

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201891430 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.11.30

(51) Int. Cl. C07D 239/84 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.12.16

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ЗАМЕЩЕННЫХ 5,6-ДИГИДРО-6-
ФЕНИЛБЕНЗО[*F*]ИЗОХИНОЛИН-2-АМИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 62/268,747

(32) 2015.12.17

(33) US

(86) PCT/US2016/067164

(87) WO 2017/106642 2017.06.22

(71) Заявитель:

АРКБЮЛ, ИНК. (US)

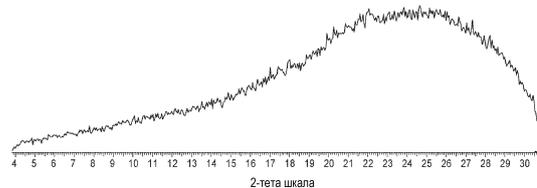
(72) Изобретатель:

Бэйтс Крейг, Рид Дэвид П. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к твердым формам дигидрохлорида (R)-6-(2-фторфенил)-N-(3-(2-метоксиэтиламино)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2-амин, способам их получения и применения.



201891430
A1

201891430

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-550420EA/045

**ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ЗАМЕЩЕННЫХ 5,6-ДИГИДРО-6-
ФЕНИЛБЕНЗО [F] ИЗОХИНОЛИН-2-АМИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Перекрестная ссылка на родственную заявку

По настоящей заявке испрашивается приоритет и/или продление приоритета в соответствии с заявкой США серийный номер 62/268747, поданной 17 декабря 2015 года, содержание которой включено в настоящее описание полностью посредством ссылки.

Уровень техники

Злокачественная опухоль является второй основной причиной смертности в Соединенных Штатах, уступая только заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Несмотря на последние достижения в диагностике и лечении злокачественной опухоли, оперативное вмешательство и лучевая терапия могут быть лечебными в случае, если злокачественная опухоль обнаружена на ранней стадии, однако современные виды лекарственной терапии метастатического заболевания являются в основном паллиативными и редко обеспечивают долговременную терапию. Даже при появлении на рынке новых химиотерапевтических средств, сохраняется потребность в применении новых лекарственных препаратов, эффективных при монотерапии, или в сочетании с существующими средствами в качестве терапии первой линии, а также терапии второй и третьей линии при лечении резистентных опухолей.

Клетки злокачественной опухоли по определению являются гетерогенными. Например, в пределах одного типа ткани или клетки сложные мутационные "механизмы" могут привести к развитию злокачественной опухоли. Таким образом, гетерогенность часто существует между клетками злокачественной опухоли, взятыми от опухолей одной и той же ткани и аналогичного типа, возникающих у разных индивидуумов. Часто наблюдаемые мутационные "механизмы", связанные с некоторыми видами злокачественной опухоли, могут различаться между одним и другим типами ткани (например, часто наблюдаемые мутационные "механизмы", приводящие к злокачественной опухоли толстой кишки, могут отличаться от часто наблюдаемых

"механизмов", приводящих к лейкозам). Поэтому часто бывает трудно предсказать, будет ли конкретная злокачественная опухоль отвечать на конкретное химиотерапевтическое средство.

Компоненты путей клеточной сигнальной трансдукции, которые регулируют рост и дифференцировку нормальных клеток, могут, когда они дисрегулированы, приводят к развитию нарушений клеточной пролиферации и злокачественной опухоли. Мутации в клеточных сигнальных белках могут приводить к тому, что такие белки могут экспрессироваться или активироваться на неприемлемых уровнях или в ненадлежащее время в процессе клеточного цикла, что, в свою очередь, может привести к неконтролируемому росту клеток или изменениям свойств межклеточного связывания. Например, в процессе развития и прогрессирования злокачественных опухолей наблюдается дисрегуляция рецепторных тирозинкиназ посредством мутации, перестройки генов, амплификации генов и сверхэкспрессии как рецептора, так и лиганда.

FGFR2 является членом семейства рецепторов фактора роста фибробластов, где аминокислотная последовательность является высоко консервативной между его членами и в течение развития. Члены семейства FGFR отличаются друг от друга своим сродством к лиганду и распределением в тканях. Непроцессированный репрезентативный белок состоит из внеклеточной области, состоящей из трех иммуноглобулин-подобных доменов, отдельного гидрофобного трансмембранного сегмента и домена цитоплазматической тирозинкиназы. Внеклеточная часть белка взаимодействует с факторами роста фибробластов, регулируя сигналы ниже далее по каскаду, в конечном счете оказывая влияние на митогенез и дифференцировку.

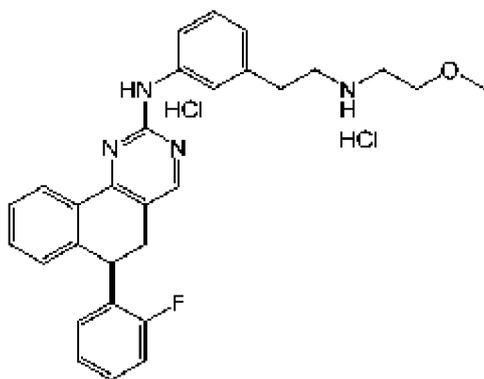
Изменения активности (экспрессии) гена FGFR2 связаны с некоторыми видами злокачественной опухоли. Измененная экспрессия генов может усилить несколько связанных со злокачественной опухолью событий, таких как пролиферация клеток, перенос клеток и развитие новых кровеносных сосудов, которые питают растущую опухоль. Ген FGFR2 является патологически активным (сверхэкспрессированным) при определенных типах злокачественной

опухоли желудка, и эта амплификация связана с неблагоприятным прогнозом и ответом на стандартные клинические методы. Патологическая экспрессия FGFR2 также обнаружена у пациентов со злокачественной опухолью предстательной железы. Более 60% женщин со злокачественной опухолью молочной железы в Соединенных Штатах имеют, по крайней мере, одну мутацию в этом гене.

Соответственно, необходимы новые соединения и способы для модулирования FGFR2 и лечения нарушений клеточной пролиферации, включая злокачественную опухоль. Настоящая заявка удовлетворяет эти потребности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к твердым формам дигидрохлорида (R)-6-(2-фторфенил)-N-(3-(2-(2-метоксиэтиламино)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амин (соединение А) следующей структуры:



В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к аморфной форме соединения А. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.1. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма характеризуется температурой стеклования, равной приблизительно 102°C. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой около 98°C, что определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). В одном из вариантов осуществления, аморфная форма характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая показана на фиг.2.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к кристаллическим формам соединения А. В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфным модификациям соединения А.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы А соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 12,0, 14,8 и 20,8 °2 θ , при использовании Cu-K α -излучения. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.4А, 4В или 4С.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы А соединения А, характеризующейся эндотермическими событиями с начальной температурой от около 40°C до около 49°C, от около 72°C до около 74°C и от около 143°C до около 149°C, что определено методом дифференциального термического анализа (DTA) или дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы А характеризуется термограммой DTA, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.6А или термограмме DSC, по существу аналогичной той, которая приведена на фиг.6В.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы Е соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,4, 12,4 и 23,7 °2 θ , при использовании Cu-K α -излучения. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы Е характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.8.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы С соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 8,9, 20,2 и 20,9 °2 θ ,

при использовании $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.10.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы С соединения А, характеризующейся эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 152°C , что определено методом DSC. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы С характеризуется DSC термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.11.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы D соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно $14,9$, $23,1$ и $23,8^{\circ}2\theta$, при использовании $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.13А, 13В или 13С.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы D соединения А, характеризующейся эндотермическим событием с начальной температурой от приблизительно 110°C до приблизительно 123°C , что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы D характеризуется термограммой DTA, по существу аналогичной той, которая представлена на любой из фигур 16А, 16В, 16С и 16D.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы F соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно $11,1$, $17,9$ и $28,2^{\circ}2\theta$, при использовании $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.17А или 17В.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы F соединения А, характеризующейся эндотермическими событиями с начальной температурой приблизительно 51°C и приблизительно 133°C, что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы F характеризуется термограммой DTA, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.18.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы G соединения А характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 9,0, 9,6 и 24,2 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.20А, 20В или 20С.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы G соединения А, характеризующейся эндотермическим событием с начальной температурой от приблизительно 108°C и приблизительно 125°C, что определено методом DTA. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы G характеризуется термограммой DTA по существу аналогичной той, которая представлена на любой из фигур 21А, 21В, 21С и 21D.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к твердой модификации формы В соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 5,2, 9,3, и 10,6 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, твердая модификация формы В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.25. В одном из вариантов осуществления, твердая модификация формы В является частично кристаллической и частично аморфной.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к твердой модификации формы В соединения А, характеризующейся эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 158°C, что определено методом DSC. В одном из вариантов осуществления, твердая модификация формы В характеризуется DSC термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.26.

