,09	4,65	58
14	20,29	4,37	3
15	20,67	4,29	19
16	21,82	4,07	100

17	22,26	3,99	9
18	22,86	3,89	2
19	23,15	3,84	10
20	23,44	3,79	18
21	23,73	3,75	1
22	24,36	3,65	4
23	24,62	3,61	7
24	25,02	3,56	19
25	25,39	3,50	9
26	25,73	3,46	4
27	26,55	3,36	20
28	26,86	3,32	9
29	28,83	3,09	6
30	29,69	3,01	1
31	30,31	2,95	5
32	30,58	2,92	12
33	31,22	2,86	5
34	32,25	2,77	5
35	32,65	2,74	6
36	33,19	2,70	2
37	33,68	2,66	3
38	34,34	2,61	6

Изотермы сорбции воды бромоводородной соли палбоциклиба (1:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 2. Явно видно, что эта соль преимущественно не демонстрирует значимой гигроскопичности.

Предметом изобретения более конкретно также является кристаллическая дигидратная форма бромоводородной соли палбоциклиба (1:2), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 3,16; 6,31; 9,22; 9,48; 27,30. Более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 3,16; 6,31; 9,22; 9,48; 15,85; 19,18; 21,61; 22,44; 26,39; 27,30. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 3,16; 6,31; 8,08; 9,22; 9,48; 12,63; 12,88; 13,62; 14,00; 15,85; 16,17; 19,18; 19,64; 19,96;

20,24; 20,93; 21,61; 22,44; 23,22; 23,76; 24,12; 24,90; 25,13; 25,39; 25,93; 26,39; 26,93; 27,30; 28,23; 28,47; 29,66; 30,46; 31,44; 31,98; 32,21; 32,74; 33,56. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 3, и сигналы с интенсивностью выше, чем 4 % обобщены в следующей таблице 2:

Таблица 2: Данные порошковой рентгеновской дифракции дигидратной формы бромоводородной соли палбоциклиба (1:2) (относительные интенсивности больше или равные 4 %)

пик	$2\theta$ (°)	$d$ (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	3,16	27,95	100
2	6,31	13,99	35
3	8,08	10,93	5
4	9,22	9,58	78
5	9,48	9,32	20
6	12,63	7,00	9
7	12,88	6,87	6
8	13,62	6,50	11
9	14,00	6,32	11
10	15,85	5,59	22
11	16,17	5,48	13
12	19,18	4,62	29
13	19,64	4,52	18
14	19,96	4,44	23
15	20,24	4,38	28
16	20,93	4,24	10
17	21,61	4,11	38
18	22,44	3,96	61
19	23,22	3,83	30
20	23,76	3,74	12
21	24,12	3,69	19
22	24,90	3,57	13
23	25,13	3,54	33
24	25,39	3,50	39

25	25,93	3,43	11
26	26,39	3,37	54
27	26,93	3,31	7
28	27,30	3,26	72
29	28,23	3,16	16
30	28,47	3,13	13
31	29,66	3,01	7
32	30,46	2,93	10
33	31,44	2,84	5
34	31,98	2,80	8
35	32,21	2,78	6
36	32,74	2,73	10
37	33,56	2,67	18

Изотермы сорбции воды дигидратной соли бромоводорода палбоциклиба (1:2) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 4. Явно видно, что вещество демонстрирует значимую гигроскопичность.

Предметом изобретения более конкретно также является кристаллическая Форма Е гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,94; 9,88; 11,47; 19,01; 22,16. Более конкретно, эта соль может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,94; 9,47; 9,88; 11,47; 14,83; 16,31; 17,19; 19,01; 20,88; 22,16. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,94; 7,41; 8,31; 9,47; 9,88; 11,47; 13,19; 14,83; 15,65; 16,31; 17,19; 17,54; 18,26; 19,01; 19,23; 19,84; 20,18; 20,88; 22,16; 23,13; 23,58; 24,38; 24,81; 25,52; 25,87; 26,79; 27,32; 28,57; 29,07; 29,57; 30,08; 30,58; 30,97; 31,57; 32,18; 32,93; 33,75. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 5, и сигналы с интенсивностью 1 % или выше обобщены в следующей таблице 3:

Таблица 3: Данные порошковой рентгеновской дифракции Формы Е гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1) (относительные интенсивности больше или равные 1 %)

Пик	$2\theta$ (°)	d (Å)	Относительная
-----	---------------	-------	---------------

			ИНТЕНСИВНОСТЬ (%)
1	4,94	17,89	10
2	7,41	11,92	4
3	8,31	10,64	3
4	9,47	9,33	7
5	9,88	8,95	14
6	11,47	7,71	24
7	13,19	6,71	5
8	14,83	5,97	14
9	15,65	5,66	1
10	16,31	5,43	13
11	17,19	5,15	13
12	17,54	5,05	2
13	18,26	4,85	3
14	19,01	4,66	36
15	19,23	4,61	9
16	19,84	4,47	3
17	20,18	4,40	1
18	20,88	4,25	18
19	22,16	4,01	100
20	23,13	3,84	5
21	23,58	3,77	8
22	24,38	3,65	4
23	24,81	3,59	3
24	25,52	3,49	11
25	25,87	3,44	12
26	26,79	3,33	13
27	27,32	3,26	7
28	28,57	3,12	3
29	29,07	3,07	1
30	29,57	3,02	1
31	30,08	2,97	1
32	30,58	2,92	1
33	30,97	2,88	8

34	31,57	2,83	1
35	32,18	2,78	2
36	32,93	2,72	1
37	33,75	2,65	2

Изотермы сорбции воды Формы Е гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 6. Явно видно, что вещество преимущественно не демонстрирует значимую гигроскопичность.

Предметом изобретения более конкретно также является кристаллическая дигидратная форма сульфатной соли палбоциклиба (2:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 3,29; 4,85; 6,56; 9,69; 11,09. Более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 3,29; 4,85; 6,56; 9,69; 9,84; 11,09; 11,24; 14,57; 20,61; 24,28. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 3,29; 4,85; 6,56; 9,69; 9,84; 11,09; 11,24; 12,17; 12,42; 13,05; 14,41; 14,57; 15,45; 17,07; 17,48; 18,22; 18,41; 18,62; 18,91; 19,30; 19,89; 20,20; 20,61; 21,22; 22,10; 22,31; 22,69; 22,86; 23,80; 24,28; 24,49; 25,05; 26,69; 27,61; 29,36. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 7, и сигналы с интенсивностью выше, чем 2 % обобщены в следующей таблице 4:

Таблица 4: Данные порошковой рентгеновской дифракции дигидратной формы сульфатной соли палбоциклиба (2:1) (относительные интенсивности больше 2 %)

Пик	$2\theta$ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	3,29	26,87	62
2	4,85	18,21	100
3	6,56	13,46	43
4	9,69	9,12	29
5	9,84	8,98	27
6	11,09	7,97	30
7	11,24	7,87	8
8	12,17	7,27	3
9	12,42	7,12	6

10	13,05	6,78	4
11	14,41	6,14	3
12	14,57	6,08	7
13	15,45	5,73	4
14	17,07	5,19	5
15	17,48	5,07	4
16	18,22	4,86	5
17	18,41	4,81	3
18	18,62	4,76	5
19	18,91	4,69	5
20	19,30	4,60	3
21	19,89	4,46	9
22	20,20	4,39	10
23	20,61	4,31	11
24	21,22	4,18	3
25	22,10	4,02	7
26	22,31	3,98	4
27	22,69	3,92	7
28	22,86	3,89	3
29	23,80	3,74	3
30	24,28	3,66	22
31	24,49	3,63	6
32	25,05	3,55	6
33	26,69	3,34	6
34	27,61	3,23	3
35	29,36	3,04	4

Изотермы сорбции воды дигидратной формы сульфатной соли палбоциклиба (2:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 8. Явно видно, что вещество демонстрирует значимую гигроскопичность.

Более конкретно, предметом изобретения также является форма камзилатной соли палбоциклиба (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 5,19; 8,42; 10,40; 12,58; 14,54. Более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками рентгеновской

порошковой дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\theta$ ): 4,95; 5,19; 8,42; 10,40; 12,58; 14,54; 16,45; 18,54; 18,73; 23,56. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\theta$ ): 4,95; 5,19; 8,42; 10,40; 11,06; 11,29; 12,58; 12,92; 13,39; 14,16; 14,54; 15,52; 16,45; 16,89; 17,74; 18,54; 18,73; 19,29; 19,84; 20,53; 20,87; 21,35; 21,90; 22,33; 22,92; 23,56; 25,69; 29,20. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 9, и сигналы с интенсивностью выше, чем 4 % обобщены в следующей таблице 5:

Таблица 5: Данные порошковой рентгеновской дифракции формы камзилатной соли палбоциклиба (1:1) (относительные интенсивности больше 4 %)

Пик	$2\theta$ ( $^\circ$ )	d ( $\text{Å}$ )	Относительная интенсивность (%)
1	4,95	17,86	26
2	5,19	17,00	100
3	8,42	10,50	44
4	10,40	8,50	22
5	11,06	7,99	6
6	11,29	7,83	7
7	12,58	7,03	76
8	12,92	6,85	15
9	13,39	6,61	7
10	14,16	6,25	5
11	14,54	6,09	55
12	15,52	5,71	13
13	16,45	5,38	32
14	16,89	5,25	16
15	17,74	4,99	23
16	18,54	4,78	38
17	18,73	4,73	32
18	19,29	4,60	6
19	19,84	4,47	10
20	20,53	4,32	29
21	20,87	4,25	20
22	21,35	4,16	15



23	21,90	4,05	7
24	22,33	3,98	23
25	22,92	3,88	13
26	23,56	3,77	52
27	25,69	3,46	35
28	29,20	3,06	6

Изотермы сорбции воды камзилатной соли палбоциклиба (1:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 10. Явно видно, что вещество преимущественно не демонстрирует значимую гигроскопичность.

Более конкретно, предметом изобретения является форма напзилатной соли палбоциклиба (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,41; 8,37; 12,90; 15,65; 25,45. Более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,41; 8,37; 11,76; 12,90; 15,65; 16,52; 16,90; 21,05; 24,79; 25,45. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,41; 7,17; 8,37; 8,83; 10,04; 11,76; 12,90; 13,25; 15,65; 16,16; 16,52; 16,90; 17,38; 17,72; 17,82; 18,29; 19,13; 19,52; 20,15; 20,51; 21,05; 21,63; 22,39; 23,00; 23,80; 24,79; 25,45; 28,54; 29,28; 30,70; 32,12. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 11, и сигналы с интенсивностью выше, чем 1 % обобщены в следующей таблице 6:

Таблица 6: Данные порошковой рентгеновской дифракции формы напзилатной соли палбоциклиба (1:1) (относительные интенсивности больше 1 %)

Пик	$2\theta$ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	4,41	20,00	100
2	7,17	12,31	7
3	8,37	10,56	11
4	8,83	10,01	5
5	10,04	8,81	6
6	11,76	7,52	10
7	12,90	6,86	59
8	13,25	6,68	4

9	15,65	5,66	55
10	16,16	5,48	15
11	16,52	5,36	26
12	16,90	5,24	22
13	17,38	5,10	8
14	17,72	5,00	16
15	17,82	4,97	13
16	18,29	4,85	6
17	19,13	4,64	10
18	19,52	4,54	7
19	20,15	4,40	16
20	20,51	4,33	11
21	21,05	4,22	57
22	21,63	4,11	14
23	22,39	3,97	2
24	23,00	3,86	25
25	23,80	3,74	7
26	24,79	3,59	35
27	25,45	3,50	63
28	28,54	3,13	6
29	29,28	3,05	2
30	30,70	2,91	12
31	32,12	2,78	2

Изотермы сорбции воды формы напзилатной соли палбоциклиба (1:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 12. Явно видно, что вещество преимущественно не демонстрирует значимую гигроскопичность.

Более конкретно, предметом изобретения также является дигидратная форма напзилатной соли палбоциклиба (1:2), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,66; 9,37; 11,25; 17,11; 24,46. Более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,66; 8,06; 9,37; 11,25; 12,10; 12,70; 16,14; 17,11; 19,20; 24,46. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,66; 8,06;

9,37; 9,56; 11,25; 12,10; 12,25; 12,70; 13,16; 13,52; 14,54; 14,77; 16,14; 16,68; 17,11; 17,38; 17,67; 17,91; 18,19; 18,33; 19,20; 19,62; 19,87; 20,03; 20,56; 20,87; 21,40; 21,92; 22,55; 23,04; 24,46; 25,13; 25,71; 26,56; 27,25; 28,13; 28,48; 28,96; 33,20. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 13, и сигналы с интенсивностью выше, чем 4 % обобщены в следующей таблице 7:

Таблица 7: Данные порошковой рентгеновской дифракции дигидратной формы напзилатной соли палбоциклиба (1:2) (относительные интенсивности больше 4 %)

Пик	$2\theta$ (°)	$d$ (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	4,66	18,93	100
2	8,06	10,96	9
3	9,37	9,43	24
4	9,56	9,25	11
5	11,25	7,86	45
6	12,10	7,31	32
7	12,25	7,22	9
8	12,70	6,97	29
9	13,16	6,72	5
10	13,52	6,54	16
11	14,54	6,09	22
12	14,77	5,99	14
13	16,14	5,49	39
14	16,68	5,31	17
15	17,11	5,18	64
16	17,38	5,10	11
17	17,67	5,02	9
18	17,91	4,95	8
19	18,19	4,87	15
20	18,33	4,84	20
21	19,20	4,62	57
22	19,62	4,52	19
23	19,87	4,47	15
24	20,03	4,43	29

25	20,56	4,32	9
26	20,87	4,25	20
27	21,40	4,15	15
28	21,92	4,05	16
29	22,55	3,94	27
30	23,04	3,86	37
31	24,46	3,64	87
32	25,13	3,54	5
33	25,71	3,46	51
34	26,56	3,35	9
35	27,25	3,27	38
36	28,13	3,17	5
37	28,48	3,13	11
38	28,96	3,08	9
39	29,66	3,01	7
40	33,20	2,70	9

Изотермы сорбции воды дигидратной формы напзилатной соли палбоциклиба (1:2) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 14. Явно видно, что вещество демонстрирует значимую гигроскопичность.

Предметом изобретения более конкретно также является соль 4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$ : 5,18; 10,25; 13,45; 16,08; 21,56. Более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$ : 5,18; 9,49; 10,25; 10,76; 13,45; 16,08; 17,97; 19,39; 21,56; 22,33. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$ : 5,18; 8,40; 9,49; 10,25; 10,76; 12,48; 12,80; 13,45; 13,92; 14,37; 14,56; 16,08; 16,86; 17,27; 17,97; 18,39; 19,07; 19,39; 20,59; 21,25; 21,56; 22,03; 22,33; 23,21; 23,57; 24,37; 24,99; 25,55; 25,82; 26,72; 27,10; 28,05; 28,99; 29,35; 29,78; 30,21; 30,71; 31,26; 33,43. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 15, и сигналы с интенсивностью выше, чем 1 % обобщены в следующей таблице 8:

Таблица 8: Данные порошковой рентгеновской дифракции формы соли 4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба (1:1) (относительные интенсивности больше 1 %)

Пик	$2\theta$ (°)	$d$ (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	5,18	17,06	10
2	8,40	10,52	2
3	9,49	9,31	36
4	10,25	8,62	55
5	10,76	8,22	25
6	12,48	7,09	9
7	12,80	6,91	17
8	13,45	6,58	23
9	13,92	6,36	14
10	14,37	6,16	14
11	14,56	6,08	4
12	16,08	5,51	65
13	16,86	5,25	10
14	17,27	5,13	11
15	17,97	4,93	42
16	18,39	4,82	4
17	19,07	4,65	25
18	19,39	4,57	30
19	20,59	4,31	22
20	21,25	4,18	18
21	21,56	4,12	100
22	22,03	4,03	29
23	22,33	3,98	57
24	23,21	3,83	19
25	23,57	3,77	9
26	24,37	3,65	31
27	24,99	3,56	6
28	25,55	3,48	16
29	25,82	3,45	31

30	26,72	3,33	11
31	27,10	3,29	3
32	28,05	3,18	9
33	28,99	3,08	7
34	29,35	3,04	13
35	29,78	3,00	5
36	30,21	2,96	3
37	30,71	2,91	3
38	31,26	2,86	11
39	31,53	2,84	5
40	33,43	2,68	6

Изотермы сорбции воды соли 4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба (1:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 16. Явно видно, что вещество преимущественно не демонстрирует значимую гигроскопичность.