Настоящая заявка также обеспечивает фармацевтической композиции, содержащей любую из твердых форм соединения А (например, любую из форм А, С, D, Е, F и G, твердой формы В и аморфной формы), как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Настоящая заявка также относится к способу лечения нарушения клеточной пролиферации, включающему введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей любую из твердых форм соединения А, как описано в настоящем документе.

Настоящая заявка также относится к твердой форме соединения А, как описано в настоящем документе, для использования в производстве лекарственного средства для лечения нарушения клеточной пролиферации у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Настоящая заявка также относится к применению твердой формы соединения А, как описано в настоящем документе, в лечении нарушения клеточной пролиферации у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же самое значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которому относится настоящее изобретение. В описании, формы единственного числа также включают множественное число, если в контексте явно не указано иное. Хотя способы и вещества, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы в практике или исследованиях настоящего изобретения, подходящие способы и вещества описаны ниже. Все

публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, указанные в настоящем документе, включены посредством ссылки. Приведенные в настоящем документе источники не относятся к уровню техники в отношении настоящей заявки. В случае разногласий настоящее описание, включая определения, будет определяющим. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не рассматриваются как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

На **фиг. 1** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной формы соединения А.

На **фиг. 2** представлен термический анализ аморфной формы соединения А методом DSC.

На **фиг. 3** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы аморфной формы соединения А до и после хранения при 40°C и 75% относительной влажности.

На **фиг. 4А** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А.

На **фиг. 4В** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы А до и после хранения при 40°C и 75% относительной влажности.

На **фиг. 4С** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы А до и после хранения при 25°C и 96% относительной влажности.

На **фиг. 5** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы А от образца для исследования исходной гидратации (верхняя панель) и образца с повышением масштаба шкалы перед сушкой (средняя панель) и после сушки (нижняя панель).

На **фиг. 6А** представлен термический анализ методом DTA и TG формы А.

На **фиг. 6В** представлен термический анализ методом DSC и TG формы А.

На **фиг. 7** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы А при различных температурах.

На **фиг. 8** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма, показывающая переход от формы Е к форме А.

На **фиг. 9** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы А до и после до и после GVS.

На **фиг. 10** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы С.

На **фиг. 11** представлена DSC термограмма и TG анализ формы С.

На **фиг. 12** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы С при различных температурах.

На **фиг. 13А** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы D.

На **фиг. 13В** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы D до сушки до сушки (верхняя панель) и после сушки (нижняя панель).

На **фиг. 13С** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы D до сушки (верхняя панель) и после сушки (нижняя панель).

На **фиг. 14** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы D в различных указанных условиях хранения.

На **фиг. 15** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы D до и после проведения GVS.

На **фиг. 16А** представлен термический анализ методом DTA и TG формы D.

На **фиг. 16В** представлен термический анализ методом DTA и TG формы D.

На **фиг. 16С** представлен термический анализ методом DTA и TG формы D.

На **фиг. 16D** представлен термический анализ методом DTA и TG формы D.

На **фиг. 17А** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы F.

На **фиг. 17В** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы F: образца, полученного путем хранения

аморфной формы соединения А при 40°C/75% относительной влажности (верхняя панель) и образца, полученного путем образования взвеси аморфной формы соединения А в ацетонитриле (нижняя панель).

На **фиг.18** представлен термический анализ методом DTA и TG формы F.

На **фиг.19** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы F при различных температурах.

На **фиг.20А** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы G.

На **фиг.20В** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы G (верхняя панель), после добавления растворителя при 50°C в течение 96 часов (средняя панель) и через еще 48 часов при 50°C (нижняя панель).

На **фиг.2С** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы G: эталонного образца (верхняя панель) и образца в масштабе 15 г до сушки (средняя панель) и после сушки (нижняя панель).

На **фиг.21А** представлен термический анализ методом DTA и TG формы G.

На **фиг.21В** представлен термический анализ методом DTA и TG формы G.

На **фиг.21С** представлен термический анализ методом DTA и TG формы G.

На **фиг.21D** представлен анализ методом DSC формы G.

На **фиг.22** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы G до (верхняя панель) и после (нижняя панель) проведения анализа DVS.

На **фиг.23** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы G до (верхняя панель) и после хранения при 40°C и 75% относительной влажности (второй ряд сверху), при 40°C (третий ряд сверху) и при 60°C (нижняя панель).

На **фиг.24** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы G до (верхняя панель) и после (нижняя панель) определения термодинамической растворимости в воде.

На **фиг.25** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма твердой модификации формы В соединения А.

На **фиг.26** представлен термический анализ методом DSC и TG твердой модификации формы В соединения А.

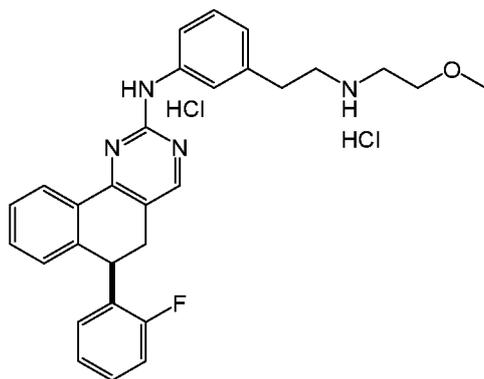
На **фиг.27** представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы монокристалла соединения А (смоделированная, верхняя) и формы D (экспериментальная, нижняя).

Подробное описание

Твердые формы

Аморфная форма

Настоящее изобретение относится к твердым формам дигидрохлорида $(R)-6-(2\text{-фторфенил})\text{-}N\text{-}(3\text{-}(2\text{-метоксиэтиламино)этил)фенил}\text{-}5,6\text{-дигидробензо[h]хиназолин-2\text{-амина}$ дигидрохлорида $(R)-6-(2\text{-фторфенил})\text{-}N\text{-}(3\text{-}(2\text{-метоксиэтиламино)этил)фенил}\text{-}5,6\text{-дигидробензо[h]хиназолин-2\text{-амина}$ (соединение А) следующей структуры:



В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к аморфной форме соединения А. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.1. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма характеризуется температурой стеклования при приблизительно 102°C . В одном из вариантов осуществления, аморфная форма характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 98°C , что определено методом DSC. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая показана на фиг.2.

В одном из вариантов осуществления, аморфная форма преобразуется в полиморфную модификацию формы F соединения А при хранении при 40°C/75% относительной влажности.

Кристаллические формы

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к кристаллическим формам соединения А. В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфным модификациям соединения А. В одном из вариантов осуществления, кристаллическая форма соединения А представляет собой сольват. В одном из вариантов осуществления, кристаллическая форма соединения А представляет собой гидрат. В одном из вариантов осуществления, кристаллическая форма соединения А представляет собой моногидрат. В одном из вариантов осуществления, кристаллическая форма соединения А представляет собой полугидрат. В одном из вариантов осуществления, кристаллическая форма соединения А представляет собой ДМСО-сольват. В одном из вариантов осуществления, кристаллическая форма соединения А представляет собой моно-ДМСО-сольват. В одном из вариантов осуществления, кристаллическая форма соединения А представляет собой геми-ДМСО-сольват.

Форма А

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы А соединения А ("форма А"), характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при около 12,0, 14,8 и 20,8 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 7,0, 12,0, 14,8, 20,8 и 22,3 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 3,9, 7,0, 7,3, 9,6, 12,0, 12,7, 14,8, 15,3, 20,8, 21,1 и 22,3 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах

приблизительно 3,9, 7,0, 7,3, 8,7, 9,6, 12,0, 12,7, 13,8, 14,8, 15,3, 20,2, 20,8, 21,1, 22,3 и 27,9 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно в положениях, показанных в таблице ниже:

Перечень пиков		
Положение [°2θ]	Высота [имп./сек]	Относительная интенсивность [%]
3,9412	200,55	28,31
6,9663	523,96	73,96
7,3452	47,55	67,55
8,6586	173,68	24,51
9,5546	508,46	71,77
11,9659	551,78	77,88
12,6976	383,86	54,18
13,8146	126,60	17,87
14,7909	684,31	96,59
15,2987	397,01	56,04
16,2613	102,84	14,52
16,6588	63,21	8,92
17,4470	23,20	3,28
20,1585	180,78	25,52
20,7539	708,46	100,00
21,1397	201,39	28,43
22,2583	532,01	75,09
24,0525	19,48	2,75
25,6131	46,96	6,63
27,8614	103,31	14,58
28,6483	86,71	12,24

В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.4А, 4В или 4С. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.4А.