Предметом изобретения более конкретно также является моногидратная соль цитрата палбоциклиба (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,16; 6,72; 8,33; 18,16; 24,40. Более конкретно, эта соль может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,16; 6,72; 8,33; 8,98; 11,47; 13,17; 15,78; 18,16; 21,81; 24,40. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,16; 5,34; 6,72; 7,91; 8,33; 8,98; 9,87; 10,71; 10,91; 11,47; 11,70; 12,14; 12,51; 13,17; 13,46; 14,10; 15,78; 16,40; 16,82; 17,31; 17,63; 18,16; 18,89; 19,25; 19,69; 20,11; 20,38; 20,69; 21,05; 21,81; 22,47; 22,92; 23,88; 24,40; 25,53; 26,50; 26,79; 27,17; 27,55. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 17, и сигналы с интенсивностью выше, чем 2 % обобщены в следующей таблице 9:

Таблица 9: Данные порошковой рентгеновской дифракции формы моногидратной соли цитрата палбоциклиба (1:1) (относительные интенсивности больше 2 %)

Пик	$2\theta$ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	4,16	21,21	52
2	5,34	16,53	8

3	6,72	13,15	59
4	7,91	11,17	9
5	8,33	10,61	31
6	8,98	9,84	46
7	9,87	8,96	3
8	10,71	8,26	19
9	10,91	8,10	19
10	11,47	7,71	25
11	11,70	7,56	12
12	12,14	7,29	5
13	12,51	7,07	13
14	13,17	6,72	27
15	13,46	6,57	10
16	14,10	6,28	9
17	15,78	5,61	31
18	16,40	5,40	12
19	16,82	5,27	15
20	17,31	5,12	24
21	17,63	5,03	12
22	18,16	4,88	100
23	18,89	4,69	14
24	19,25	4,61	13
25	19,69	4,50	8
26	20,11	4,41	14
27	20,38	4,35	26
28	20,69	4,29	31
29	21,05	4,22	18
30	21,81	4,07	41
31	22,47	3,95	5
32	22,92	3,88	12
33	23,88	3,72	19
34	24,40	3,65	93
35	25,53	3,49	28
36	26,50	3,36	8

37	26,79	3,33	6
38	27,17	3,28	3
39	27,55	3,23	16

Изотермы сорбции воды моногидратной соли цитрата палбоциклиба (1:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 18. Явно видно, что вещество демонстрирует значимую гигроскопичность.

Предметом изобретения более конкретно также является малеатная соль палбоциклиба (Форма I) (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$ : 4,12; 8,00; 9,81; 10,10; 19,70. Более конкретно, эта соль может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$ : 4,12; 8,00; 9,81; 10,10; 16,02; 17,46; 19,70; 21,56; 22,48; 23,63. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$ : 4,12; 7,71; 8,00; 8,25; 9,81; 10,10; 10,72; 12,41; 12,76; 13,14; 15,61; 16,02; 16,26; 16,51; 17,18; 17,46; 19,70; 21,56; 22,07; 22,48; 23,63; 24,59; 25,76; 27,61; 28,71; 29,30; 29,79. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 19, и сигналы с интенсивностью выше, чем 3 % обобщены в следующей таблице 10:

Таблица 10: Данные порошковой рентгеновской дифракции формы малеатной соли палбоциклиба (Форма I) (1:1) (относительные интенсивности больше 3 %)

Пик	$2\theta$ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	4,12	21,45	57
2	7,71	11,45	10
3	8,00	11,04	17
4	8,25	10,71	9
5	9,81	9,01	33
6	10,10	8,75	33
7	10,72	8,24	10
8	12,41	7,13	10
9	12,76	6,93	7
10	13,14	6,73	11
11	15,61	5,67	17



12	16,02	5,53	30
13	16,26	5,45	13
14	16,51	5,36	12
15	17,18	5,16	21
16	17,46	5,07	29
17	19,70	4,50	100
18	21,56	4,12	32
19	22,07	4,02	20
20	22,48	3,95	66
21	23,63	3,76	44
22	24,59	3,62	8
23	25,76	3,46	22
24	27,61	3,23	5
25	28,71	3,11	6
26	29,30	3,05	4
27	29,79	3,00	6

Изотермы сорбции воды малеатной соли палбоциклиба (Форма I) (1:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 20. Явно видно, что вещество преимущественно не демонстрирует значимую гигроскопичность.

Предметом изобретения более конкретно также является форма малеатной соли палбоциклиба (Форма II) (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$ : 5,63; 7,00; 9,49; 11,27; 20,42. Более конкретно, эта соль может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$ : 5,63; 7,00; 9,49; 11,27; 14,71; 16,55; 17,60; 20,42; 21,10; 22,46. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$ : 5,63; 7,00; 8,28; 8,82; 9,49; 10,68; 11,27; 14,03; 14,71; 15,01; 16,15; 16,55; 16,93; 17,60; 18,03; 18,83; 19,34; 20,42; 21,10; 21,46; 22,46; 22,92; 23,27; 23,95; 24,23; 24,88; 25,79; 26,23; 26,47; 26,69; 27,07; 27,64; 28,26; 28,69; 29,67; 30,50; 31,08; 32,88; 34,74. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 21, и сигналы с интенсивностью выше, чем 1 % обобщены в следующей таблице 11:

Таблица 11: Данные порошковой рентгеновской дифракции формы малеатной соли палбоциклиба (Форма II) (1:1) (относительные интенсивности больше 1 %)

Пик	2 $\theta$ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	5,63	15,69	11
2	7,00	12,62	16
3	8,28	10,68	6
4	8,82	10,02	5
5	9,49	9,31	40
6	10,68	8,28	3
7	11,27	7,85	40
8	14,03	6,31	4
9	14,71	6,02	19
10	15,01	5,90	2
11	16,15	5,48	9
12	16,55	5,35	19
13	16,93	5,23	6
14	17,60	5,03	31
15	18,03	4,92	10
16	18,83	4,71	9
17	19,34	4,59	18
18	20,42	4,35	100
19	21,10	4,21	21
20	21,46	4,14	6
21	22,46	3,95	32
22	22,92	3,88	9
23	23,27	3,82	4
24	23,95	3,71	4
25	24,23	3,67	14
26	24,88	3,58	9
27	25,79	3,45	4
28	26,23	3,39	5
29	26,47	3,36	10
30	26,69	3,34	6

31	27,07	3,29	3
32	27,64	3,23	4
33	28,26	3,16	3
34	28,69	3,11	4
35	29,67	3,01	4
36	30,50	2,93	2
37	31,08	2,88	3
38	32,88	2,72	5
39	33,43	2,68	5
40	34,74	2,58	5

Изотермы сорбции воды малеатной соли палбоциклиба (Форма II) (1:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 22. Явно видно, что вещество преимущественно не демонстрирует значимую гигроскопичность.

Предметом изобретения более конкретно также является форма оксалатной соли палбоциклиба (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 7,88; 11,75; 13,53; 16,59; 22,00. Более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 7,88; 8,79; 11,75; 13,53; 16,59; 17,48; 18,91; 20,34; 21,41; 22,00. Еще более конкретно, она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции:  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,49; 7,88; 8,79; 9,00; 11,75; 13,53; 15,30; 15,78; 15,94; 16,59; 17,04; 17,48; 18,27; 18,91; 19,43; 20,34; 20,85; 21,04; 21,41; 22,00; 22,83; 23,81; 24,09; 24,84; 25,48; 26,32; 27,02; 27,46; 27,76; 28,17; 29,33; 29,97; 30,64; 31,13; 31,91; 32,36; 32,64; 33,21; 34,22. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на Фиг. 23, и сигналы с интенсивностью выше, чем 1 % обобщены в следующей таблице 12:

Таблица 12: Данные порошковой рентгеновской дифракции формы оксалатной соли палбоциклиба (1:1) (относительные интенсивности больше 1 %)

Пик	$2\theta$ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность (%)
1	4,49	19,65	3
2	7,88	11,22	16
3	8,79	10,05	16

4	9,00	9,82	2
5	11,75	7,52	46
6	13,53	6,54	14
7	15,30	5,79	3
8	15,78	5,61	8
9	15,94	5,56	7
10	16,59	5,34	50
11	17,04	5,20	4
12	17,48	5,07	29
13	18,27	4,85	16
14	18,91	4,69	49
15	19,43	4,57	27
16	20,34	4,36	42
17	20,85	4,26	9
18	21,04	4,22	21
19	21,41	4,15	80
20	22,00	4,04	100
21	22,83	3,89	39
22	23,81	3,73	10
23	24,09	3,69	7
24	24,84	3,58	9
25	25,48	3,49	12
26	26,32	3,38	5
27	27,02	3,30	25
28	27,46	3,25	9
29	27,76	3,21	5
30	28,17	3,17	7
31	29,33	3,04	7
32	29,97	2,98	3
33	30,64	2,92	3
34	31,13	2,87	4
35	31,91	2,80	4
36	32,36	2,76	5
37	32,64	2,74	9

38	33,21	2,70	8
39	34,22	2,62	10

Изотермы сорбции воды оксалатной соли палбоциклиба (1:1) согласно изобретению, записанные при 25 °С, представлены на Фиг. 24. Явно видно, что вещество не демонстрирует значимую гигроскопичность.

Другой предмет изобретения относится к способу получения солей палбоциклиба, характеризующемуся тем, что аморфная или кристаллическая, безводная, гидратная или сольватная форма палбоциклиба формулы (1) взаимодействует с желаемой органической или неорганической кислотой в подходящем органическом растворителе, затем образующуюся соль выделяют.

Соли и полиморфы соли согласно изобретению могут, с одной стороны, быть получены посредством растворения свободного основания палбоциклиба (1) в органическом растворителе и его взаимодействия с желаемой кислотой при соответствующей температуре, кристаллизованную соль выделяют и промывают при необходимости органическим растворителем, затем сушат при соответствующей температуре.

Соли и полиморфы солей согласно изобретению могут быть также получены в результате взаимодействия подходящей соли палбоциклиба с основанием в надлежащих условиях, кристаллизованную соль выделяют, промывают органическим растворителем при необходимости, затем сушат при соответствующей температуре.

Соли и полиморфы солей согласно изобретению могут быть также получены посредством сушки подходящей соли палбоциклиба в соответствующих условиях, во время которой в продукте происходит морфологическая трансформация твердой фазы, и получают вещество с кристаллической структурой, отличной от структуры оригинала.

Гидратная форма солей согласно изобретению может, во-первых, также быть получена посредством сушки подходящей соли палбоциклиба, затем оставлением соли на воздухе, это, таким образом, позволяет продукту абсорбировать воду из окружающей среды вплоть до достижения стехиометрического количества.

С другой стороны, гидрат солей согласно изобретению может быть также получен посредством проведения процесса солеобразования в смеси растворителя, смешивающегося с водой, и воды, кристаллизующийся гидрат соли затем выделяют.

Для выделения данной соли можно использовать любой способ, используемый в фармацевтической промышленности, который служит для разделения твердой и жидкой фазы, например, ее можно отфильтровать в условиях атмосферного давления с

использованием вакуумного фильтрования или даже под давлением, или также можно использовать даже центрифугирование.

Для солеобразования согласно изобретению можно использовать неорганические или органические кислоты, которые могут представлять собой следующие кислоты: бромоводород, соляная кислота, серная кислота, камфорсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота и щавелевая кислота.

Реакцию можно проводить в органических растворителях, таких как алифатические спирты с 1-6 атомами углерода, в неразветвленных или циклических простых эфирах с 1-5 атомами углерода, в сложных эфирах с 1-6 атомами углерода, в ассиметричных и симметричных кетонах с открытой цепью и в диполярных апротонных растворителях, в аддитивных смесях перечисленных растворителей, а также смесях перечисленных растворителей, содержащих воду.

Простые эфиры с 1-4 атомами углерода, сложные эфиры или спирты, кетоны с открытой цепью, или диполярные апротонные растворители можно предпочтительно использовать в качестве органического растворителя для проведения данной реакции, особенно предпочтительные растворители включают тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, этилацетат, ацетонитрил, ацетон, метиловый спирт, этиловый спирт, 2-пропанол, метилэтилкетон или их смеси, а также смеси перечисленных растворителей, содержащие воду.

Соединение формулы (1) имеет больше чем один центр основания, вследствие этого соли палбоциклиба, описанные в настоящем изобретении, могут быть образованы с разной стехиометрией. Под «моносолями» подразумевается, что соотношение соединения (1) и кислотного компонента составляет 1:1, под «дисолями» подразумевается, что соотношение соединения (1) и кислотного компонента составляет 1:2.

Количество кислоты, используемое для солеобразования, рассчитанное относительно количества палбоциклиба (1), составляет предпочтительно 0,3-3,0 моль-эквивалента, более предпочтительно 0,5-2,5 моль-эквивалента.

Предпочтительный способ подразумевает, что применяют раствор органической кислоты, и реакцию солеобразования проводят при температуре от 0 °C до температуры кипения растворителя, или при температуре кипения растворителя.

Особенно предпочтительный способ подразумевает, что спиртовая суспензия или раствор палбоциклиба (1) и кислотный раствор в количестве 0,3-3,0 моль-эквивалента взаимодействуют при температуре, близкой к температуре кипения растворителя.

Продукт, получаемый из реакционной смеси, предпочтительно получают посредством фильтрации.

Предпочтительный способ подразумевает, что кислоту используют в твердом, кристаллическом состоянии, и реакцию проводят при температуре от 0 °C до температуры кипения растворителя или при температуре кипения растворителя.

Особенно предпочтительный способ подразумевает, что спиртовая суспензия или раствор палбоциклиба (1) и твердая органическая кислота в количестве 0,3-3,0 моль-эквивалента взаимодействуют при температуре, близкой к температуре кипения растворителя. Продукт, получаемый из реакционной смеси, предпочтительно получают посредством фильтрации.

Новые соли палбоциклиба (1) согласно настоящему изобретению могут, с одной стороны, быть получены посредством растворения или суспендирования основания палбоциклиба (1) в подходящем растворителе, предпочтительно в спирте с неразветвленной или разветвленной цепью с 1-6 атомами углерода, особенно предпочтительно в метаноле, этаноле или 2-пропаноле, затем в него добавляют 0,3-3,0 моль, предпочтительно 0,5-2,5 моль кислоты в чистом виде или в форме раствора при температуре от 0 °C до температуры флегмы растворителя. Если соль осаждается при данной температуре в процессе добавления или при охлаждении, то после требуемого периода кристаллизации продукт отфильтровывают, промывают и сушат. Если соль не осаждается, то кристаллизацию инициируют затравочным кристаллом, затем осаждаемые кристаллы отфильтровывают. Кроме того, данный способ может включать растворитель, который выпаривают в вакууме, и остаточное вещество, которое кристаллизуется в результате добавления подходящего растворителя или смеси растворителей, в заключении кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают и сушат.

Новые соли палбоциклиба (1) согласно настоящему изобретению, с другой стороны, также могут быть получены посредством растворения или суспендирования основания палбоциклиба (1) в подходящем растворителе, предпочтительно в спирте с неразветвленной или разветвленной углеродной цепью с 1-6 атомами углерода, или ассиметричном, или симметричном кетоне с открытой цепью, или галогенированном углеводороде, особенно предпочтительно метаноле, этаноле, 2-пропаноле, ацетоне или дихлорметане, необязательно в смесях этих растворителей с водой, затем в него добавляют 0,3-3,0 моль, предпочтительно 0,5-2,5 моль кислоты в чистом виде или в форме раствора при температуре от 0 °C до температуры флегмы растворителя. После требуемого периода кристаллизации продукт отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение формы бромоводородной соли палбоциклиба может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в растворителе, типа спирта с неразветвленной цепью, наиболее предпочтительно этаноле, водный раствор бромоводорода добавляют к смеси при температуре от 0 °C до температуры кипения растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °C, наиболее предпочтительно при 80 °C, и реакцию смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 48 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение дигидратной формы бромоводородной соли палбоциклиба (1:2) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в растворителе типа спирта с неразветвленной цепью, наиболее предпочтительно этаноле, водный раствор бромоводорода добавляют к смеси при температуре от 0 °C до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °C, наиболее предпочтительно при 80 °C, и реакцию смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 18 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение формы E гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в растворителе типа спирта с неразветвленной цепью, наиболее предпочтительно этаноле, 1 М раствор соляной кислоты добавляют к смеси при температуре от 0 °C до температуры кипения растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °C, наиболее предпочтительно при 80 °C, и реакцию смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 93 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение дигидратной формы сульфатной соли палбоциклиба (2:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в диполярном апротонном растворителе, наиболее предпочтительно ацетонитриле, концентрированный раствор серной кислоты добавляют к смеси при температуре от 0 °C до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от 0 °C до комнатной температуры, наиболее предпочтительно при 0 °C, и реакцию смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 48 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение формы камзилатной соли палбоциклиба (1:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в асимметричных или симметричных кетонах с открытой цепью, наиболее предпочтительно



ацетоне, 1S-(+)-камфор-10-сульфоновую кислоту добавляют к смеси при температуре от 0 °С до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °С, наиболее предпочтительно при 56 °С, и реакционную смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 24 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение формы напзилатной соли палбоциклиба (1:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в асимметричных или симметричных кетонах с открытой цепью, наиболее предпочтительно ацетоне, нафталин-2-сульфоновую кислоту добавляют к смеси при температуре от 0 °С до температуры кипения растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °С, наиболее предпочтительно при 56 °С, и реакционную смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 48 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение дигидратной формы напзилатной соли палбоциклиба (1:2) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в смеси асимметричного или симметричного кетона с открытой цепью и галогенированного углеводорода, наиболее предпочтительно ацетона и дихлорметана, нафталин-2-сульфоновую кислоту добавляют к смеси при температуре от 0 °С до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °С, наиболее предпочтительно при 40 °С, и реакционную смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 48 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение формы тозилатной соли палбоциклиба (1:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в асимметричном или симметричном кетоне с открытой цепью, наиболее предпочтительно ацетоне, моногидрат 4-толуолсульфоновой кислоты добавляют к смеси при температуре от 0 °С до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °С, наиболее предпочтительно при 56 °С, и реакционную смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 48 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат. Вещество, полученное данным путем, смешивают в течение 48 часов при комнатной температуре в смеси растворителя спирта с неразветвленной цепью, наиболее предпочтительно этанола, и воды, затем осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение моногидратной формы цитратной соли палбоциклиба (1:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1)

перемешивают в растворителе спирте с неразветвленной углеродной цепью, наиболее предпочтительно метаноле, моногидрат лимонной кислоты добавляют к смеси при температуре от 0 °С до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °С, наиболее предпочтительно при 65 °С, и реакционную смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 48 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение формы малеатной соли палбоциклиба (Форма I) (1:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в диполярном апротонном растворителе, наиболее предпочтительно ацетонитриле, малеиновую кислоту добавляют к смеси при температуре от 0 °С до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от 0 °С до комнатной температуры, наиболее предпочтительно при 80 °С, и реакционную смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 48 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение формы малеатной соли палбоциклиба (Форма II) (1:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в растворителе спирте с неразветвленной цепью, наиболее предпочтительно этаноле, малеиновую кислоту добавляют к смеси при температуре от 0 °С до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °С, наиболее предпочтительно при 80 °С, и реакционную смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 24 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение формы оксалатной соли палбоциклиба (1:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в растворителе спирте с неразветвленной углеродной цепью, наиболее предпочтительно этаноле, щавелевую кислоту добавляют к смеси при температуре от 0 °С до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80 °С, наиболее предпочтительно при 80 °С, и реакционную смесь дополнительно перемешивают, предпочтительно в течение 24 часов при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Оценка термального стресса и исследование форсированной стабильности по существу обеспечивают ускоренную модель деградаций, происходящих в фармацевтических препаратах во время хранения. Результаты этих испытаний прогнозируют то, что новые соли палбоциклиба (1) согласно изобретению будут более стабильными в фармацевтических препаратах в условиях форсированной стабильности,

чем известные соли, описанные в литературе. Данная предпочтительная характеристика солей палбоциклиба по настоящему изобретению является очень важной с точки зрения изготовления фармацевтического препарата, его хранения и минимизирования вредных воздействий на организм человека.