В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется эндотермическими событиями с начальной температурой от около 40°C до приблизительно 49°C, от приблизительно 72°C до приблизительно 74°C, и от приблизительно 143°C до приблизительно 149°C, что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется еще одним эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 112°C, что

определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется эндотермическими событиями с начальной температурой приблизительно 40°C , приблизительно 72°C и приблизительно 143°C , что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется еще одним эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 112°C , что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется эндотермическими событиями с начальной температурой приблизительно 49°C , приблизительно 74°C и приблизительно 149°C , что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, форма А характеризуется термограммой DTA, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.6А, или DSC термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.6В.

В одном из вариантов осуществления, форма А демонстрирует потерю массы приблизительно $1,4\%$ при температуре в диапазоне от около 25°C до около 60°C , приблизительно $1,5\%$ при температуре в диапазоне от 60°C до около 110°C , и приблизительно $2,2\%$ при температуре в диапазоне от 110°C до около 170°C , что определено методом TGA.

В одном из вариантов осуществления, форма А является гигроскопичной. В одном из вариантов осуществления, форма А демонстрирует умеренную гигроскопичность в диапазоне от 0 до 70% относительной влажности при 25°C (например, около $2,5\%$ мас./мас. поглощения влаги). В одном из вариантов осуществления, форма А демонстрирует значительную гигроскопичность в диапазоне от 70 до 90% относительной влажности при 25°C (например, около 5% мас./мас. поглощения влаги).

В одном из вариантов осуществления, форма А стабильна при различных условиях хранения. В одном из вариантов осуществления, форма А стабильна при температуре в диапазоне от около 20°C до около 50°C (например, 25°C или 40°C) в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух

месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года. В одном из вариантов осуществления, форма А стабильна при относительной влажности в диапазоне от около 60% до около 98% (например, при 75% относительной влажности или 96% относительной влажности) в течение как минимум одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года. В одном из вариантов осуществления, форма А стабильна при 40°C/75% относительной влажности в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года. В одном из вариантов осуществления, форма А стабильна при 25°C/96% относительной влажности в течение как минимум одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года.

В одном из вариантов осуществления, форма А растворима в водном растворе. В одном из вариантов осуществления, форма А полностью растворяется в водном растворе (например, воде) при комнатной температуре (>20 мг/мл). В одном из вариантов осуществления, форма А имеет низкую термодинамическую растворимость в воде (например, ниже 1,5 мг/мл). В одном из вариантов осуществления, форма А образует гель после того, как раствориться.

В одном из вариантов осуществления, форма А представляет собой гидрат. В одном из вариантов осуществления, форма А представляет собой моногидрат.

В одном из вариантов осуществления, форму А получают путем образования взвеси аморфной формы соединения А в растворителе. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма соединения А образует взвесь в ацетоне, 1,4-диоксане или этаноле или их смеси. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется при температуре приблизительно 50°C. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется с непрерывным перемешиванием. В одном из вариантов осуществления, взвесь подвергается циклическому изменению температуры. В одном

из вариантов осуществления, взвесь подвергается циклическому изменению температуры от около 15°C до около 50°C. В другом варианте осуществления, взвесь подвергается циклическому изменению температуры в диапазоне от около 20°C до около 50°C, от около 25°C до около 50°C, от около 30°C до около 50°C, от около 35°C до около 50°C, от около 40°C до около 50°C, от около 15°C до около 45°C, от около 15°C до около 40°C, от около 15°C до около 35°C, от около 15°C до около 30°C, от около 15°C до около 25°C, от около 20°C до около 45°C, от около 20°C до около 40°C, от около 20°C до около 35°C, от около 20°C до около 30°C, от около 25°C до около 45°C, от около 25°C до около 40°C, от около 25°C до около 35°C, от около 30°C до около 45°C, от около 30°C до около 40°C или от около 35°C до около 45°C.

В одном из вариантов осуществления, форма А превращается в полиморфную модификацию формы Е соединения А при нагревании. В одном из вариантов осуществления, форма А превращается в полиморфную модификацию формы Е соединения А при нагревании выше 100°C. В одном из вариантов осуществления, форма А превращается в полиморфную модификацию формы Е соединения А при нагревании до или выше 120°C.

Форма Е

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы Е соединения А ("форма Е"), характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,4, 12,4 и 23,7 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма Е характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,4, 12,4, 17,4, 23,7, 25,5 и 27,4 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма Е характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,4, 12,4, 13,7, 15,4, 15,8, 17,4, 19,9, 20,7, 21,2, 23,7, 25,5 и 27,4 °2θ, при

использовании $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. В одном из вариантов осуществления, форма Е характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 4,0, 7,1, 7,8, 10,4, 12,4, 13,7, 14,3, 15,4, 15,8, 17,4, 19,9, 20,7, 21,2, 22,2, 23,7, 25,5 и 27,4 $^{\circ}2\theta$, при использовании $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. В одном из вариантов осуществления, форма Е характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно в положениях, показанных в таблице ниже:

Перечень пиков
Положение [$^{\circ}2\theta$]
4,0
7,1
7,8
10,4
12,4
13,7
14,3
15,4
15,8
17,4
19,9
20,7
21,2
21,7
22,2
23,7
24,8
25,5
26,5
27,4

В одном из вариантов осуществления, форма Е характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.8.

В одном из вариантов осуществления, форму Е получают нагреванием формы А. В одном из вариантов осуществления, форму Е получают нагреванием формы А выше 100°C . В одном из вариантов осуществления, форму Е получают нагреванием формы А до или выше 120°C .

В одном из вариантов осуществления, форма Е превращается в форму А после охлаждения. В одном из вариантов осуществления, форма Е превращается в форму А после охлаждения до температуры ниже 100°C . В одном из вариантов осуществления, форма Е

превращается в форму А после охлаждения до температуры окружающей среды (например, около 25°C).

Форма С

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы С соединения А ("форма С"), характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 8,9, 20,2 и 20,9 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 6,9, 8,9, 11,5, 15,6, 20,2 и 20,9 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 6,9, 8,9, 11,5, 14,0, 15,6, 18,7, 20,2, 20,9, 22,2, 24,6, 26,2 и 27,0 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно в положениях, показанных в таблице ниже:

2-Тета	d(Å)	BG	Высота	И%	Площадь	А%	FWHM
4,256	20,7429	17	45	4,3	672	11,8	0,635
6,862	12,8706	95	470	45,0	2675	46,8	0,242
8,883	9,9466	122	1044	100,0	5083	89,0	0,207
11,545	7,6583	163	466	44,6	3126	54,7	0,285
14,031	6,3067	206	201	19,2	1281	22,4	0,271
15,602	5,6750	262	680	65,1	3701	64,8	0,232
17,787	4,9827	376	142	13,6	722	12,7	0,217
18,698	4,7418	417	518	49,6	2665	46,7	0,219
20,157	4,4018	511	532	51,0	5710	100,0	0,456
20,891	4,2488	519	269	25,8	3977	69,7	0,627
22,152	4,0096	515	234	22,4	1836	32,2	0,333
23,099	3,8474	516	164	15,7	732	12,8	0,189
24,550	3,6231	523	186	17,8	1454	25,5	0,332
26,150	3,4050	585	147	14,1	1290	22,6	0,373
27,048	3,2940	590	112	10,7	1196	20,9	0,453
29,596	3,0158	385	145	13,9	1141	20,0	0,334

В одном из вариантов осуществления, форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.10.

В одном из вариантов осуществления, форма С характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно

152°C, что определено методом DSC. В одном из вариантов осуществления, форма С характеризуется DSC термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.11.

В одном из вариантов осуществления, форма С получают растворением соединения А (например, аморфная форма соединения А) в ДМСО, с последующим медленным упариванием ДМСО из раствора. В одном из вариантов осуществления, получение формы С дополнительно включает нагревание образца. В одном из вариантов осуществления, образец нагревается до или выше около 75°C.

В одном из вариантов осуществления, форма С представляет собой ДМСО-сольват. В одном из вариантов осуществления, форма С представляет собой ДМСО гемисольват.

Форма D

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы D соединения А ("форма D"), характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8°2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,6, 14,9, 23,1, 23,8 и 24,8 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,6, 13,9, 14,9, 21,8, 22,3, 23,1, 23,8, 24,8, 28,1 и 28,7 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,6, 11,6, 13,9, 14,9, 19,0, 21,8, 22,3, 23,1, 23,8, 24,8, 25,3, 28,1, 28,2 и 28,7 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно в положениях, показанных в таблице ниже:

Перечень пиков		
Положение [°2θ]	Высота [имп./сек]	Относительная

		интенсивность [%]
5,1265	98,52	23,49
7,3462	79,00	18,83
10,5714	357,98	85,34
11,5597	113,60	27,08
11,7765	106,11	25,30
13,9022	203,73	48,57
14,9257	419,49	100,00
16,3721	26,24	6,25
16,7358	93,63	22,32
17,2192	68,07	16,23
17,5019	11,50	2,74
18,3150	60,24	14,36
18,9619	124,08	29,58
19,7197	86,49	20,62
20,7378	101,40	24,17
21,0683	83,45	19,89
21,7689	203,41	48,49
22,2869	201,75	48,09
23,1463	371,74	88,62
23,7756	410,38	97,83
24,8390	314,95	75,08
25,2694	132,02	31,47
26,2399	32,20	7,68
27,2203	51,08	12,18
28,0526	181,81	43,34
28,1895	123,55	29,45
28,7259	175,55	41,85

В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.13А, 13В или 13С. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.13А.

В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой от приблизительно 110°C и приблизительно 123°C, что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 110°C, 112°C, 114°C, 115°C или 123°C, что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется термограммой DTA по существу аналогичной той, которая представлена на любой из фигур 16А, 16В, 16С и 16D.

В одном из вариантов осуществления, форма D демонстрирует потерю массы в диапазоне от приблизительно 3,5% до приблизительно 4,6% при температуре от около 80°C до около 90°C и от около 130°C до около 160°C, что определено методом TGA. В одном из вариантов осуществления, форма D демонстрирует потерю массы, составляющую приблизительно 3,6% (то есть, 1 моль эквивалент воды) при температуре от около 80°C до около 130°C, что определено методом TGA. В одном из вариантов осуществления, форма D демонстрирует потерю массы, составляющую приблизительно 4,6% в диапазоне температуры от около 90°C до около 160°C, что определено методом TGA.

В одном из вариантов осуществления, форма D демонстрирует поглощение влаги меньше, чем 0,1% мас./мас. от 40 до 70% относительной влажности. В одном из вариантов осуществления, форма D демонстрирует значительное поглощение влаги в диапазоне от 70 до 90% относительной влажности при температуре 25°C (например, около 1,6% мас./мас. поглощения влаги).

В одном из вариантов осуществления, форма D стабильна в различных условиях хранения. В одном из вариантов осуществления, форма D стабильна при температуре в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 50°C (например, 25°C или 40°C) в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года. В одном из вариантов осуществления, форма D стабильна при относительной влажности в диапазоне от приблизительно 60% до приблизительно 98% (например, 75% относительной влажности или 96% относительной влажности) в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года. В одном из вариантов осуществления, форма D стабильна при 40°C/75% относительной влажности в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года. В одном из вариантов осуществления, форма D стабильна при 25°C/96% относительной

влажности в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года.

В одном из вариантов осуществления, форма D представляет собой гидрат. В одном из вариантов осуществления, форма D представляет собой моногидрат.

В одном из вариантов осуществления, форму D получают путем образования взвеси аморфной формы соединения А в растворителе. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма соединения А образует взвесь в смеси ацетона, 2-пропанола или ацетонитрила с водой. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма соединения А образует взвесь в смеси ацетона и воды. В одном из вариантов осуществления, ацетон и воду смешивают при W_A приблизительно 0,4. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется при температуре окружающей среды (например, от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C). В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется с непрерывным перемешиванием.

В одном из вариантов осуществления, форма D получают способом, включающим: растворение соединения А в первом растворителе с образованием раствора; добавление антирастворителя с образованием взвеси; и охлаждение взвеси; и, необязательно, выделение формы D.

В одном из вариантов осуществления, первый растворитель представляет собой смесь ацетона, 2-пропанола или ацетонитрила и воды. В одном из вариантов осуществления, первый растворитель представляет собой смесь ацетона и воды. В одном из вариантов осуществления, смесь содержит смесь ацетона и воды с соотношением приблизительно 85:15. В одном из вариантов осуществления, соединение А растворяют в первом растворителе при температуре по крайней мере 50°C. В одном из вариантов осуществления, соединение А растворяют в первом растворителе при температуре приблизительно 50°C.

В одном из вариантов осуществления, антирастворителем является ацетон, 2-пропанол или ацетонитрил. В одном из

вариантов осуществления, антирастворителем является ацетон. В одном из вариантов осуществления, после добавления антирастворителя процентное содержание воды в растворе снижается. В одном из вариантов осуществления, после добавления антирастворителя, процент воды в растворе составляет примерно или менее 5%. В одном из вариантов осуществления, после добавления антирастворителя, раствор содержит смесь ацетона и воды с соотношением приблизительно 95:5. В одном из вариантов осуществления, после добавления антирастворителя образуется суспензия.

В одном из вариантов осуществления, после добавления антирастворителя взвесь охлаждают до температуры приблизительно равной 20°C или ниже.

В одном из вариантов осуществления, способ дополнительно включает, после добавления антирастворителя и перед охлаждением, добавление затравочного кристалла формы D. В одном из вариантов осуществления, добавляется затравочный кристалл формы D, когда процентное содержание воды снижается до приблизительно 13% - 10%.

В одном из вариантов осуществления, способ дополнительно включает, после добавления затравочного кристалла формы D и перед охлаждением, добавление антирастворителя. В одном из вариантов осуществления, добавляется антирастворитель для снижения процентного содержания воды до приблизительно 10% - 5%. В одном из вариантов осуществления, добавляется антирастворитель для уменьшения процентного содержания воды до приблизительно 5%. В одном из вариантов осуществления, после добавления затравочного кристалла формы D и дополнительного антирастворителя, взвесь охлаждают до температуры приблизительно 20°C или ниже.

В одном из вариантов осуществления, способ дополнительно включает, после охлаждения, фильтрацию формы D.

В одном из вариантов осуществления, форму D получают путем образования взвеси полиморфной модификации формы G соединения A в растворителе. В одном из вариантов осуществления, полиморфная

модификация формы G соединения A образует взвесь в смеси ацетона, 2-пропанола или ацетонитрила с водой. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы G соединения A образует взвесь в смеси ацетона и воды. В одном из вариантов осуществления, смесь ацетона и воды имеет низкое содержание воды (например, меньше 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3% или 2% воды). В одном из вариантов осуществления, ацетон и воду смешивают с соотношением ацетон:вода, составляющим приблизительно 98:2 или 99:1. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется при температуре, по крайней мере, 50°C. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется при приблизительно 50°C. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется с непрерывным перемешиванием. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется в течении по крайней мере 3 дней, 4 дней или дольше. В одном из вариантов осуществления, затравочный кристалл формы D добавляют к взвеси. В одном из вариантов осуществления, затравочный кристалл формы D добавляют к взвеси, и образование взвеси осуществляется менее 10 часов, 8 часов или 6 часов.

Форма F

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы F соединения A ("форма F"), характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 11,1, 17,9 и 28,2 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 4,7, 8,8, 11,1, 12,4, 17,9 и 28,2 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 4,7, 8,8, 11,1, 12,4, 15,1, 16,8, 17,9, 20,1, 22,5, 24,0, 25,6 и 28,2 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов

осуществления, форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно в положениях, показанных в таблице ниже:

Перечень пиков		
Положение [$^{\circ}2\theta$]	Высота [имп./сек]	Относительная интенсивность [%]
4,6967	217,20	21,45
5,8669	41,85	4,13
6,1319	99,29	9,81
8,7707	162,54	16,05
11,1418	1012,52	100,00
12,3508	224,55	22,18
15,0859	110,79	10,94
16,8086	162,01	16,00
17,9051	439,61	43,42
19,8378	35,06	3,46
20,0998	118,15	11,67
20,6692	42,06	4,15
21,6600	73,36	7,25
22,0457	67,06	6,62
22,4765	108,09	10,68
23,4088	80,34	7,94
23,9847	108,97	10,76
25,2417	52,06	5,14
25,5571	142,99	14,12
26,1400	69,38	6,85
27,4225	41,06	4,05
28,2101	261,53	25,83
28,8661	71,14	7,03

В одном из вариантов осуществления, форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.17А или 17В. В одном из вариантов осуществления, форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.17А.

В одном из вариантов осуществления, форма F характеризуется эндотермическими событиями с начальной температурой приблизительно 51°C и приблизительно 133°C , что определено методом ДТА. В одном из вариантов осуществления, форма F характеризуется термограммой ДТА, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.18.

В одном из вариантов осуществления, форма F демонстрирует потерю массы, составляющую приблизительно 3,2% (то есть, 1 моль

эквивалент воды) при температуре от около 25°C до около 110°C, и приблизительно 1,7% при температуре от около 110°C до около 170°C, что определено методом TGA.

В одном из вариантов осуществления, форма F представляет собой гидрат.