Стабильность новых солей палбоциклиба, составляющих предмет настоящей заявки, подвергали подробному испытанию. Используемые стандарты представляли собой Форму А основания палбоциклиба, которая также была обнаружена в оригинальном препарате Ibrance<sup>®</sup>, и Форму В изетионатной соли, используемой в течение длительного времени в разработке фармацевтических препаратов для человека.

Было неожиданно столкнуться с тем, что некоторые из солей палбоциклиба согласно настоящему изобретению демонстрируют такую же или более высокую стабильность в течение 3 недель хранения, осуществляемого в разных форсированных условиях, по сравнению с основанием палбоциклиба и изетионатной солью. Обнаружили, что среди новых солей, полученных авторами изобретения, Форма Е гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1) и соль палбоциклиба с 4-толуолсульфоновой кислотой (1:1), как было показано, являются особенно стабильными.

Результаты представлены в следующих таблицах 13-16. В таблицах указано выраженное в процентах количество примесей и их изменение. Как показывают данные измерений, на основе увеличения количества примесей как тозилатная, так и Форма Е гидрохлоридной соли являются более стабильными, чем Форма А основания при измерении в нескольких разных условиях. Особенно значительным преимуществом солей авторов изобретения, по сравнению с основанием, является то, что в то время как в основании количество «других неизвестных примесей» значительно увеличивается даже спустя 3 недели хранения, данное количество в гидрохлоридной и тозилатной солях остается неизменным. Так как в руководстве по фармацевтической промышленности существует строгое ограничение меньше 0,10 %, относящееся к неизвестным примесям, то в данном случае после нескольких лет хранения такая степень увеличения количества примеси в Форме А основания является критической.

Таблица 1: Данные испытания стабильности стандарта, представляющего собой Форму А основания палбоциклиба

		Исходный образец	3 недели		
Название примеси	RT (мин)		25 °C	40 °C	70 °C
				90 % RH	70 % RH

известная примесь 1	1,85	-	0,03 %	-	0,03 %
известная примесь 2	1,97	0,04 %	0,04 %	0,05 %	0,05 %
неизвестная примесь	1,70	0,04 %	0,04 %	0,05 %	0,04 %
неизвестная примесь	2,56	0,05 %	0,07 %	0,04 %	0,06 %
неизвестная примесь	3,04	-	0,05 %	0,04 %	0,05 %
Суммарная неизвестная примесь		0,09 %	0,16 %	0,13 %	0,15 %
Общее загрязнение		0,13 %	0,23 %	0,17 %	0,23 %
Содержание влаги [мас. %]		0,23 %	0,42 %	0,41 %	0,39 %

Таблица 14: Данные испытания стабильности стандарта, представляющего собой Форму В изетионата палбоциклиба

		Исходный образец	3 недели		
Название примеси	<i>RT</i> (мин)		25 °C 90 % RH	40 °C 70 % RH	70 °C
известная примесь 1	1,85	-	-	-	-
известная примесь 2	1,97	0,09 %	0,09 %	0,10 %	0,09 %
неизвестная примесь	1,70	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %
неизвестная примесь	2,56	0,14 %	0,16 %	0,14 %	0,16 %
неизвестная примесь	1,36	0,03 %	-	-	-
Суммарная неизвестная примесь		0,20 %	0,19 %	0,17 %	0,19 %
Общее загрязнение		0,29 %	0,28 %	0,27 %	0,28 %
Содержание влаги [мас. %]		0,36 %	0,97 %	0,76 %	0,83 %

Таблица 15: Данные испытания стабильности новой Формы Е гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1) согласно настоящей заявке

		Исходный образец	3 недели		
Название примеси	<i>RT</i> (мин)		25 °C 90 % RH	40 °C 70 % RH	70 °C
Известная примесь 1	1,85	-	-	-	-
Известная примесь 2	1,97	0,05 %	0,06 %	0,06 %	0,06 %
Неизвестная примесь	1,70	0,05 %	0,06 %	0,06 %	0,06 %
Неизвестная примесь	2,56	0,10 %	0,10 %	0,07 %	0,11 %
Суммарная неизвестная примесь		0,15 %	0,16 %	0,13 %	0,17 %
Общее загрязнение		0,20 %	0,22 %	0,19 %	0,23 %
Содержание влаги [мас. %]		0,21 %	0,45 %	0,41 %	0,42 %

Таблица 16: Данные испытания стабильности новой тозилатной соли палбоциклиба (1:1) согласно настоящей заявке

		Исходный образец	3 недели		
Название примеси	<i>RT</i> (мин)		25 °C 90 % RH	40 °C 70 % RH	70 °C
Известная примесь 1	1,85	-	-	-	-
Известная примесь 2	1,97	-	-	-	-
Неизвестная примесь	1,70	0,04 %	0,04 %	0,05 %	0,05 %
Неизвестная примесь	2,56	0,04 %	0,05 %	0,04 %	0,05 %
Суммарная неизвестная примесь		0,08 %	0,09 %	0,09 %	0,10 %
Общее загрязнение		0,08 %	0,09 %	0,09 %	0,10 %
Содержание влаги [мас. %]		0,34 %	0,51 %	0,49 %	0,49 %

Условия измерения (способ, элюент и т.д.) являются такими же, как и условия, описанные в случае анализа чистоты, см. пункт.

В таблицах 13-16 можно также увидеть, что преимущественно Форма Е гидрохлорида палбоциклиба (1:1) и тозилатная (1:1) форма демонстрируют значительно меньшую абсорбцию воды в разных условиях, чем изетионатная соль. Вследствие этого, Форма Е гидрохлорида (1:1) и тозилатные (1:1) соли можно предпочтительно использовать для изготовления фармацевтических препаратов как с точки зрения химической стабильности, так и гигроскопичности.

Однако пероральная композиция требует, чтобы активное вещество было биодоступным, и что степень указанной биодоступности не должна варьироваться в широком диапазоне. В случае перорально вводимого препарата на данную биодоступность может оказывать действие множество факторов, таких как растворимость и стабильность данного лекарственного средства, а также его абсорбция в желудочно-кишечном тракте.

Растворимость основания палбоциклиба в воде строго зависит от значения pH водной среды. Нормальное значение pH желудка варьируется в диапазоне от 1,2 до 1,8 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> edition (2000, editor: A.R. Gennaro); chapter 32; C.J. Perigard: *Clinical Analysis*]. Пациенты, страдающие от раковых заболеваний, также получают другие лекарственные средства для облегчения побочных эффектов и других жалоб, и таким образом они могут также получать антациды или ингибиторы протонной помпы, которые повышают значение pH желудка.

Вышесказанное объясняет то, что эксперименты по растворимости выполняют при трех разных значениях рН (рН равен 1, рН равен 4,5 и рН равен 6,8).

Новые соли палбоциклиба и полиморфы солей согласно данному изобретению подходят для получения фармацевтических препаратов, которые уменьшают колебания, встречающиеся в случае биодоступности основания палбоциклиба (1), соответственно, в отличие от основания палбоциклиба, используемого в препарате Ibrance<sup>®</sup>, новые соли палбоциклиба могут демонстрировать лучшую биодоступность.

Определение растворимости солей палбоциклиба, осуществление измерения

Получение раствора образца для измерения растворимости:

С аналитической точностью 500 мг формы соли отмеряют в 20,0 мл колбу Эрленмейера. Добавляют 10 мл среды, затем встряхивают в течение 6 часов со скоростью 100 мин<sup>-1</sup> при 37 °С. После встряхивания раствор оставляют отстояться в течение 18 часов при 37 °С. Отстоявшийся раствор фильтруют через 0,45 мкм фильтр. 1 мл отфильтрованного раствора разводят средой до 100,0 мл.

Результаты измерения растворимости:

	Стандарт 1: Форма А основания палбоциклиба	Стандарт 2: Форма В изетионата палбоциклиба (1:1)	Форма Е гидрохлорида палбоциклиба (1:1)	Тозилат палбоциклиба (1:1)
	растворимость (мг/мл)			
0,1 М HCl	50,7	99,5	32,1	20,0
рН равен 4,5 фосфатный буфер	осажден	осажден	2,1	0,2
рН равен 6,8 фосфатный буфер	Меньше 0,03	Меньше 0,03	Меньше 0,03	Меньше 0,03

Из суммарной таблицы результатов видно, что при значении рН равном 1, данные о стабильности новых солей, составляющих предмет данного изобретения, то есть Формы Е гидрохлорида палбоциклиба (1:1) и тозилата палбоциклиба (1:1), сравнимы со значениями растворимости стандарта, представляющего собой Форму А основания

палбоциклиба, в то время как при значении pH равном 4,5, растворимость новых солей значительно лучше.

#### Определение чистоты солей палбоциклиба

Для определения чистоты солей палбоциклиба согласно изобретению использовали способ измерения СВЖХ (Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография). Использовали устройство Waters Acquity UPLC с колонкой Acquity BEH C18. 1,7 мкм, 2,1×50 мм. Во время процесса измерения получали следующие данные по чистоте:

	Стандарт 1: Форма А основания палбоциклиба	Стандарт 2: Форма В изетионата палбоциклиба	Форма Е гидрохлорида палбоциклиба (1:1)	Тозилатная соль палбоциклиба (1:1)
Примесь RT (мин)	Выявленные примеси (%)			
1,37	-	0,03 %	-	-
1,85	-	-	-	-
1,97	0,05 %	0,09 %	0,05 %	-
1,70	0,05 %	0,03 %	0,05 %	0,04 %
2,56	0,03 %	0,14 %	0,10 %	0,04 %
Всего	0,13 %	0,29 %	0,20 %	0,08 %

Из данных по чистоте видно, что новая тозилатная соль палбоциклиба, фигурирующая в данном изобретении, может быть получена с предпочтительно более высокой чистотой, по сравнению с чистотой основания палбоциклиба и изетионатной соли, используемых в качестве стандартов.

Предмет изобретения также относится к лекарственному препарату, содержащему терапевтически эффективное количество любой из солей палбоциклиба согласно изобретению и, необязательно, один или более эксципиент, используемый в получении лекарственных средств. Кроме того, он относится к способу получения лекарственного препарата, отличающемуся тем, что любую соль палбоциклиба согласно изобретению смешивают с соответствующим количеством приемлемого с медицинской точки зрения носителя и, необязательно, других подходящих с медицинской точки зрения эксципиентов, и превращают в галеновую композицию.

Лекарственные препараты согласно изобретению предпочтительно вводят перорально. Перорально вводимые препараты включают, например, таблетки, капсулы, драже, растворы, эликсиры, суспензии и эмульсии.

Лекарственные препараты согласно изобретению могут содержать обычные лекарственные носители и/или эксципиенты. Носители включают, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск, ПЭГ (полиэтиленгликоль), какао-масло и т.д. В случае капсул, часто именно вещество капсулы служит носителем и, таким образом, при этом нет необходимости в отдельном носителе. Перорально вводимые препараты также включают пакетики и пастилки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, пакетики и пастилки для рассасывания являются особенно подходящими твердыми формами препаратов.

Таблетки могут быть получены посредством смешивания активного вещества с веществами носителя с подходящими характеристиками в соответствующем соотношении и посредством прессования таблеток желаемой формы и размера из смеси.

Порошки получают посредством смешивания тонкоизмельченного активного вещества и тонкоизмельченных носителей. Жидкие препараты включают растворы, суспензии и эмульсии, из которых необязательно активное вещество может быть высвобождено с задержкой. Водные растворы или водные растворы пропиленгликоля являются предпочтительными. Жидкие препараты, служащие для парентерального введения, можно предпочтительно получать в форме водного раствора полиэтиленгликоля.

Лекарственные препараты согласно изобретению предпочтительно получают в форме единиц дозы. Единицы дозы содержат желаемое количество активного вещества. Единицы дозы могут распространяться в упакованной форме, которая содержит разделенные количества препаратов (например, упакованные таблетки, капсулы, порошок во флаконе или ампуле). Единица дозы относится к капсуле, таблетке, пастилке для рассасывания, а также к упаковке, содержащей достаточное количество однократных доз.

Предмет изобретения также относится к способу получения упомянутых выше лекарственных препаратов, таким путем, что одну из солей палбоциклиба или смесь этих солей смешивают с подходящим с медицинской точки зрения твердым или жидким разбавителем и/или эксципиентом, и данную смесь помещают в галеновую форму.

Лекарственные препараты согласно изобретению получают с использованием обычных способов фармацевтического производства. При необходимости, лекарственные



препараты согласно изобретению могут также содержать дополнительные лекарственные активные вещества с соединениями или смесью соединений согласно изобретению.

Предмет изобретения также относится к применению соединений согласно настоящему изобретению в качестве лекарственного активного вещества.

Предмет настоящего изобретения относится к применению любой соли палбоциклиба согласно изобретению для получения лекарственного препарата для лечения раковых заболеваний.

Предмет изобретения также относится к применению любой соли палбоциклиба согласно изобретению для лечения раковых заболеваний. Раковые заболевания включают: рак молочной железы на поздней стадии, рак молочной железы типа ER<sup>+</sup>/HER<sup>-</sup>.

Преимущество изобретения заключается в том, что соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой кристаллические вещества с однородной морфологией. Соответственно, данные вещества имеют предпочтительные и воспроизводимые характеристики с точки зрения скорости растворения, биодоступности, химической стабильности, гигроскопичности и технологичности (фильтрация, сушка, таблетирование и т.д.).

Активные вещества согласно изобретению могут быть получены воспроизводимыми способами, которые могут быть легко реализованы даже в промышленном масштабе.

Дополнительные подробности решения согласно данному изобретению представлены в следующих примерах без ограничения объема правовой охраны изобретения, каким бы то ни было образом, упомянутыми примерами.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1:

Получение бромоводородной соли палбоциклиба (1:1)

1,0 г (2,23 ммоль) основания палбоциклиба и 20 мл этанола отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание. Во время кипения 257,6 мл (2,23 ммоль) 47% водного раствора НВг добавляют по капле. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 48 часов, затем данный кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола, затем сушат в вакуумном сушильном шкафу (40 °С, 13 мбар, 18 ч).

Выход: 1,038 г (88,1 %)

M<sub>p</sub> (температура плавления): нет характеристического значения, термическое разложение происходит при температуре выше 300 °С

Анализ относительно химической формулы  $C_{24}H_{30}BrN_7O_2$  (528,46):

Расчетный C: 54,55 % H: 5,72 % N: 18,55 % Br: 15,12 %

Измеренный C: 54,46 % H: 5,80 % N: 18,05 % Br: 14,77 %

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 10,26 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,81 (b, 2H), 8,12 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J1=2,8 Гц, J2=9,1 Гц, 1H), 5,84 (m, 1H), 3,44 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

$^{13}C$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 125 МГц): 202,62, 160,90, 158,61, 158,40, 154,94, 145,44, 142,47, 142,21, 135,99, 129,63, 126,05, 115,23, 106,97, 53,12, 45,83, 42,81, 31,49, 27,75, 25,32, 13,84.