В одном из вариантов осуществления, форму F получают путем хранения аморфной формы соединения А при 40°C/75% относительной влажности. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма соединения А сохраняется при 40°C/75% относительной влажности в течение, по крайней мере, 6 дней. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма соединения А сохраняется при 40°C/75% относительной влажности в течение еще 4 дней.

В одном из вариантов осуществления, форму F получают путем образования взвеси аморфной формы соединения А в растворителе. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма соединения А образует взвесь в ацетонитриле. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется при приблизительно 50°C. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется с непрерывным перемешиванием. В одном из вариантов осуществления, взвесь подвергается циклическому изменению температуры. В одном из вариантов осуществления, взвесь подвергается циклическому изменению температуры от около 15°C до около 50°C. В другом варианте осуществления, взвесь подвергается циклическому изменению температуры от около 20°C до около 50°C, от около 25°C до около 50°C, от около 30°C до около 50°C, от около 35°C до около 50°C, от около 40°C до около 50°C, от около 15°C до около 45°C, от около 15°C до около 40°C, от около 15°C до около 35°C, от около 15°C до около 30°C, от около 15°C до около 25°C, от около 20°C до около 45°C, от около 20°C до около 40°C, от около 20°C до около 35°C, от около 20°C до около 30°C, от около 25°C до около 45°C, от около 25°C до около 40°C, от около 25°C до около 35°C, от около 30°C до

около 45°C, от около 30°C до около 40°C или от около 35°C до около 45°C.

Форма G

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к полиморфной модификации формы G соединения А ("форма G"), характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 9,0, 9,6 и 24,2 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 9,0, 9,6, 13,1, 18,3, 19,1 и 24,2 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 6,4, 9,0, 9,6, 13,1, 18,1, 18,3, 18,6, 19,1, 22,9, 24,2, 26,4 и 27,3 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 6,4, 7,8, 9,0, 9,6, 12,7, 13,1, 16,6, 18,1, 18,3, 18,6, 19,1, 22,9, 23,5, 24,2, 25,5, 26,0, 26,4, 26,9, 27,3 и 29,0 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно в положениях, показанных в таблице ниже:

Перечень пиков		
Положение [°2θ]	Высота [имп./сек]	Относительная интенсивность [%]
6,3578	156,96	46,19
7,8238	70,87	20,85
9,0274	339,84	100,00
9,5822	270,63	79,63
12,7095	127,49	37,51
13,0939	181,65	53,45
14,9647	52,72	15,51
16,5707	113,56	33,41
18,1237	136,31	40,11
18,2833	228,31	67,18

18,6386	180,55	53,13
19,0947	219,37	64,55
20,9564	24,31	7,15
21,5439	46,74	13,75
22,8567	134,31	39,52
23,5313	85,03	25,02
24,1745	240,93	70,90
24,7712	52,31	15,39
25,4666	106,01	31,19
26,0242	103,31	30,40
26,3932	142,31	41,88
26,9217	75,31	22,16
27,2750	156,50	46,05
27,8390	37,31	10,98
28,4667	46,38	13,65
28,9559	94,31	27,75
29,5172	32,31	9,51
29,7879	35,31	10,39

В одном из вариантов осуществления, форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.20А, 20В или 20С. В одном из вариантов осуществления, форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.20А.

В одном из вариантов осуществления, форма G характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой от приблизительно 108°C до приблизительно 125°C, что определено методом ДТА. В одном из вариантов осуществления, форма G характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой, составляющей приблизительно 108°C, 110°C, 111°C, 112°C, 113°C, 114°C или 125°C, что определено методом ДТА. В одном из вариантов осуществления, форма G характеризуется термограммой ДТА по существу аналогичной той, которая представлена на любой из фигур 21А, 21В, 21С и 21D.

В одном из вариантов осуществления, форма G демонстрирует потерю массы в диапазоне от приблизительно 5,1% до приблизительно 5,7% при температуре от около 25°C до около 40°C и от около 130°C до около 150°C, что определено методом ТГА. В одном из вариантов осуществления, форма G демонстрирует потерю массы, составляющую приблизительно 5,1% при температуре от около

25°C до около 130°C, что определено методом TGA. В одном из вариантов осуществления, форма G демонстрирует потерю массы, составляющую приблизительно 5,7% при температуре от около 40°C до около 150°C, что определено методом TGA.

В одном из вариантов осуществления, форма G демонстрирует поглощение влаги, составляющее приблизительно 1,1% мас./мас. При относительной влажности от 20 до 70%. В одном из вариантов осуществления, форма G демонстрирует поглощение влаги, составляющее приблизительно 1,3% мас./мас. при относительной влажности от 70 до 90%.

В одном из вариантов осуществления, форма G стабильна в различных условиях хранения. В одном из вариантов осуществления, форма G стабильна при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 70°C (например, 25°C, 40°C или 60°C) в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года. В одном из вариантов осуществления, форма G стабильна при относительной влажности от приблизительно 60% до приблизительно 90% (например, 75% относительной влажности) в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года. В одном из вариантов осуществления, форма G стабильна при температуре 40°C или 60°C в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года. В одном из вариантов осуществления, форма G стабильна при 40°C/75% относительной влажности в течение, по крайней мере, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или одного года.

В одном из вариантов осуществления, форма G представляет собой гидрат.

В одном из вариантов осуществления, форма G получают путем образования взвеси аморфной формы соединения A в растворителе. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма соединения A

образует взвесь в смеси ацетона, 2-пропанола или ацетонитрила с водой. В одном из вариантов осуществления, аморфная форма соединения А образует взвесь в смеси 2-пропанола и воды. В одном из вариантов осуществления, 2-пропанол и воду смешивают при \bar{W}_A приблизительно 0,9. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется при температуре по крайней мере 50°C. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется at приблизительно 50°C. В одном из вариантов осуществления, образование взвеси осуществляется с непрерывным перемешиванием.

В одном из вариантов осуществления, форму G получают способом, включающим: растворение соединения А в первом растворителе с образованием раствора; и охлаждение раствора; и необязательно добавление в раствор антирастворителя с образованием взвеси; и, необязательно, выделение формы G.

В одном из вариантов осуществления, первый растворитель представляет собой смесь ацетона, 2-пропанола или ацетонитрила и воды. В одном из вариантов осуществления, первый растворитель представляет собой смесь ацетона и воды. В одном из вариантов осуществления, смесь содержит смесь ацетона и воды с соотношением приблизительно 85:15. В одном из вариантов осуществления, первый растворитель представляет собой смесь 2-пропанола и воды. В одном из вариантов осуществления, смесь содержит 2-пропанол и воду при соотношении приблизительно 25:75. В одном из вариантов осуществления, соединение А растворяют в первом растворителе при температуре, по крайней мере, 40°C. В одном из вариантов осуществления, соединение А растворяют в первом растворителе при температуре приблизительно 40°C. В одном из вариантов осуществления, соединение А растворяют в первом растворителе при температуре приблизительно 50°C. В одном из вариантов осуществления, растворение соединения А включает повышение температуры (например, до приблизительно 60°C) и/или добавление дополнительного количества первого растворителя для облегчения растворения соединения А. В одном из вариантов

осуществления, растворение соединения А включает перемешивание раствора.

В одном из вариантов осуществления, раствор охлаждают до температуры равной приблизительно или ниже 25°C. В одном из вариантов осуществления, раствор охлаждают до приблизительно 22°C. В одном из вариантов осуществления, охлаждение включает несколько стадий охлаждения. В одном из вариантов осуществления, охлаждение включает охлаждение до первой температуры с последующим охлаждением до второй температуры. В одном из вариантов осуществления, охлаждение включает охлаждение до около 40°C или около 30°C, затем охлаждение до около 22°C. В одном из вариантов осуществления, охлаждение включает третью стадию охлаждения до третьей температуры. В одном из вариантов осуществления, третья стадия включает охлаждение до приблизительно 5°C.

В одном из вариантов осуществления, антирастворителем является ацетон, 2-пропанол или ацетонитрил. В одном из вариантов осуществления, антирастворителем является ацетон. В одном из вариантов осуществления, после добавления антирастворителя процентное содержание воды в растворе снижается. В одном из вариантов осуществления, после добавления антирастворителя процентное содержание воды в растворе составляет приблизительно 5% или меньше. В одном из вариантов осуществления, после добавления антирастворителя раствор содержит ацетон и воду в соотношении приблизительно 95:5. В одном из вариантов осуществления, после добавления антирастворителя образуется взвесь.

Форма В

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к твердой модификации формы В соединения А ("форма В"), характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 5,2, 9,3 и 10,6 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 5,2,

9,3, 10,6, 12,3, 16,2, 19,4 и 20,0 °2 θ , при использовании Cu-K α -излучения. В одном из вариантов осуществления, форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно в положениях, показанных в таблице ниже:

2-Тета	d (Å)	BG	Высота	И%	Площадь	А%	FWHM
4,399	20,069 7	27	73	11,3	654	10,7	0,382
5,245	16,835 7	104	644	100,0	6126	100,0	0,404
7,004	12,610 9	125	112	17,3	852	13,9	0,325
9,302	9,4994	181	260	40,3	1574	25,7	0,258
10,096	8,7544	210	56	8,8	281	4,6	0,212
10,613	8,3287	199	210	32,5	1974	32,2	0,400
12,257	7,2153	224	196	30,5	1552	25,3	0,336
14,150	6,2539	251	73	11,4	618	10,1	0,359
14,686	6,0268	259	147	22,7	1250	20,4	0,363
16,201	5,4667	309	145	22,5	1338	21,8	0,393
17,797	4,9797	392	85	13,3	571	9,3	0,284
19,353	4,5828	565	111	17,2	105	1,7	0,050
19,992	4,4378	504	196	30,4	3277	53,5	0,712
23,103	3,8467	656	113	17,6	1687	27,5	0,633
23,688	3,7530	680	108	16,7	1418	23,2	0,559
29,648	3,0108	206	247	38,3	3612	59,0	0,621

В одном из вариантов осуществления, форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.25. В одном из вариантов осуществления, форма В является частично кристаллической и частично аморфной.

В одном из вариантов осуществления, форма В характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 158°C, что определено методом DSC. В одном из вариантов осуществления, форма В характеризуется DSC термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.26.

В одном из вариантов осуществления, форма В демонстрирует потерю массы, составляющую приблизительно 0,7% при температуре приблизительно 55°C, и приблизительно 3,6% при температуре от около 80°C до около 110°C, что определено методом TGA.

В одном из вариантов осуществления, форма В представляет собой гидрат. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы В соединения А представляет собой моногидрат.

В одном из вариантов осуществления, форму В получают смешиванием аморфной формы или полиморфной модификации формы А в растворителе с образованием или взвеси; и выделением формы В из раствора. В одном из вариантов осуществления, растворителем является EtOAc.

Термины "кристаллические полиморфы", "кристаллические полиморфы", "кристаллические формы", "полиморфы" или "полиморфные формы" означают кристаллические структуры, в которых соединение (например, его свободное основание, соли или сольваты) может быть упаковано в кристалле по-разному при одном и том же элементарном составе. Различные кристаллические формы обычно имеют разные дифракционные рентгенограммы, инфракрасные спектры, точки плавления, плотность, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Кристаллизующий растворитель, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений могут быть получены кристаллизацией в различных условиях. Кроме того, кристаллический полиморфизм может присутствовать, но не является ограничивающим, однако любая кристаллическая форма может представлять собой одну форму или смесь кристаллических форм или безводную или гидратированную кристаллическую форму.

Термин "аморфная форма" относится к некристаллической форме твердого вещества.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению (например, их свободные основания и соли, и аморфные формы, кристаллические формы и полиморфы) могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме, либо в виде сольватов с другими молекулами растворителя или в несольватированной форме. Неограничивающие примеры гидратов включают полугидраты, моногидраты, дигидраты и так далее.

Неограничивающие примеры сольватов включают ДМСО-сольваты, ДМСО-полусольваты и так далее.

Предполагаются, что все формы соединений по настоящему изобретению присутствуют либо в смеси, либо в чистой или по существу чистой форме, включая кристаллические формы рацемических смесей и кристаллические формы отдельных изомеров.

Полиморфы молекулы могут быть получены рядом способов, известных в данной области. Такие способы включают, но ими не ограничиваются, перекристаллизацию из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизацию из растворителей, десольватацию, быстрое упаривание, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузию паров и сублимацию.

Методики для характеристики твердых форм соединения, такие как полиморфы, включают, но ими не ограничиваются, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), рентгеновскую порошковую дифрактометрию (XRPD), рентгеновскую дифрактометрию монокристаллов, вибрационную спектроскопию (например, ИК и рамановская спектроскопия), термический гравиметрический анализ (TGA), дифференциальный термический анализ (DTA), динамическую сорбцию паров воды (DVS), ЯМР твердого тела, оптическую микроскопию с нагреванием, сканирующую электронную растровую микроскопию (SEM), электронную кристаллографию и количественный анализ, анализ размера частиц (PSA), анализ площади поверхности, исследования растворимости и исследования растворения.

Используемый в настоящем документе термин "сольват" означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать молекулы растворителя в кристаллическом твердом состоянии так, что они присутствуют в фиксированном молярном отношении, образуя, таким образом, сольват. В случае, если растворителем является вода, образовавшийся сольват представляет собой гидрат, в случае, если растворителем является спирт, образовавшийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются путем сочетания одной или нескольких молекул воды с одним из веществ,

в которых вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O , причем такое сочетание способно образовывать один или несколько гидратов. Например, сольват может представлять собой ДМСО-сольват, сольват дихлорметана (DCM), метилэтилкетон (сольват МЕК) или сольват тетрагидрофурана (ТГФ).

Используемый в настоящем документе термин "несольватированный" или "десольватированный" относятся к форме твердого тела (например, кристаллические формы, аморфные формы и полиморфы) вещества, которое не содержит растворителя.

Используемый в настоящем документе термин "чистый" означает чистоту соединения, соответствующую примерно 90-100%, предпочтительно 95-100%, более предпочтительно 98-100% (мас./мас.) или 99-100% (мас./мас.); например, примеси присутствуют в количестве меньше, чем около 10%, меньше, чем около 5%, меньше, чем около 2% или меньше, чем около 1%. Такие примеси включают, например, продукты разложения, окисленные продукты, растворители и/или другие нежелательные примеси.

Как используется в настоящем документе, соединение является "стабильным" в случае, если не наблюдается значительное количество продуктов разложения при постоянных условиях влажности (например, при 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% и 95% относительной влажности), освещенности и температуры (например, выше 0 °C, например, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C и 70°C) в течение определенного периода времени (например, одна неделя, две недели, три недели и четыре недели). Соединение не рассматривается как стабильное при определенном условии, когда появляются примеси, образовавшиеся в результате деградации, или процент площади (например, AUC, характеризуемая ВЭЖХ) существующих примесей начинает расти. Величина роста деградации в зависимости от времени важна для определения стабильности соединения.

Используемый в настоящем документе термин "смешивание" означает объединение, смешивание, перемешивание, встряхивание, завихрение или взбалтывание. Термин "перемешивание" означает

смешивание, встряхивание, взбалтывание или завихрение. Термин "взбалтывание" означает смешивание, встряхивание, перемешивание или завихрение.

Если явно не указано иное, термины "приблизительно" и "около" являются синонимами. В одном из вариантов осуществления, "приблизительно" и "около" относятся к указанному количеству, значению или продолжительности $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,5\%$. В другом варианте осуществления, "приблизительно" и "около" относятся к указанному количеству, значению или продолжительности $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$ или $\pm 2\%$. В еще одном варианте осуществления, "приблизительно" и "около" относятся к указанному количеству, значению или продолжительности $\pm 5\%$. В еще одном варианте осуществления, "приблизительно" и "около" относятся к указанному количеству, значению или продолжительности $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$.

В случае, когда термины "приблизительно" и "около" используются при описании пиков XRPD, эти термины относятся к описанному пику порошковой рентгеновской дифракции $\pm 0,3^\circ 2\theta$, $\pm 0,2^\circ 2\theta$ или $\pm 0,1^\circ 2\theta$. В другом варианте осуществления, термины "приблизительно" и "около" относятся к описанному пику порошковой рентгеновской дифракции $\pm 0,2^\circ 2\theta$. В другом варианте осуществления, термины "приблизительно" и "около" относятся к описанному пику порошковой рентгеновской дифракции $\pm 0,1^\circ 2\theta$.

Когда термины "приблизительно" и "около" используются при описании температуры или температурного диапазона, эти термины относятся к описанной температуре или температурному диапазону $\pm 5^\circ\text{C}$, $\pm 2^\circ\text{C}$ или $\pm 1^\circ\text{C}$. В другом варианте осуществления, термины "приблизительно" и "около" относятся к описанной температуре или температурному диапазону $\pm 2^\circ\text{C}$.

Способы и исследования

Синтез соединения А

Стандартные способы синтеза и процедуры для получения органических молекул и трансформаций функциональных групп и

манипуляций, включая использование защитных групп, могут быть получены из соответствующей научной литературы или из стандартных справочников, относящихся к этой области. Но не ограничиваясь одним или несколькими источниками, признанные справочники по органическому синтезу включают: Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999.