Пример 2:

Получение дигидратной соли бромоводорода палбоциклиба (1:2)

0,5 г (1,12 ммоль) основания палбоциклиба и 10 мл этанола отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время нагревания с обратным холодильником в него по капле добавляют 258,8 мл (2,24 ммоль) 47% водного раствора HBr. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 18 часов, затем данный кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола, затем сушат в вакуумном сушильном шкафу (40 °C, 12 мбар, 19 ч).

Выход: 0,624 г (86,3 %)

М<sub>p</sub>: 263–265 °C

Анализ относительно химической формулы  $C_{24}H_{35}Br_2N_7O_4$  (645,40):

Расчетный C: 44,67 % H: 5,47 % N: 15,19 % Br: 24,76 %

Измеренный C: 44,67 % H: 5,56 % N: 14,91 % Br: 24,26 %

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 11,34 (b, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,91 (b, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,77 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,87 (m, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

$^{13}C$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 125 МГц): 202,38, 160,69, 157,34, 157,12, 155,21, 143,28, 142,32, 141,71, 131,99, 131,27, 127,68, 116,73, 108,76, 53,31, 45,27, 42,57, 31,46, 27,88, 25,49, 14,01.

Пример 3:

Получение Формы E гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1)

1,5 г (3,35 ммоль) основания палбоциклиба и 30 мл этанола отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время кипения в него по капле

добавляют 3,18 мл (3,18 ммоль) 1 М соляной кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 93 часов, затем данный кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола и затем МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир), затем сушат на воздухе.

Выход: 0,62 г (90,8 %)

М<sub>p</sub>: 288–290 °С

Анализ относительно химической формулы C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (484,00):

Расчетный С: 59,56 % Н: 6,25 % N: 20,26 % Cl: 7,32 %

Измеренный С: 59,40 % Н: 6,26 % N: 20,00 % Cl: 7,30 %

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 10,21 (bs, 1H), 9,27 (b, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,12 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J<sub>1</sub>=2,9 Гц, J<sub>2</sub>=9,1 Гц, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 32,25 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 125 МГц): 202,52, 160,87, 158,62, 158,37, 154,90, 145,45, 142,48, 142,16, 136,28, 129,53, 125,73, 115,11, 106,86, 53,11, 45,76, 42,61, 31,42, 27,70, 25,25, 13,76.

Пример 4:

Получение Формы Е гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1)

1,0 г гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:2) (1,92 ммоль), полученного с использованием способа, известного из литературы, 20 мл этанола и 268 мкл триэтиламина (1,92 ммоль) отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание. Суспензию перемешивают в течение 2 часов при 60 °С. Раствор охлаждают до комнатной температуры, затем данный кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола, затем сушат на воздухе.

Выход: 0,79 г (85,1 %)

М<sub>p</sub>: 288–290 °С

Пример 5:

Получение дигидратной соли сульфата палбоциклиба (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> × ½ H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> × 2 H<sub>2</sub>O)

1,0 г (2,23 ммоль) основания палбоциклиба и 20 мл ацетонитрила отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время охлаждения ледяной водой к нему по капле добавляют 59,7 мл (1,12 ммоль) раствора

концентрированной  $H_2SO_4$ , полученного с 5 мл ацетонитрила. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 48 часов, затем кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного ацетонитрила и затем сушат в вакуумном сушильном шкафу (50 °C, 15 мбар, 17 ч).

Выход: 1,061 г (89,3 %)

$M_p$ : отсутствует характеристическое значение, термическое разложение происходит при температуре выше 240 °C

Анализ относительно химической формулы  $C_{48}H_{68}N_{14}O_{10}S$  (1065,24):

Расчетный C: 54,12 % H: 6,43 % N: 18,41 % S: 3,01 %

Измеренный C: 54,66 % H: 6,44 % N: 18,43 % S: 3,17 %

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 10,015 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

$^{13}C$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 125 МГц): 202,59, 160,92, 158,71, 158,40, 155,03, 143,24, 142,21, 139,83, 136,00, 129,49, 125,35, 115,30, 106,84, 53,11, 47,47, 44,02, 31,46, 27,72, 25,26, 13,78.

Пример 6:

Получение камзилатной соли палбоциклиба (1:1)

1,0 г (2,23 ммоль) основания палбоциклиба и 20 мл ацетона отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время нагревания с обратным холодильником добавляют 558,2 мг (2,23 ммоль) 1S-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 24 часов, затем кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного ацетона и затем сушат на воздухе.

Выход: 1,38 г (91,0 %)

$M_p$ : отсутствует характеристическое значение, термическое разложение происходит при температуре выше 290 °C

Анализ относительно химической формулы  $C_{34}H_{45}N_7O_{11}S$  (679,84):

Расчетный C: 60,07 % H: 6,67 % N: 14,42 % S: 4,72 %

Измеренный C: 59,66 % H: 6,66 % N: 14,35 % S: 4,76 %

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 10,21 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75 (b, 2H), 8,12 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,92 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,54 (dd,  $J_1=2,9$  Гц,  $J_2=9,0$  Гц, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,88 (d,  $J=14,7$  Гц, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (d,  $J=14,7$  Гц, 1H),

2,32 (s, 3H), 2,24 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 125 МГц): 216,51, 202,60, 160,90, 158,67, 158,43, 154,92, 145,50, 142,52, 142,21, 136,33, 129,55, 125,76, 115,17, 106,88, 58,41, 53,11, 47,23, 46,89, 45,92, 42,91, 42,43, 42,31, 31,47, 27,73, 26,57, 25,29, 24,32, 20,30, 19,73, 13,80.

#### Пример 7:

Получение напзилатной соли палбоциклиба (1:1)

1,0 г (2,23 ммоль) основания палбоциклиба и 25 мл ацетона отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время нагревания с обратным холодильником добавляют 505,44 мг (2,23 ммоль) моногидрата нафталин-2-сульфоновой кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 48 часов, затем кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного ацетона и затем сушат в вакуумном сушильном шкафу (55 °С, 6 мбар, 18 ч).

Выход: 1,32 г (90,3 %)

М<sub>p</sub>: отсутствует характеристическое значение, термическое разложение происходит при температуре выше 280 °С

Анализ относительно химической формулы C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S (655,77):

Расчетный C: 62,27 % H: 5,69 % N: 14,95 % S: 4,89 %

Измеренный C: 61,83 % H: 5,67 % N: 14,90 % S: 4,85 %

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц): 10,17 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,62 (b, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J<sub>1</sub>=1,5 Гц, J<sub>2</sub>=8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J<sub>1</sub>=2,8 Гц, J<sub>2</sub>=9,0 Гц, 1H), 7,52 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 125 МГц): 202,50, 160,86, 158,62, 158,34, 154,90, 154,86, 145,83, 145,47, 142,42, 142,14, 132,84, 132,29, 129,57, 128,56, 127,56, 127,38, 126,50, 126,38, 125,85, 124,14, 115,18, 106,90, 53,10, 45,86, 42,85, 31,42, 27,69, 25,24, 13,76.

#### Пример 8:

Получение дигидратной соли напзилата палбоциклиба (1:2)

500 мг (1,12 ммоль) основания палбоциклиба, 20 мл дихлорметана и 5 мл ацетона отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время нагревания с обратным холодильником добавляют 505,44 мг (2,23 ммоль) моногидрата нафталин-2-сульфоновой кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры,

перемешивают в течение 48 часов, затем кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного МТБЭ и затем сушат в вакуумном сушильном шкафу (50 °С, 7 мбар, 18 ч).

Выход: 0,849 г (87,7 %)

М<sub>p</sub>: 211–214 °С

Анализ относительно химической формулы C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub> (898,05):

Расчетный C: 58,85 % H: 5,28 % N: 10,92 % S: 7,14 %

Измеренный C: 58,88 % H: 5,39 % N: 10,84 % S: 7,12 %

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 11,57 (b, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,82 (b, 2H), 8,17 (bs, 2H), 8,12 (dd, J<sub>1</sub>=2,6 Гц, J<sub>2</sub>=9,5 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,86 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,74 (dd, J<sub>1</sub>=1,6 Гц, J<sub>2</sub>=8,5 Гц, 2H), 7,68 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,51 (m, 4H), 5,86 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 125 МГц): 202,32, 160,60, 156,92, 156,63, 155,20, 145,42, 142,74, 142,17, 141,53, 132,93, 132,28, 131,66, 128,62, 127,63, 127,60, 126,71, 126,54, 124,30, 124,03, 116,98, 109,14, 53,33, 45,13, 42,61, 31,44, 27,92, 25,56, 13,96.

Пример 9:

Получение тозилатной соли палбоциклиба (1:1)

1,0 г (2,23 ммоль) основания палбоциклиба, 20 мл ацетона и 4 мл воды отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время нагревания с обратным холодильником добавляют 424,2 мг (2,23 ммоль) моногидрата 4-толуолсульфоновой кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 48 часов, затем кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодной смеси ацетон-вода и затем сушат на воздухе.

Полученное вещество перемешивают при комнатной температуре в смеси 20 мл этанола и 0,2 мл воды, затем кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного ацетона и сушат на воздухе.

Выход: 0,85 г (62,9 %)

М<sub>p</sub>: отсутствует характеристическое значение, термическое разложение происходит при температуре выше 250 °С

Анализ относительно химической формулы C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S (621,76):

Расчетный C: 59,89 % H: 6,32 % N: 15,77 % S: 5,16 %

Измеренный C: 59,69 % H: 6,08 % N: 15,46 % S: 5,69 %

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 10,26 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,71 (b, 2H), 8,12 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,91 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,57 (dd,  $J_1=2,9$  Гц,  $J_2=9,1$  Гц, 1H), 7,48 (~d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,12 (~d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 125 МГц): 202,62, 160,390, 158,62, 158,40, 154,94, 145,86, 145,45, 142,47, 142,21, 137,82, 135,98, 129,64, 128,25, 126,06, 125,67, 115,26, 106,98, 53,11, 45,87, 42,87, 31,49, 27,75, 25,32, 20,96, 13,84.

#### Пример 10:

Получение моногидратной соли цитрата палбоциклиба (1:1)

1,0 г (2,23 ммоль) основания палбоциклиба, 20 мл метанола и 0,1 мл воды отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время нагревания с обратным холодильником добавляют 468,6 мг (2,23 ммоль) моногидрата лимонной кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 48 часов, кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного метанола, затем МТБЭ и затем сушат на воздухе.

Выход: 1,20 г (83,9 %)

$M_p$ : 192–196 °C

Анализ относительно химической формулы  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_9$  (639,67):

Расчетный C: 56,33 %                      H: 5,83 %                      N: 15,33 %

Измеренный C: 56,12 %                      H: 6,13 %                      N: 15,97 %

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 10,18 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=2,9$  Гц, 1H), 7,90 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,52 (dd,  $J_1=3,0$  Гц,  $J_2=9,1$  Гц, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,55 (d,  $J=15,5$  Гц, 2H), 2,48 (d), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц): 202,53, 177,25, 171,39, 160,89, 158,67, 158,37, 154,90, 145,24, 142,86, 142,18, 136,14, 129,50, 125,52, 115,21, 106,84, 71,24, 53,10, 46,72, 44,62, 43,43, 31,44, 27,70, 25,24, 13,75.

#### Пример 11:

Получение малеатной соли палбоциклиба (Форма I) (1:1)

Отмеряют 500 мг (1,12 ммоль) основания палбоциклиба и 10 мл ацетонитрила, затем во время нагревания с обратным холодильником добавляют 130 мг (2,23 ммоль) малеиновой кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в

течение 48 часов, затем данный кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного ацетонитрила и затем сушат на воздухе.

Выход: 0,585 г (92,7 %)

М<sub>p</sub>: 198–200 °С

Анализ относительно химической формулы C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (563,61):

Расчетный C: 59,67 %                      H: 5,90 %                      N: 17,40 %

Измеренный C: 59,20 %                      H: 5,87 %                      N: 17,17 %

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц): 10,15 (b, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,12 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,54 (dd, J<sub>1</sub>=3,0 Гц, J<sub>2</sub>=9,1 Гц, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц): 202,52, 167,31, 160,88, 158,64, 158,37, 154,90, 145,52, 142,44, 142,16, 136,33, 136,13, 129,54, 125,75, 115,15, 106,88, 53,11, 45,90, 42,85, 31,43, 27,70, 25,24, 13,77.

Пример 12:

Получение малеатной соли палбоциклиба (Форма II) (1:1)

1000 мг (2,23 ммоль) основания палбоциклиба и 20 мл этанола отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время нагревания с обратным холодильником добавляют 260 мг (2,23 ммоль) малеиновой кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 24 часов, затем кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола и затем сушат на воздухе.

Выход: 1,135 г (90,3 %)

М<sub>p</sub>: 219–221 °С

Анализ относительно химической формулы C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (563,61):

Расчетный C: 59,67 %                      H: 5,90 %                      N: 17,40 %

Измеренный C: 59,69 %                      H: 5,96 %                      N: 17,16 %

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц): 10,15 (b, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,12 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,54 (dd, J<sub>1</sub>=3,0 Гц, J<sub>2</sub>=9,1 Гц, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц): 202,52, 167,31, 160,88, 158,64, 158,37, 154,90, 145,52, 142,44, 142,16, 136,33, 136,13, 129,54, 125,75, 115,15, 106,88, 53,11, 45,90, 42,85, 31,43, 27,70, 25,24, 13,77.



## Пример 13:

## Получение оксалатной соли палбоциклиба (1:1)

1,5 г (3,35 ммоль) основания палбоциклиба и 30 мл этанола отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время нагревания с обратным холодильником добавляют 0,302 г (3,35 ммоль) щавелевой кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 24 часов, затем данный кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола, затем МТБЭ и затем сушат на воздухе.

Выход: 1,03 г (57,2 %)

М<sub>p</sub>: 245–247 °C

Анализ относительно химической формулы C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (563,61):

Расчетный C: 58,09 %                    H: 5,81 %                    N: 18,24 %

Измеренный C: 57,96 %                    H: 5,79 %                    N: 17,87 %

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 10,20 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,12 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J<sub>1</sub>=3,0 Гц, J<sub>2</sub>=9,1 Гц, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц): 202,63, 163,29, 160,91, 158,68, 158,45, 154,93, 145,51, 142,53, 142,23, 136,34, 129,56, 125,77, 115,18, 106,89, 53,11, 45,92, 42,74, 31,49, 27,74, 25,31, 13,82.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соли палбоциклиба, образованные 4-толуолсульфоновой кислотой, бромоводородом, серной кислотой, камфорсульфоновой кислотой, 2-нафталинсульфоновой кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой или щавелевой кислотой, а также их аморфные и кристаллические формы, их гидраты и сольваты, и Форма Е гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,94; 9,88; 11,47; 19,01; 22,16.

2. Форма соли 4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба (1:1) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 5,18; 10,25; 13,45; 16,08; 21,56.

3. Форма бромоводородной соли палбоциклиба (1:1) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 7,46; 9,52; 11,39; 19,09; 21,82.

4. Дигидратная форма бромоводородной соли палбоциклиба (1:2) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 3,16; 6,31; 9,22; 9,48; 27,30.

5. Дигидратная форма сульфатной соли палбоциклиба (2:1) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 3,29; 4,85; 6,56; 9,69; 11,09.

6. Форма камзилатной соли палбоциклиба (1:1) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 5,19; 8,42; 10,40; 12,58; 14,54.

7. Форма напзилатной соли палбоциклиба (1:1) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,41; 8,37; 12,90; 15,65; 25,45.

8. Дигидратная форма напзилатной соли палбоциклиба (1:2) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,66; 9,37; 11,25; 17,11; 24,46.

9. Моногидратная форма цитратной соли палбоциклиба (1:1) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,16; 6,72; 8,33; 18,16; 24,40.

10. Форма I малеатной соли палбоциклиба (1:1) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 4,12; 8,00; 9,81; 10,10; 19,70.

11. Форма II малеатной соли палбоциклиба (1:1) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 5,63; 7,00; 9,49; 11,27; 20,42.

12. Оксалатная соль палбоциклиба (1:1) по п. 1, характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ): 7,88; 11,75; 13,53; 16,59; 22,00.

13. Способ получения любой из солей палбоциклиба по пп. 1-12, отличающийся тем, что основание палбоциклиба взаимодействует в органическом растворителе или в смеси органического растворителя и воды с неорганической или органической кислотой, затем выделяют образованную соль палбоциклиба.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что основание палбоциклиба взаимодействует в органическом растворителе или в смеси органического растворителя и воды с неорганической или органической кислотой, предпочтительно с бромоводородом, соляной кислотой, серной кислотой, камфорсульфоновой кислотой, 2-нафталинсульфоновой кислотой, 4-толуолсульфоновой кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой и щавелевой кислотой, затем образованную соль палбоциклиба выделяют и необязательно сушат.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что используют кислоту в количестве 0,3-3,0 моль-эквивалента, предпочтительно кислоту в количестве 0,5-2,5 моль-эквивалента.