Способы получения соединения свободного основания А описаны в патенте США №8357694, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

Биологические исследования

Настоящее изобретение относится к способам оценки биологической активности соединений по изобретению. В одном из способов может быть использован анализ на основе ферментативной активности. В одном конкретном анализе ферментативной активности, ферментативная активность относится к киназе (например, FGFR). Используемый в настоящем документе термин "киназа" относится к ферментам, которые катализируют перенос γ -фосфата от АТФ к гидроксильной группе на боковой цепи Ser/Thr или Tyr в белках и пептидах и в большой степени задействован в контроле различных важных клеточных функций, таких как трансдукция сигнала, дифференцировка и пролиферация. Предпочтительно, исследуемая киназа представляет собой тирозинкиназу (например, FGFR).

Изменение ферментативной активности, вызываемое соединениями по настоящему изобретению, может измеряться в описанных исследованиях. Изменение ферментативной активности может быть охарактеризовано изменением степени фосфорилирования некоторых субстратов. Используемый в настоящем документе термин "фосфорилирование" относится к добавлению фосфатных групп к субстрату, включая белки и органические молекулы, и играет важную роль в регулировании биологической активности белков. Предпочтительно, фосфорилирование, анализируемое и измеренное,

включает добавление фосфатных групп к остаткам тирозина. Субстрат может представлять собой пептид или белок.

В некоторых исследованиях применяют иммунологические реагенты, например, антитела и антигены. Флуоресценция может использоваться при измерении ферментативной активности в некоторых исследованиях. Конкретные способы оценки биологической активности описанных соединений приведены в примерах.

Специалист в данной области может сослаться на общие справочные источники для подробного описания известных способов, представленных в настоящем документе, или эквивалентных способов. Эти источники включают Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Безусловно, также можно сослаться на эти источники при получении или применении аспекта настоящего описания.

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

Режим с плоским образцом

XRPD анализ с использованием плоского образца проводили на приборе Siemens D5000, сканируя образцы в диапазоне от 3 до 30 °2-тета. Материал осторожно прессовали на предметном стекле, вставленном в держатель образца. Затем образец загружали в дифрактометр Siemens D5000, работающий в режиме отражения, и анализировали, используя следующие экспериментальные условия.

Источник необработанных данных	Siemens-binary V2 (.RAW)
Начальная позиция [°2 тета]	3,0000
Конечная позиция [°2 тета]	30,0000
Размер сканирующего шага [°2	0,0200

тета]	
Время шага сканирования [с]	1
Тип сканирования	Непрерывный
Смещение [$^{\circ}2$ тета]	0,0000
Тип щели расходимости	Фиксированный
Размер щели расходимости [мм]	2,0000
Длина образца [мм]	Различная
Размер щели перед детектором [мм]	0,2000
Температура измерения [$^{\circ}C$]	20,00
Материал анода	Cu
К-Альфа1 [\AA]	1,54060
К-Альфа2 [\AA]	1,54443
К-Бета [\AA]	1,39225
Отношение К-А2/К-А1	0,50000 (номинальное)
Режим работы генератора	40 мА, 40 кВ
Тип дифрактометра	d5000
Номер дифрактометра	0
Радиус гониометра [мм]	217,50
Монохроматор падающего луча	Нет
Монохроматор дифрагированного луча	(графит)
Вращение	Нет

Капиллярный способ

ХRPD-анализ в капиллярном режиме проводили на приборе Bruker D8 Advance, сканируя образцы в диапазоне углов от 2 до 50 $^{\circ}2$ -тета. Капилляр 0,7 мм заполняли материалом и анализировали в режиме передачи с использованием следующих экспериментальных условий.

Источник необработанных данных	BRUKER-binary V3 (.RAW)
Ось сканирования	Gonio
Начальная позиция [$^{\circ}2$ тета]	2,0000

Конечная позиция [$^{\circ}2$ тета]	50,0000
Размер сканирующего шага [$^{\circ}2$ тета]	0,0800
Время шага сканирования [с]	5
Тип сканирования	непрерывный
Смещение [$^{\circ}2$ тета]	0,0000
Тип дивергенционной щели	фиксированный
Размер дивергенционной щели [$^{\circ}$]	1,0000
Длина образца [мм]	10,00
Размер щели перед детектором [мм]	0,1000
Температура измерения [$^{\circ}\text{C}$]	25,00
Материал анода	Cu
K- Альфа 1 [\AA]	1,54060
K-Альфа2 [\AA]	1,54443
K-Бета [\AA]	1,39225
Отношение K-A2/K-A1	0,50000
Режим работы генератора	40 мА, 40 кВ
Тип дифрактометра	D8
Номер дифрактометра	0
Радиус гониометра [мм]	280,00
Расстояние от фокуса до щели расходимости [мм]	91,00
Монохроматор падающего луча	Нет
Вращение	Да

Bruker AXS C2 GADDS

Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS с использованием излучения Cu

К α (40 кВ, 40 мА), автоматизированной XYZ стадии, лазерного видеомикроскопа для автоматического позиционирования образцов и двухмерного площадного приемника HiStar. Рентгеновская оптика состоит из одного многослойного зеркала Гобеля, соединенного с точечным коллиматором 0,3 мм. Еженедельную проверку рабочих характеристик выполняли с использованием сертифицированного стандартного образца NIST 1976 Corundum (плоская пластина).

Расходимость пучка, то есть эффективный размер рентгеновского луча на образце, составляла приблизительно 4 мм. Образец подвергали непрерывному θ - θ сканированию с расстоянием до источника 20 см, что дает эффективный 2θ диапазон от $3,2^\circ$ - $29,7^\circ$. Обычно образец подвергается воздействию рентгеновского луча в течение 120 секунд. Используемым для сбора данных программным обеспечением было GADDS для WNT 4.1.16, и данные анализировали и представляли с использованием *Diffraction Plus EVA v 9.0.0.2* или *v 13.0.0.2*.

Условия окружающей среды

Образцы, которые исследовали в условиях окружающей среды, подготавливали в виде плоских пластинчатых образцов с использованием порошка, полученного без измельчения. Для получения плоской поверхности приблизительно 3-5 мг образца слегка прессовалось на предметное стекло.

Условия, отличные от условий окружающей среды

Образцы, которые исследовали в условиях, отличных от условий окружающей среды, закрепляли на кремниевой пластине с теплопроводящим веществом. Затем образцы нагревали до соответствующей температуры со скоростью $10^\circ/\text{мин}$ и далее температуру поддерживали постоянной в течение примерно 1 мин до момента начала сбора данных.

Микроскопия в поляризованном свете (PLM)

Присутствие двойного лучепреломления определяли с помощью поляризационного микроскопа Olympus BX50, оборудованного камерой Motic и программным обеспечением для захвата изображений (*Motic Images Plus 2.0*). Все изображения регистрировали с использованием объектива 10 \times или 20 \times , если не указано иное.

Альтернативно, образцы исследовали на поляризационном микроскопе Leica LM/DM с цифровой видеокамерой для захвата изображения. Небольшое количество каждого образца помещали на предметное стекло, опускали в иммерсионное масло и покрывали покрывным стеклом, при этом индивидуальные частицы разделяли, настолько, насколько это возможно. Образец рассматривали с соответствующим увеличением и частично поляризованным светом, совмещенном с λ -искусственным цветовым фильтром.

Высокотемпературная микроскопия (HSM)

Образец помещали на высокотемпературный столик THM Linkam и нагревали от комнатной температуры (приблизительно 22°C) до 250°C со скоростью 10°C/мин. Температурные события контролировали визуально с использованием микроскопа Olympus BX50, оснащенного камерой Motic и программным обеспечением для захвата изображений (Motic Images Plus 2,0). Все изображения записывали с использованием объектива 10x, если не указано иное.

Альтернативно, высокотемпературную микроскопию осуществляли с использованием оптического поляризованного микроскопа Leica LM/DM в сочетании с высокотемпературным столиком Mettler-Toledo MTGP82HT и цифровой видеокамерой для захвата изображения. Небольшое количество каждого образца помещали на предметное стекло с разделением индивидуальных частиц, настолько, насколько это возможно. Образец рассматривали с подходящим увеличением и в частично поляризованном свете, совмещенном с λ -искусственным цветовым фильтром, при нагревании в то же время от температуры окружающей среды обычно при 10–20°C мин⁻¹ в течение 1 минуты).

Термический гравиметрический/дифференциальный термический анализ (TG/DTA)

Приблизительно 5 мг материала взвешивали в открытой алюминиевой емкости и загружали в объединенный термический гравиметрический/дифференциальный термический анализатор (TG/DTA) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10°C/мин от 25°C до 300°C, в процессе чего регистрировали изменение массы образца вместе с любыми

дифференциальными тепловыми событиями (DTA). Азот использовался в качестве продувочного газа при скорости 100 см³/мин.