16. Способ по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что алифатический спирт с 1-4 атомами углерода, симметричный или ассиметричный кетон с открытой цепью, простой эфир с неразветвленной цепью или циклический простой эфир с 1-5 атомами углерода, сложный эфир с 1-6 атомами углерода, или диполярный апротонный растворитель, или галогенированный углеводород, или их смеси используют в качестве органического растворителя, или смеси этих растворителей с водой используют для осуществления реакции.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что ацетонитрил, метанол, этанол, дихлорметан, ацетон, или их смеси, или смеси этих растворителей с водой используют в качестве растворителя.

18. Способ по пп. 13-17, отличающийся тем, что реакцию проводят при температуре от 0 °С до температуры кипения указанного растворителя, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 80 °С.

19. Лекарственный препарат, содержащий соль палбоциклиба по любому из пп. 1-12 и один или более эксципиент, используемый в фармацевтической промышленности.

20. Применение соли палбоциклиба по любому из пп. 1-12 для получения лекарственного препарата, служащего для лечения раковых заболеваний.

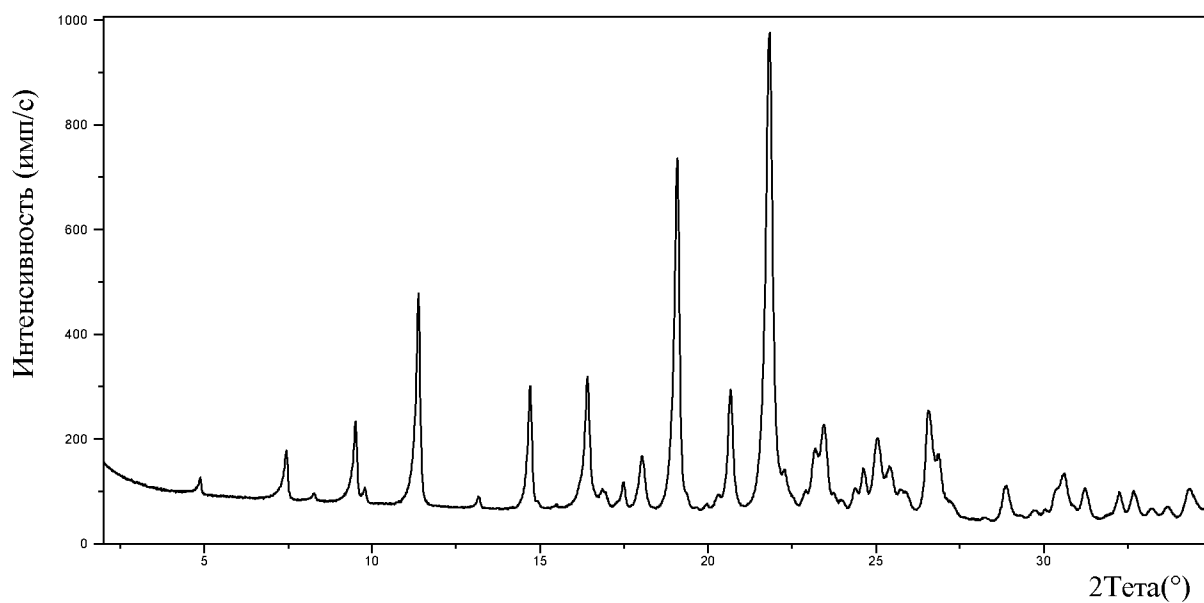
21. Применение соли палбоциклиба по любому из пп. 1-12 для лечения раковых заболеваний.

22. Способ лечения раковых заболеваний, отличающийся тем, что вводят терапевтически эффективное количество соли палбоциклиба по любому из пп. 1-12.

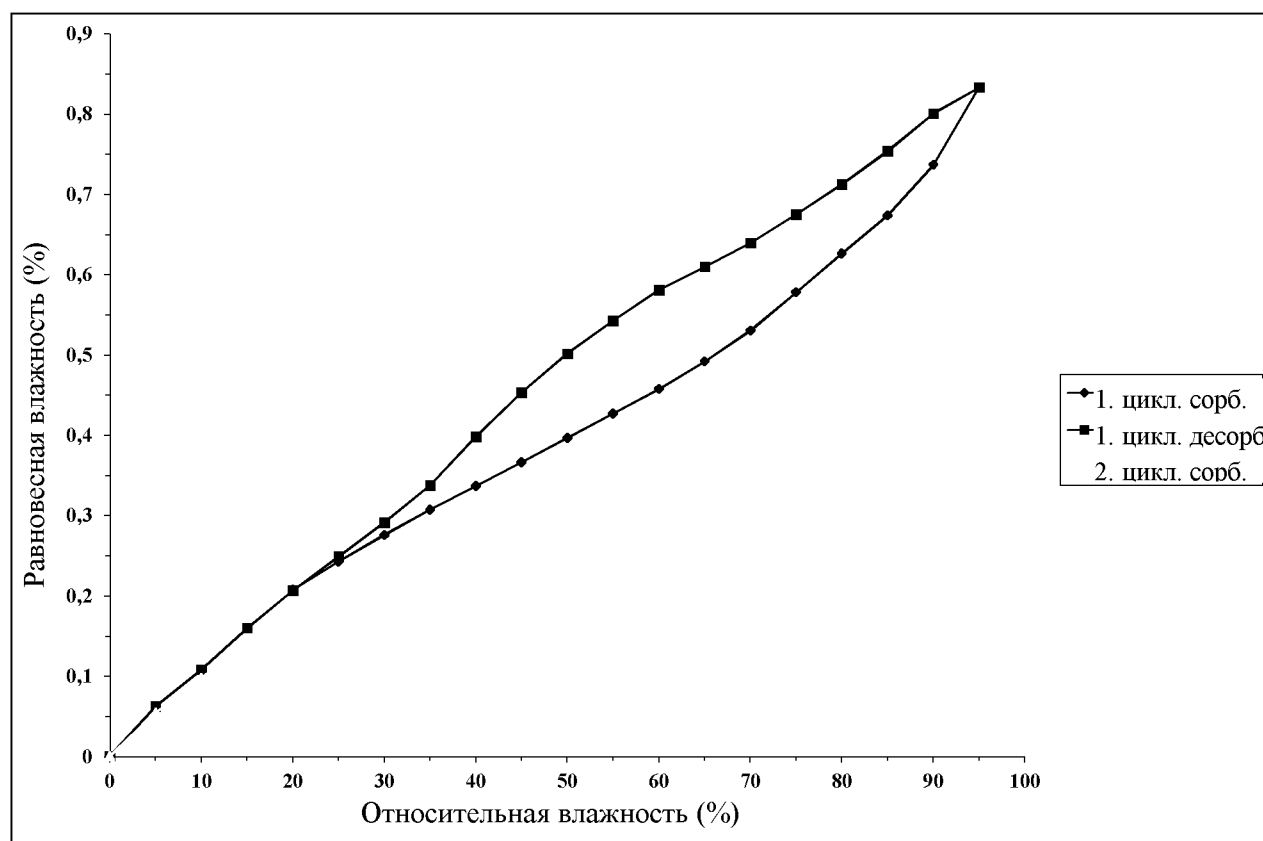
23. Применение по п. 20, соль палбоциклиба по п. 21 и способ по п. 22, где раковое заболевание представляет собой рак молочной железы на поздней стадии.

24. Применение по п. 20, соль палбоциклиба по п. 21 и способ по п. 22, где раковое заболевание представляет собой состояние рака молочной железы ER<sup>+</sup>/HER<sup>-</sup>, в случае, когда предшествующее лечение не было эффективным.

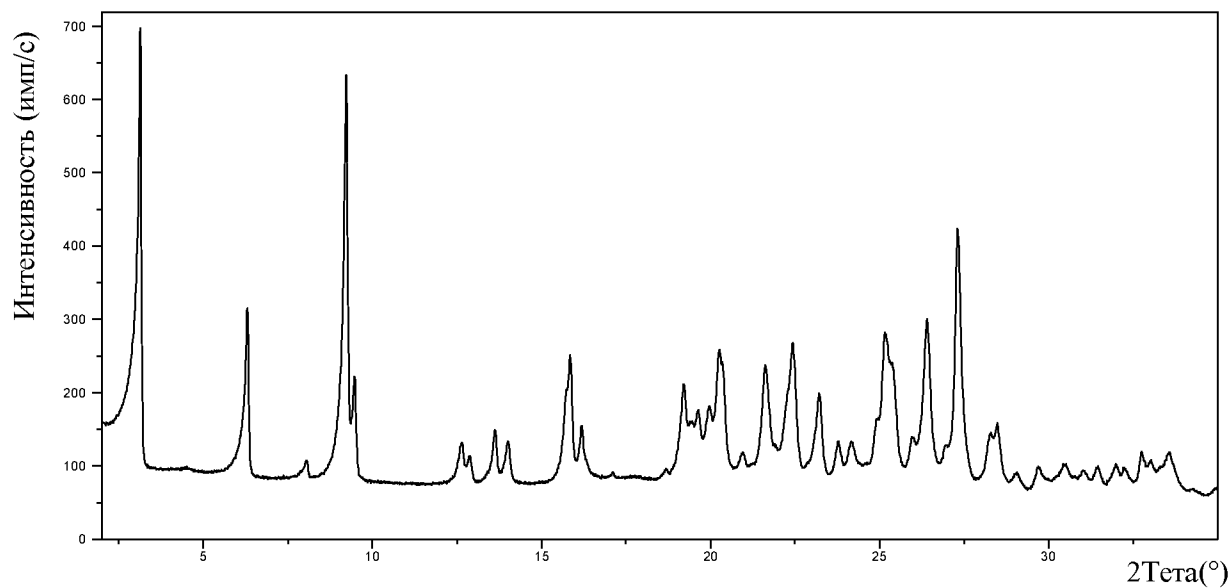
Фиг. 1. Порошковая рентгеновская дифрактограмма бромоводородной соли палбоциклиба (1:1)



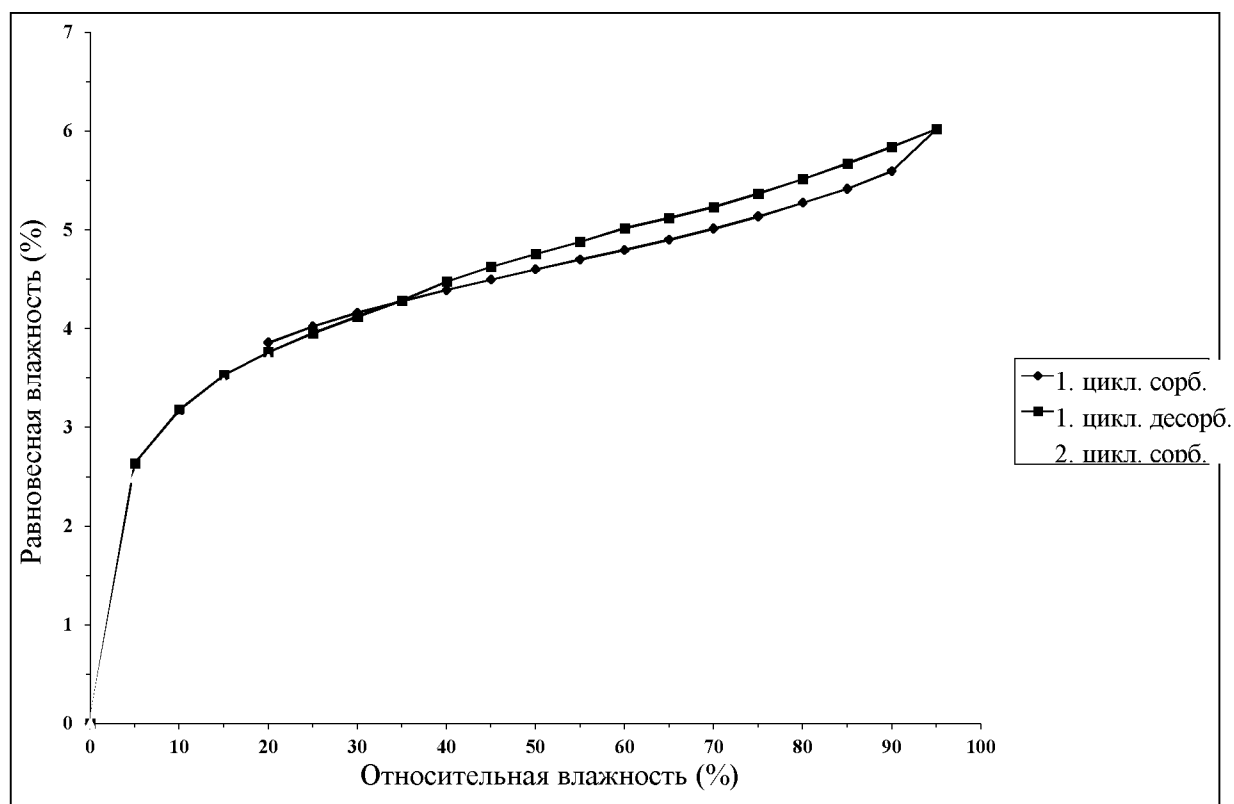
Фиг. 2. Изотермы сорбции воды при 25 °С бромоводородной соли палбоциклиба (1:1)



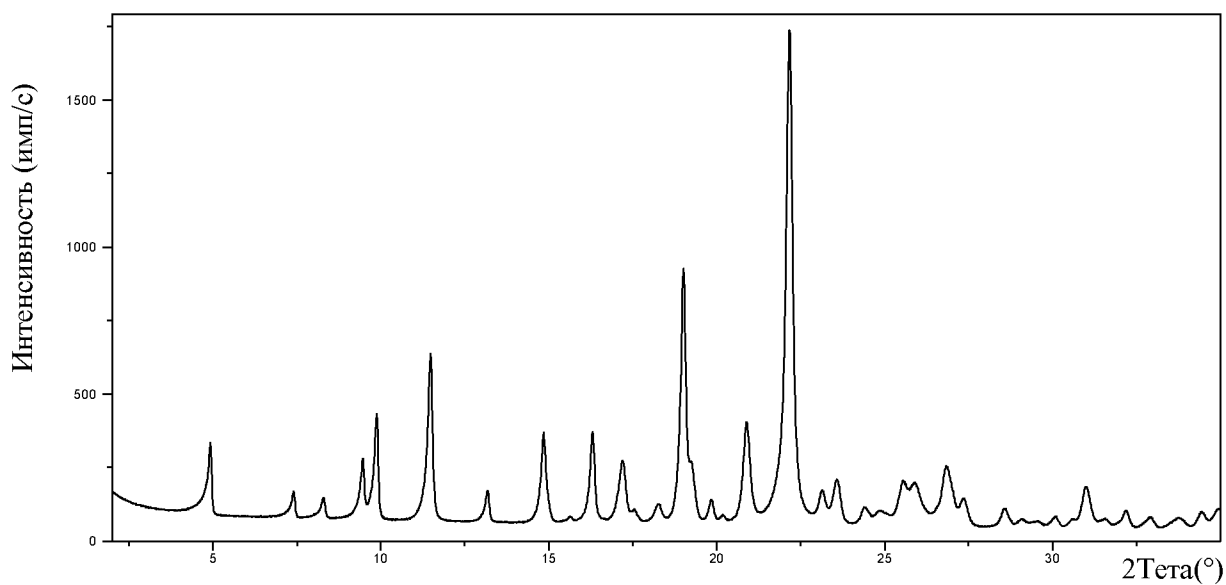
Фиг. 3. Порошковая рентгеновская дифрактограмма дигидратной соли бромоводорода палбоциклиба (1:2)



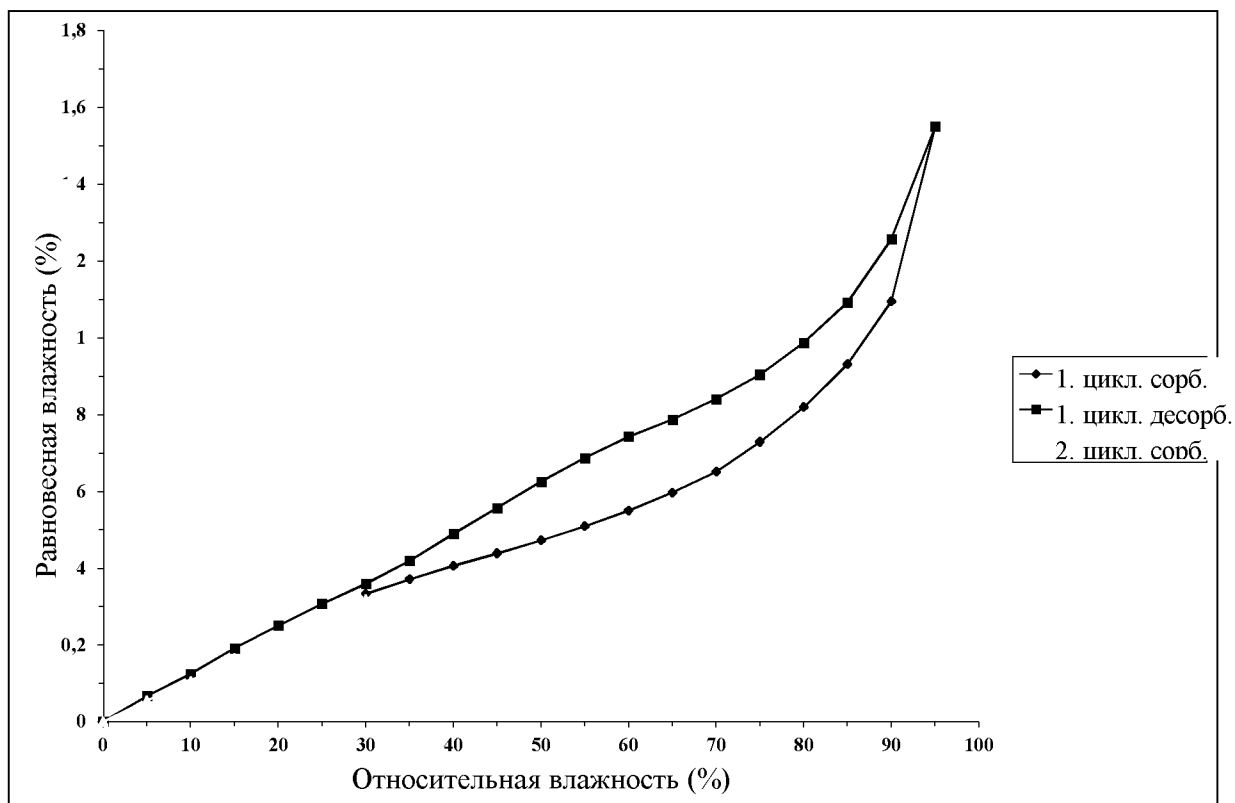
Фиг. 4. Изотермы сорбции воды при 25 °С дигидратной соли бромоводорода палбоциклиба (1:2)



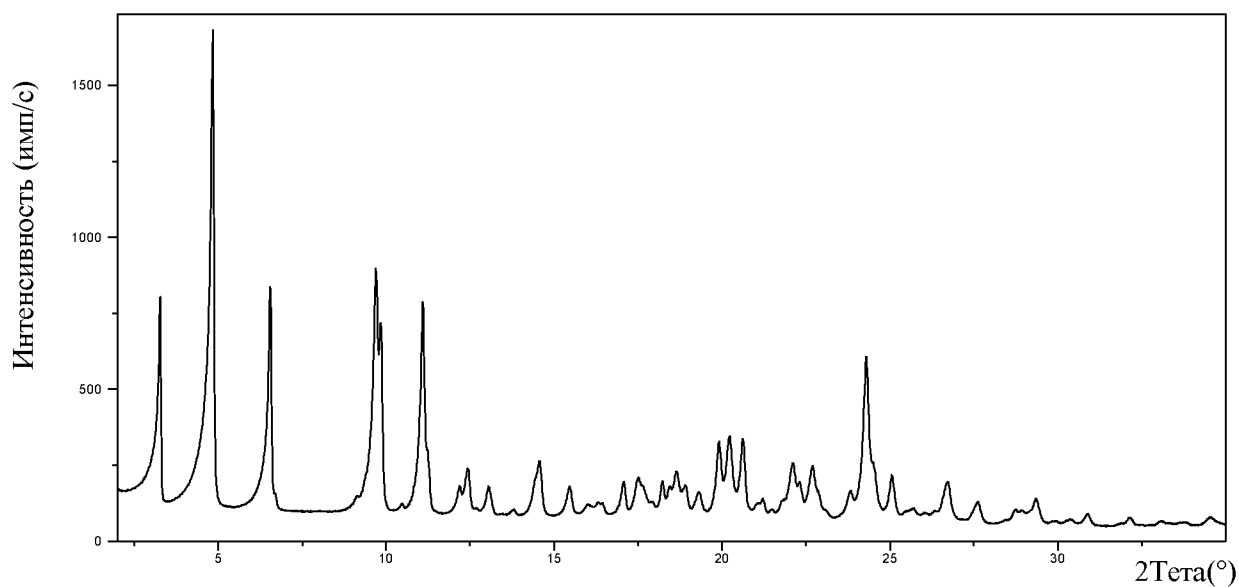
Фиг. 5. Порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы Е гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1)



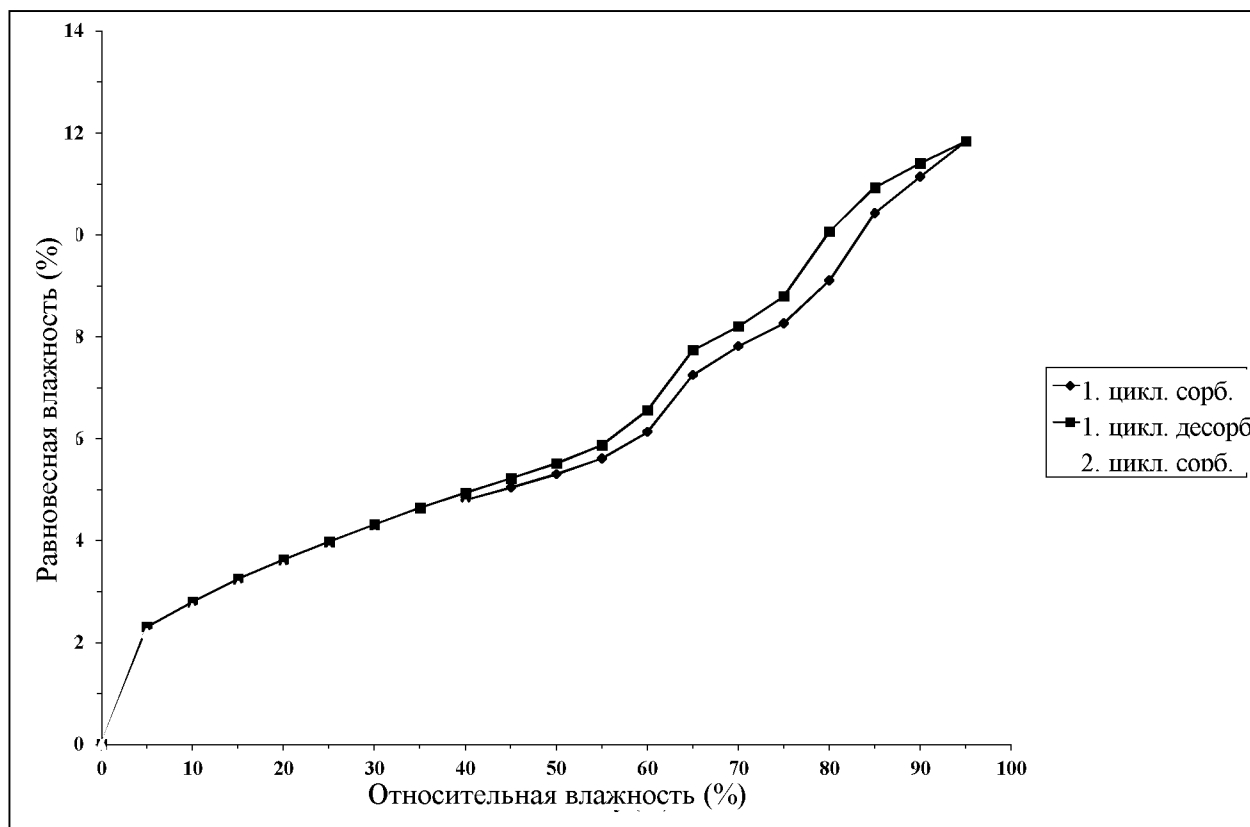
Фиг. 6: Изотермы сорбции воды при 25 °С Формы Е гидрохлоридной соли палбоциклиба (1:1)



Фиг. 7: Порошковая рентгеновская дифрактограмма дигидратной соли сульфата палбоциклиба (2:1)

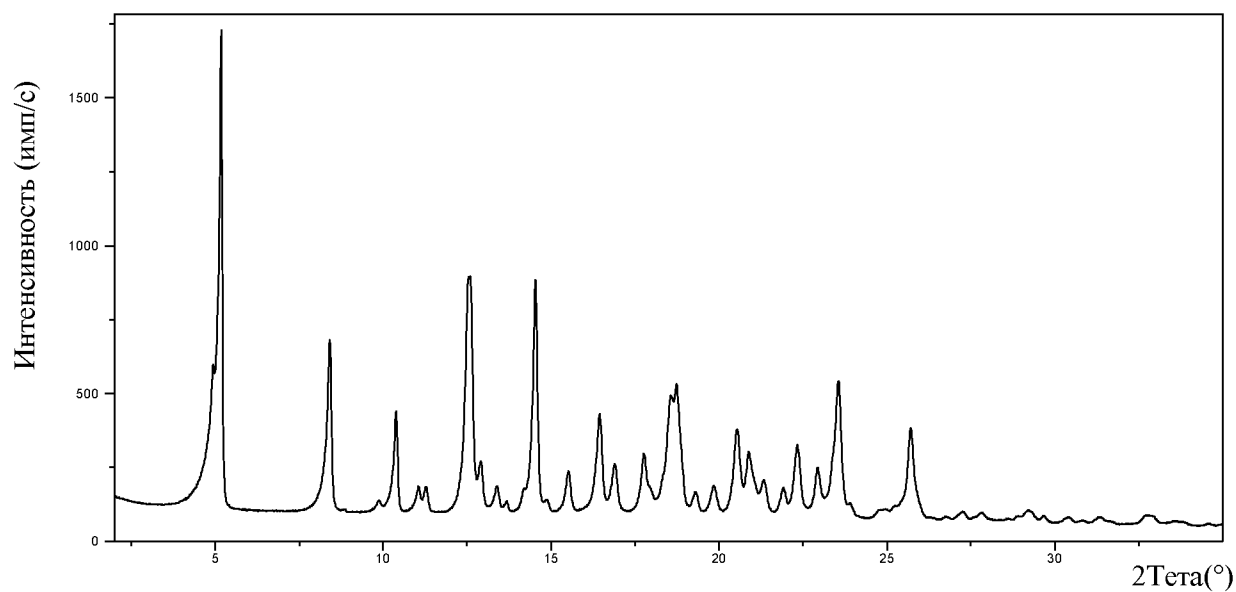


Фиг. 8: Изотермы сорбции воды при 25 °С дигидратной соли сульфата палбоциклиба (2:1)

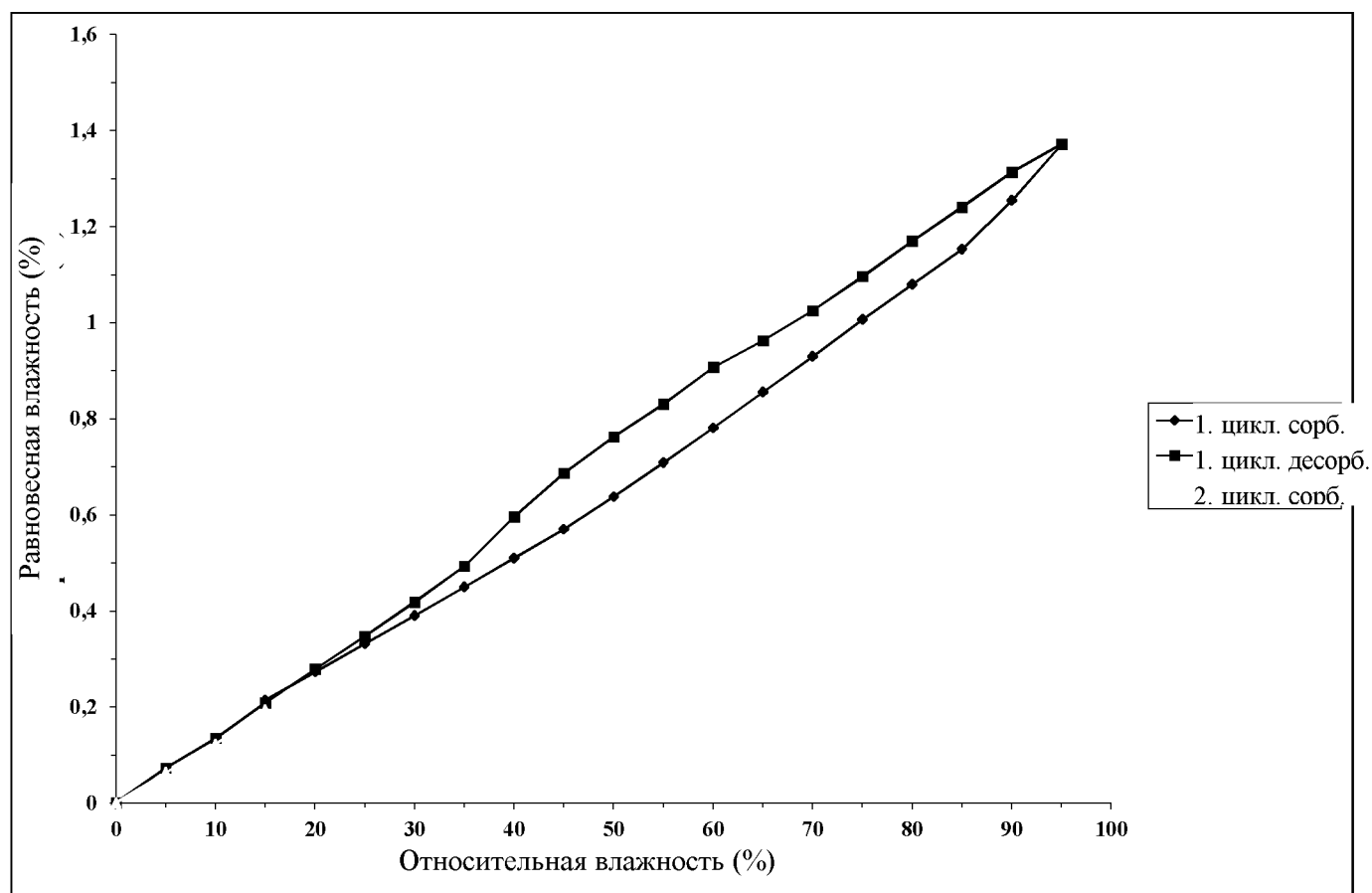




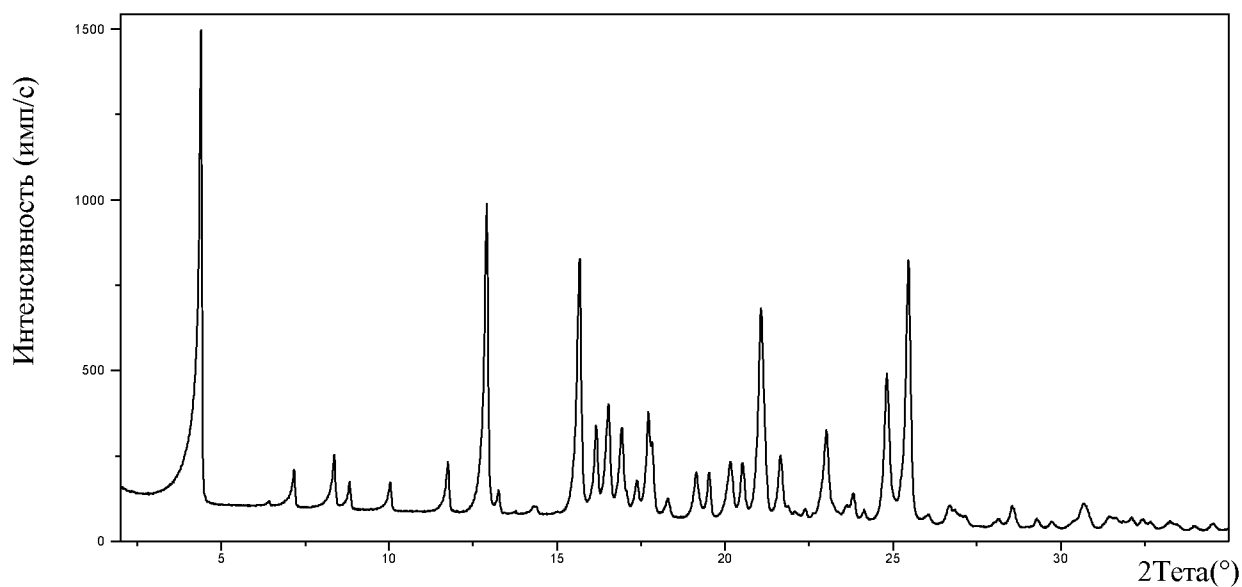
Фиг. 9. Порошковая рентгеновская дифрактограмма камзилатной соли палбоциклиба (1:1)



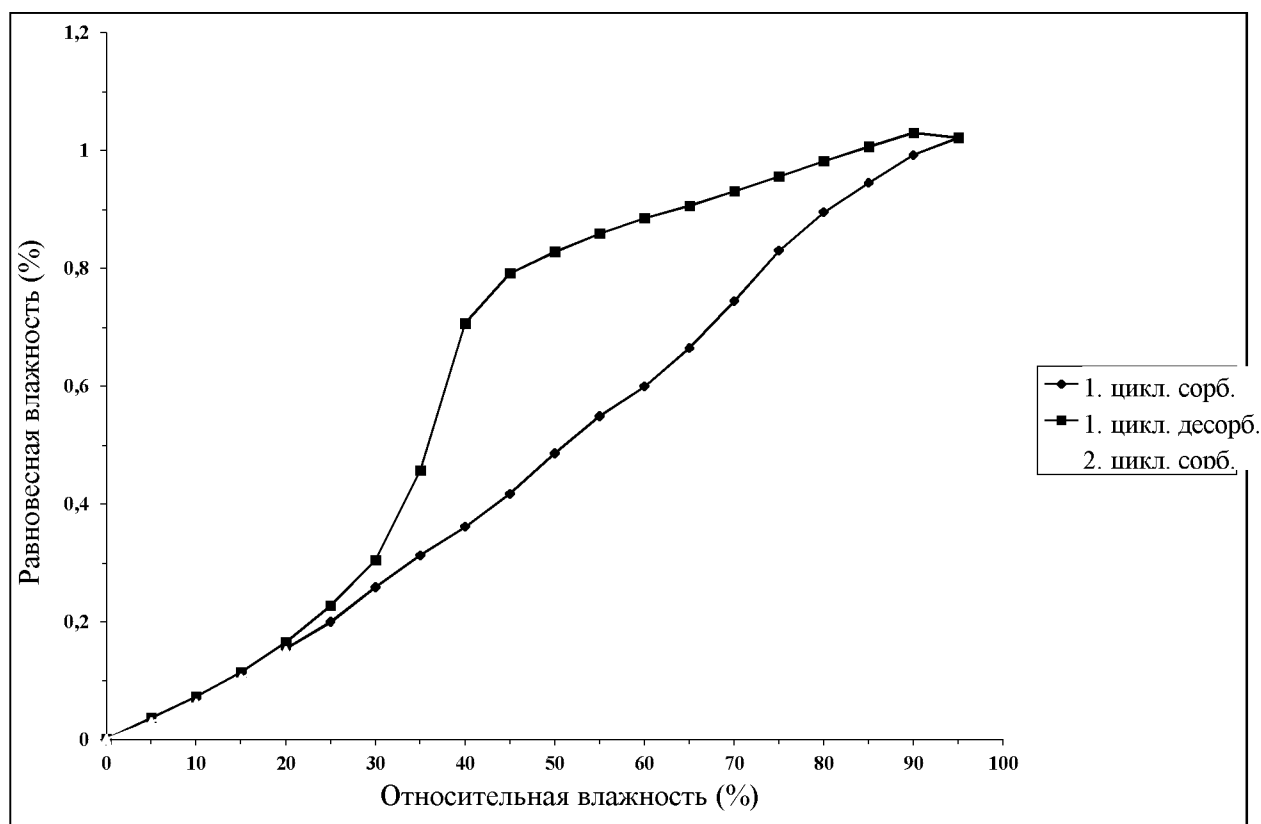
Фиг. 10. Изотермы сорбции воды при 25 °С камзилатной соли палбоциклиба (1:1)



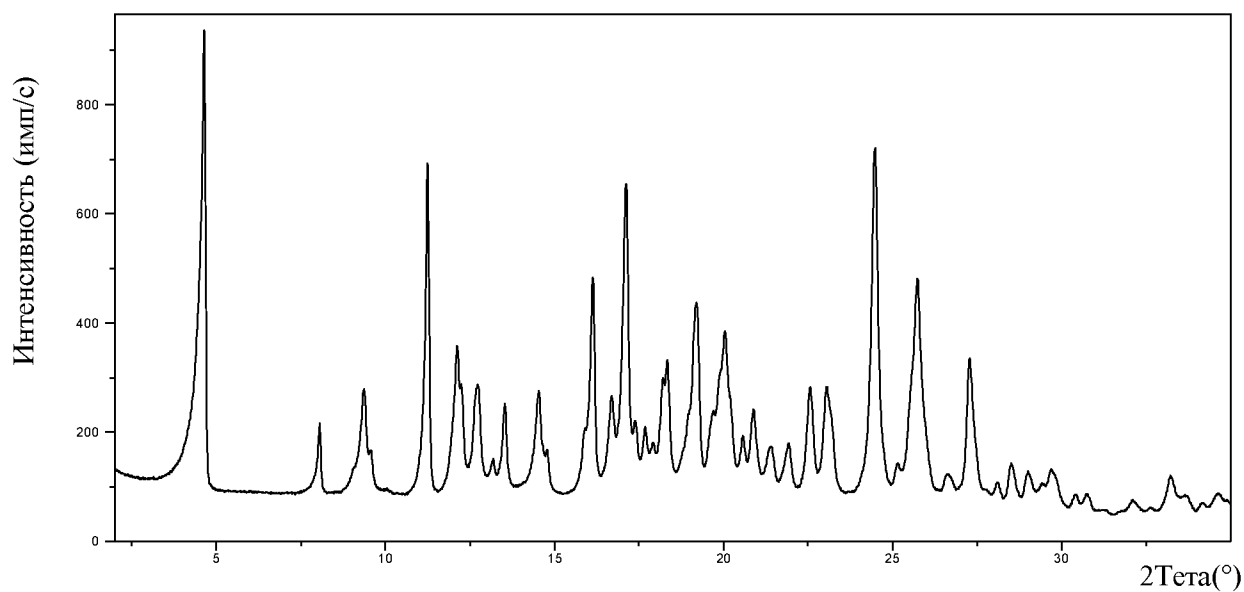
Фиг. 11. Порошковая рентгеновская дифрактограмма напзилатной соли палбоциклиба (1:1)



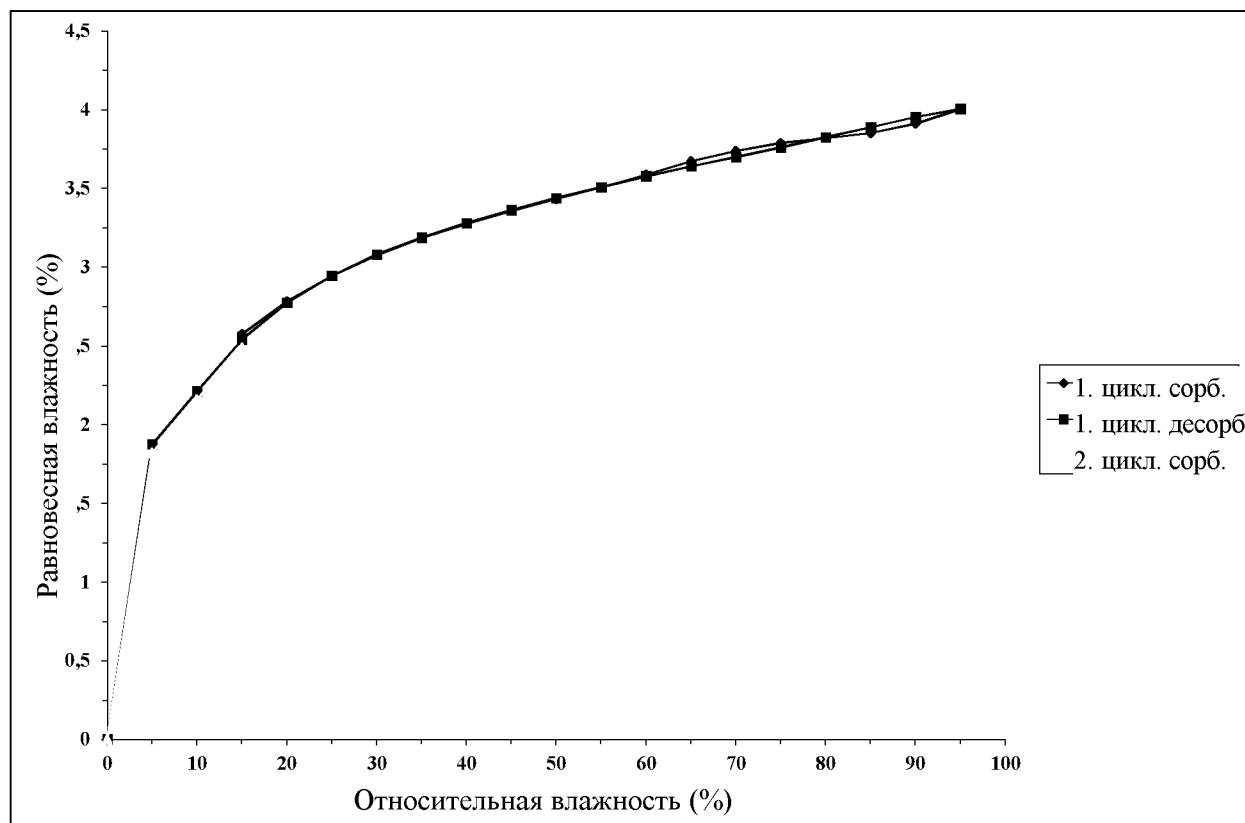
Фиг. 12: Изотермы сорбции воды при 25 °С напзилатной соли палбоциклиба (1:1)



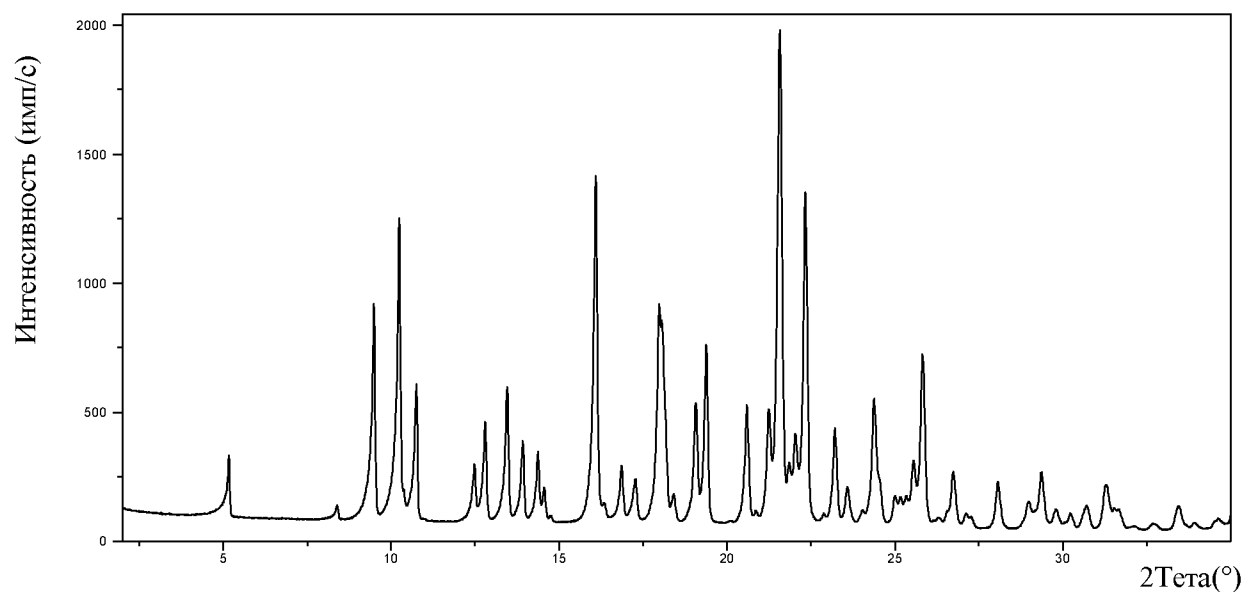
Фиг. 13. Порошковая рентгеновская дифрактограмма дигидратной соли напзилата палбоциклиба (1:2)



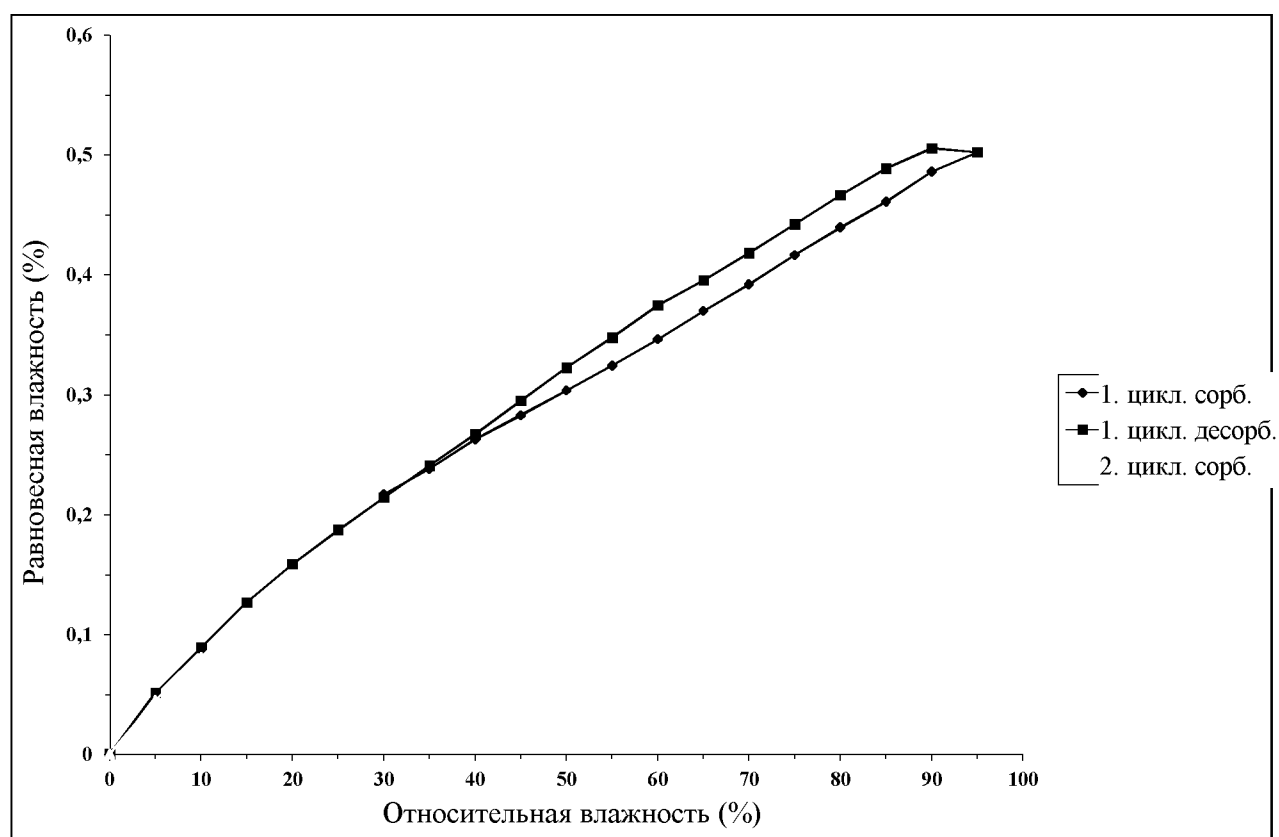
Фиг. 14. Изотермы сорбции воды при 25 °С дигидратной соли напзилата палбоциклиба (1:2)



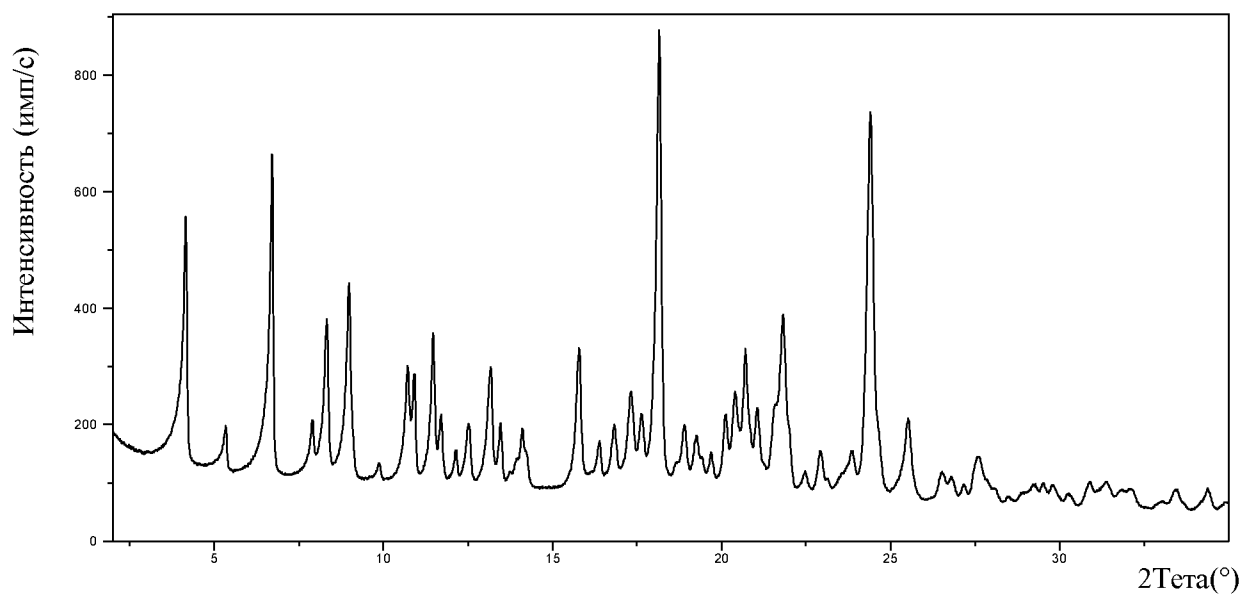
Фиг. 15. Порошковая рентгеновская дифрактограмма тозилатной соли палбоциклиба (1:1)



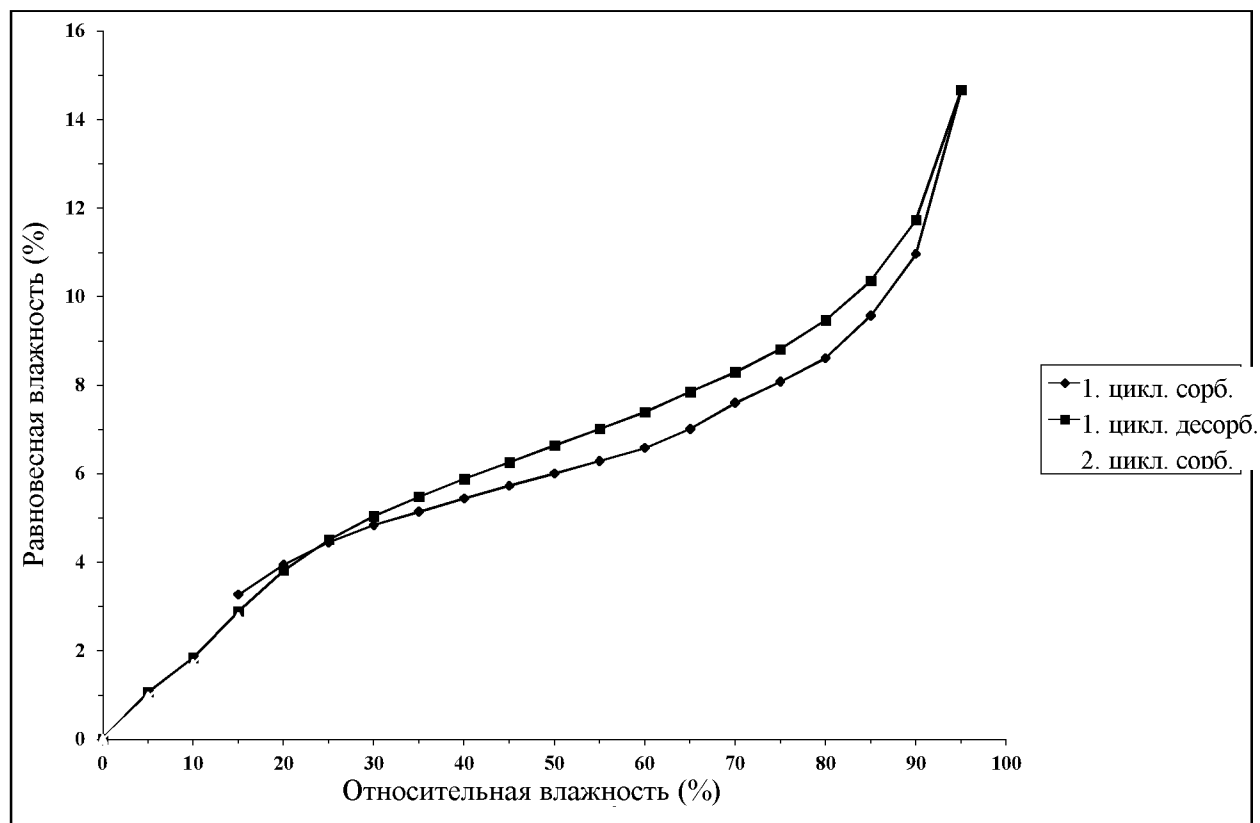
Фиг. 16. Изотермы сорбции воды при 25 °С тозилатной соли палбоциклиба (1:1)



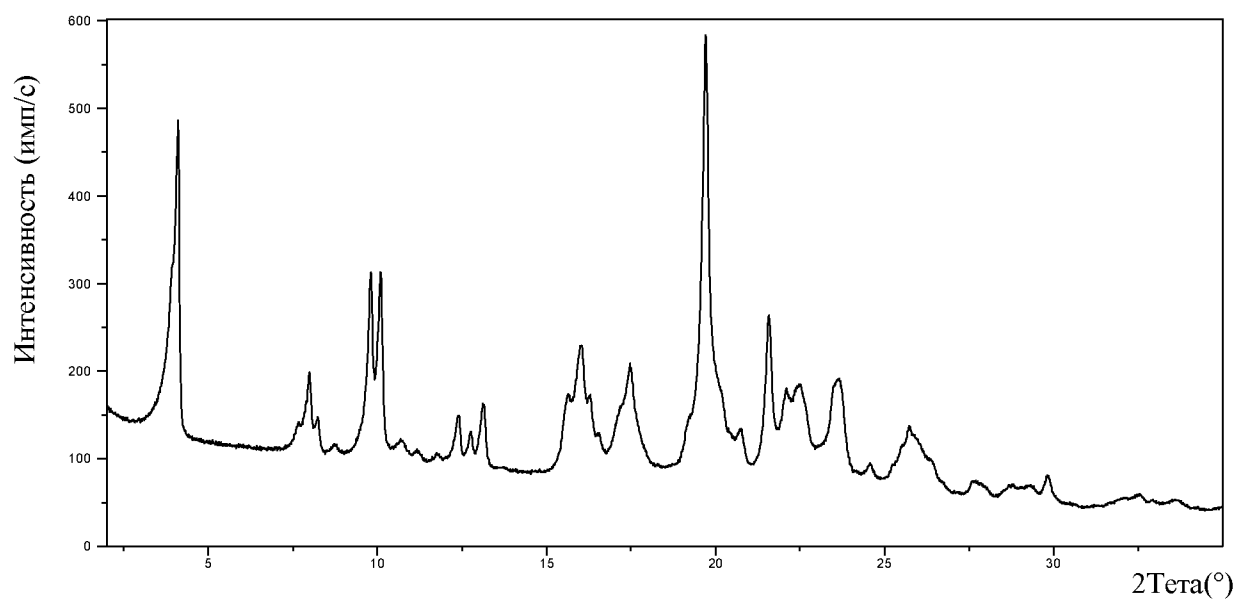
Фиг. 17. Порошковая рентгеновская дифрактограмма моногидратной соли цитрата палбоциклиба (1:1)



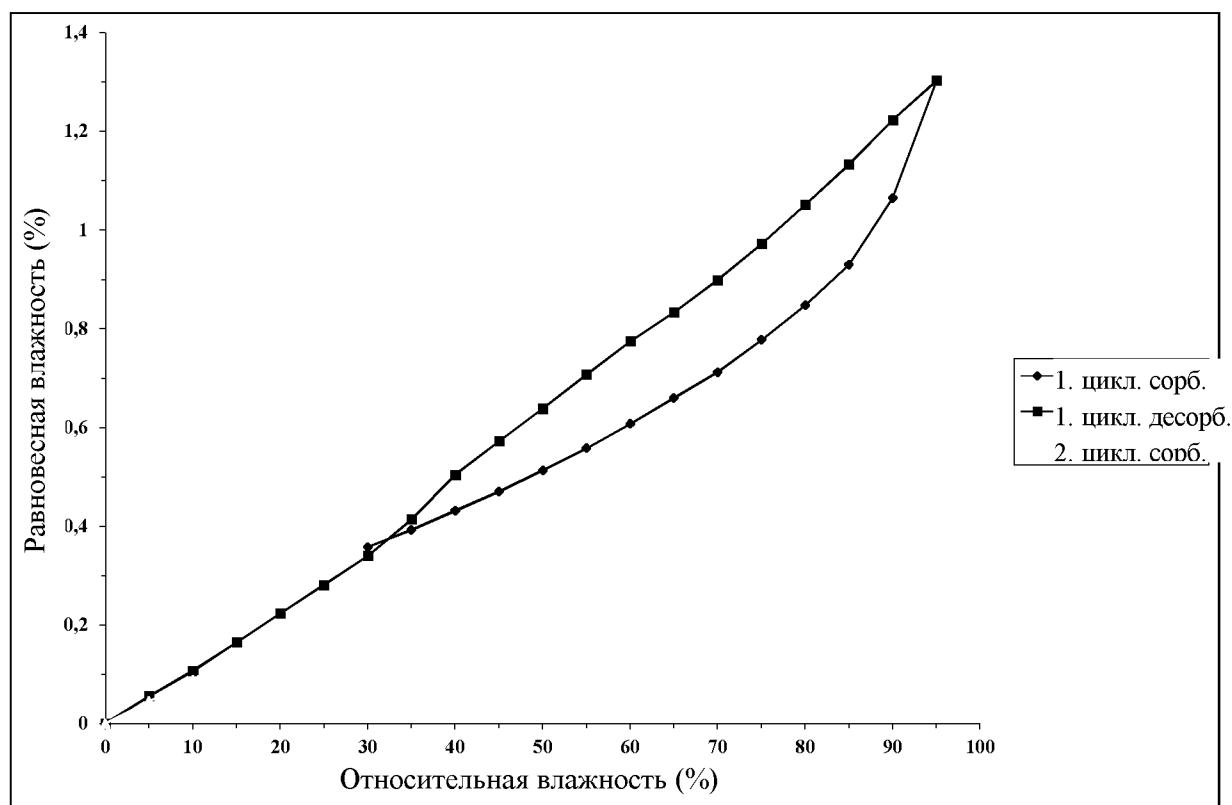
Фиг. 18. Изотермы сорбции воды при 25 °С моногидратной соли цитрата палбоциклиба (1:1)



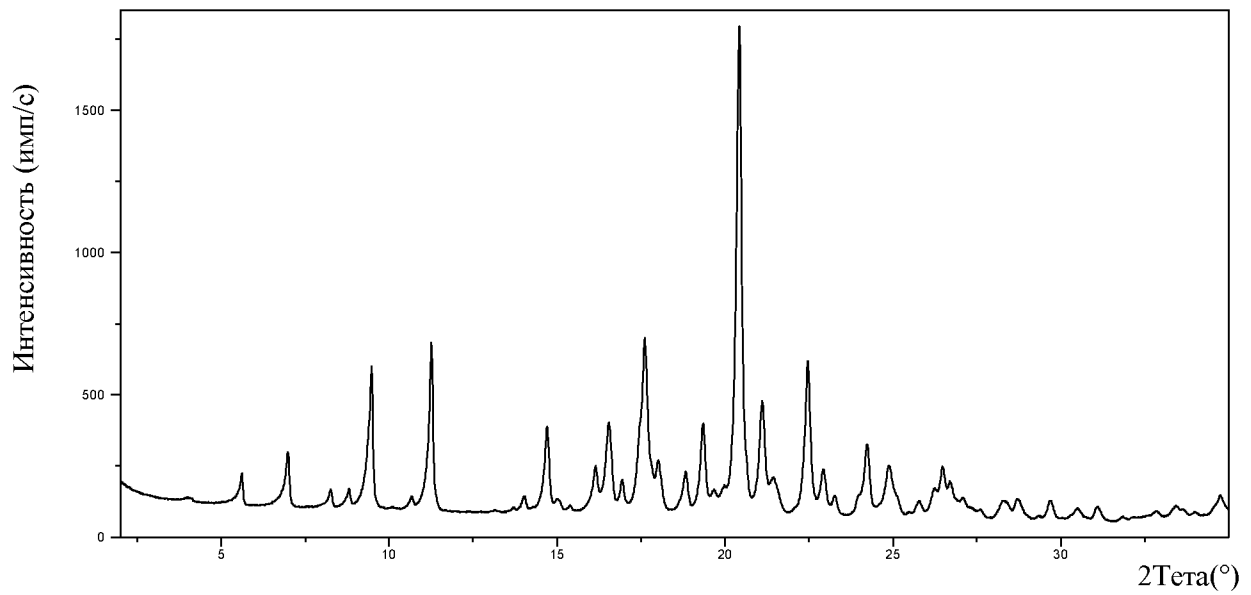
Фиг. 19. Порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы I малеатной соли палбоциклина (1:1)



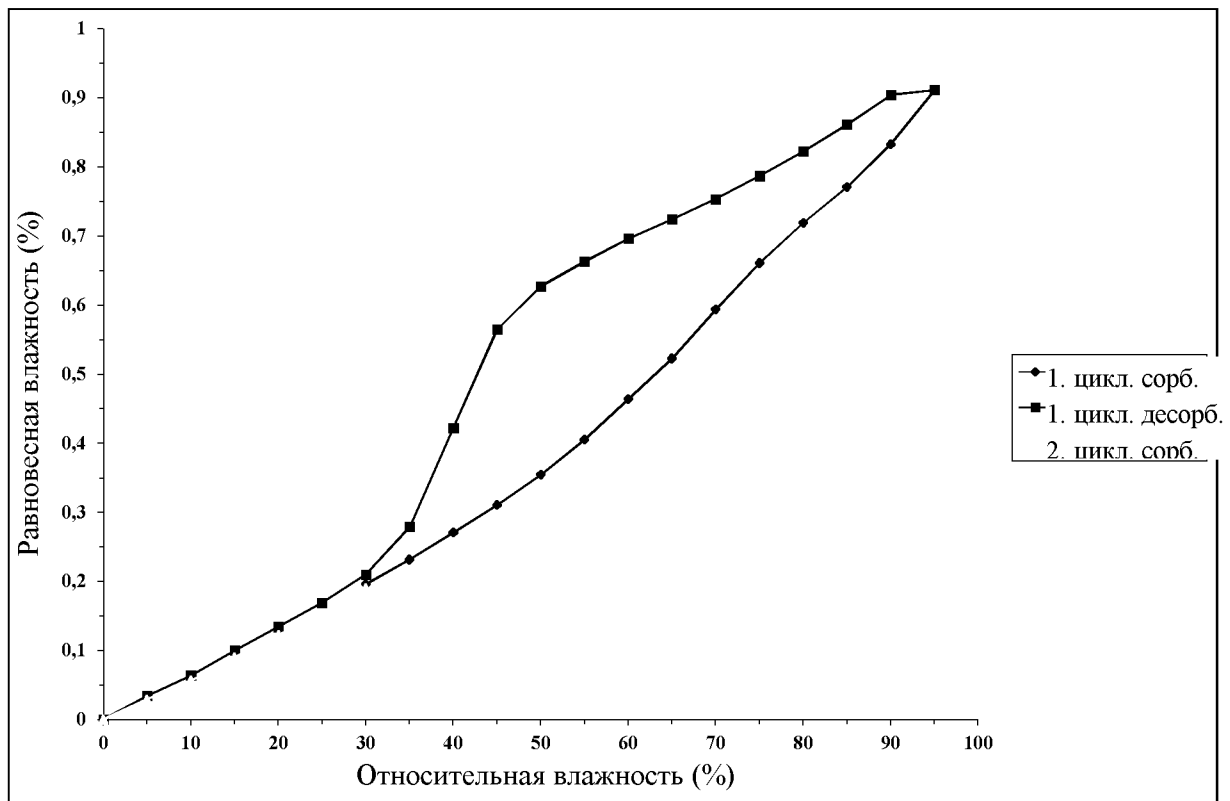
Фиг. 20. Изотермы сорбции воды при 25 °С Формы I малеатной соли палбоциклина (1:1)



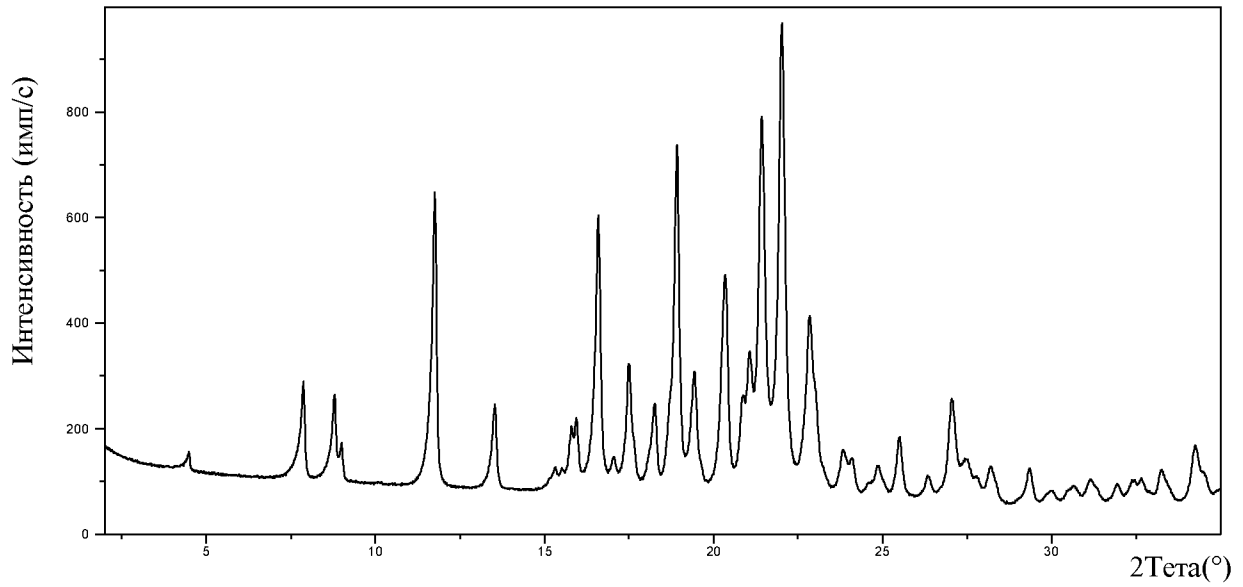
Фиг. 21. Порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы II малеатной соли палбоциклиба (1:1)



Фиг. 22. Изотермы сорбции воды при 25 °С Формы II малеатной соли палбоциклиба (1:1)



Фиг. 23. Порошковая рентгеновская дифрактограмма оксалатной соли палбоциклиба (1:1)



Фиг. 24. Изотермы сорбции воды при 25 °С оксалатной соли палбоциклиба (1:1)