Альтернативно, данные TGA получали на Mettler TGA/SDTA 851e, оснащенной 34-позиционным автоматическим пробоотборником. Прибор калибровался по температуре с использованием сертифицированного индия. Обычно 5-10 мг каждого образца загружали на предварительно взвешенный алюминиевый тигель и нагревали при температуре 10°C в течение 1 мин от значения комнатной температуры до 350°C. Над образцом поддерживали продувку азотом при скорости 50 мл/мин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Приблизительно 5 мг материала взвешивали в алюминиевой емкости для DSC и негерметично закрывали алюминиевой крышкой с отверстиями. Затем емкость для образца загружали в Seiko DSC6200 (с охладителем), охлаждали и выдерживали при 25°C. После получения стабильной реакции теплового потока, образец и эталон нагревали до 280°C при скорости сканирования 10°C/мин и контролировали реакцию результирующего теплового потока.

Альтернативно, данные DSC получали на приборе Mettler DSC 823e, оснащенной 34-позиционным автоматическим пробоотборником. Прибор калибровали с использованием сертифицированного образца индия по энергии и температуре. Обычно 0,5-2 мг каждого образца в алюминиевой емкости с отверстиями нагревали со скоростью 10°C/мин от 25 до 350°C. Над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 50 мл/мин.

Альтернативно, модулированные данные DSC получали на приборе TA Instruments Q2000, оборудованном 50-позиционным автоматическим пробоотборником. Калибровку по тепловой мощности осуществляли с использованием сапфира, и калибровали с использованием сертифицированного образца индия по энергии и температуре калибровку для получения энергии и температуры проводили с использованием сертифицированного индия. Модулированную температуру DSC проводили с использованием базовой скорости нагрева 2°C/мин и параметров модуляции температуры $\pm 1,27^\circ\text{C}/\text{мин}$ и 60 секунд.

Кулонометрическое титрование по Карлу Фишеру (KF)

Для определения содержания чистой воды, перед анализом образцов, первоначально контрольную пробу, содержащую метанол, исследовали методом KF (Mettler Toledo C30 Compact Titrator). В сосуде точно взвешивали приблизительно 10-15 мг твердого вещества. Затем вещество растворяли в метаноле и добавленное количество регистрировали. Полученный продукт вручную вводили в титровальную ячейку титратора Mettler Toledo C30 Compact. Содержание воды определяли в виде процентов и данные распечатывали.

Динамическая сорбция паров (DVS)

Приблизительно 10 мг образца помещали в чашку весов из проволочной сетки для измерения сорбции паров и загружали в весовой элемент для динамической сорбции паров DVS-1, поставляемый Surface Measurement Systems. Образец подвергали воздействию профиля линейного роста относительной влажности (RH) от 20 до 90% с 10% приростом, выдерживая образец на каждой стадии до достижения постоянного значения массы (завершение стадии 99,5%). После завершения цикла сорбции, образец сушили, используя аналогичную процедуру, от 90 до 0% относительной влажности (RH) и, наконец, возвращали в исходную точку 20% относительной влажности. Затем наносили на график изменение массы во время циклов сорбция/десорбция, что дает возможность определить гидроскопические свойства образца.

Гравиметрическая сорбция пара (GVS)

Изотермы сорбции получали с использованием анализатора сорбции паров SMS DVS Intrinsic, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control v1.0.0.30. Температуру образца поддерживали при 25°C с помощью измерительных приборов. Влажность контролировали смешиванием потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли калиброванным зондом Rotronic (динамический диапазон 1,0-100% относительной влажности), расположенного рядом с образцом. Изменение массы (релаксация массы) образца как функцию от относительной влажности постоянно контролировали при

помощи микровесов (точность $\pm 0,005$ мг). Как правило, 5–20 мг образца помещали в тарированную сетчатую корзину из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при 40% относительной влажности и температуре 25°C (обычные условия окружающей среды). Изотерму сорбции влаги строили, как описано ниже (2 скана, дающих 1 полный цикл). Стандартную изотерму строили при 25°C с интервалами 10% относительной влажности в диапазоне 0–90% относительной влажности. Анализ данных выполняли в Microsoft Excel с использованием DVS Analysis Suite v6.0.0.7.

Таблица 1: Параметры метода для экспериментов с использованием анализатора SMS DVS Intrinsic

Параметры	Значения
Абсорбция - Сканирование 1	40–90
Десорбция/Абсорбция - Сканирование 2	90–0, 0–40
Интервалы (% относительной влажности)	10
Количество сканов	2
Скорость потока (мл/мин)	200
Температура (°C)	25
Стабильность (°C/мин)	0,2
Время сорбции (час)	6 часовой перерыв

¹H Ядерный магнитный резонанс (¹H ЯМР)

¹H-ЯМР эксперименты проводили на приборе Bruker AV400 (частота: 400 МГц). Эксперименты проводили в подходящем растворителе, и каждый образец готовили с концентрацией около 10 мМ.

Измерения коэффициента отражения сфокусированного луча (FBRM)

Измерения коэффициента отражения сфокусированного луча проводили с использованием зонда Mettler Toledo D600. Для каждой кристаллизации зонд помещали в соответствующий реакционный сосуд в начале кристаллизации, и контролировали зарождение и рост кристаллов. На всех этапах контролировали распределение длин хорды и различные статистические данные.

Инфракрасная спектроскопия (IR)

ИК-спектры регистрировали на спектрометре Bruker ALPHA P. Достаточное количество вещества помещали в центр пластины спектрометра, и получали спектры с использованием следующих параметров:

Разрешение: 4 см^{-1}

Время фонового сканирования: 16 сканов

Время сканирования образца: 16 сканов

Сбор данных: 4000 до 400 см^{-1}

Полученный спектр: коэффициент пропускания

Программное обеспечение: OPUS версия 6

Ионнообменная хроматография

10 мг-овые образцы взвешивали, разбавляли в 5 мл воды (или смеси вода:метанол {4%}), и затем анализировали на содержание хлорида, используя следующие экспериментальные условия:

Оборудование: хроматографическая система Dionex

Колонка: Dionex IonPac AS14A-5мкм, $3 \times 150 \text{ мм}$

Предколонка: Dionex IonPac AG14A-5 мкм, $3 \times 30 \text{ мм}$

Подвижная фаза: 15 мМ гидроксид калия

Скорость потока: 0,6 мл/мин

Время проведения анализа: 25 минут

Подавление детектора: 50 мА, водный регенерирующий раствор при необходимости

Температура колонки: 30°C

Вводимый объем: 25 мкл

Высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектированием (ВЭЖХ-УФД)

Чистоту определяли с помощью первоначального разбавления образцов в смеси ацетонитрил:вода (50%) до 100 мг/мл; растворимость определяли путем разбавления 100 мкл насыщенного раствора в 900 мкл смеси ацетонитрил:вода (50%). Затем образцы анализировали с использованием следующих экспериментальных условий:

Параметры 1:

Прибор: Agilent 1100

Колонка: Phenomenex Luna C18 5 μ 150 \times 4,6 мм LC/031

Температура колонки: 25 $^{\circ}$ C

Температура автодозатора: 20 $^{\circ}$ C

Длина волны УФ излучения: 255 нм

Вводимый объем: 5 мкл

Линейная скорость потока: 1 мл/мин

Подвижная фаза А: 0,1% ТФУ

Подвижная фаза В: 0,085% ТФУ в ацетонитриле

Градиентная программа:

Время (мин)	Растворитель В [%]
0	5
45	95
55	95
55,1	5
60	5

Параметры 2:

Прибор: Agilent 1100

Колонка: Phenomenex Luna C18 5 μ 150 \times 4,6 мм LC/031

Температура колонки: 25 $^{\circ}$ C

Температура автодозатора: комнатная

Длина волны УФ излучения: 280 нм

Вводимый объем: 5 мкл

Линейная скорость потока: 1 мл/мин

Подвижная фаза А: 95:5:01% об/об/об/Н₂O:Метанол:ТФУ

Подвижная фаза В: 95:5:01% об/об/об/Метанол:Н₂O:ТФУ

Градиентная программа:

Время (мин)	Растворитель А [%]	Растворитель В [%]
0,0	90	10
8,0	65	35
10,0	30	70
24,0	20	80
30,0	5	95
35,0	0	100
35,1	90	10
40,0	90	10

Монокристалльная рентгеновская дифрактометрия (SCXRD)

Данные получали на дифрактометре Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD, оборудованном охлаждающим устройством Oxford Cryosystems Cryostream/Cobra. Данные собирали с использованием излучения CuK α /MoK α . Структуры, как правило, восстанавливали с помощью программ SHELXS или SHELXD и подгоняли с помощью программы SHELXL из пакета программного обеспечения Bruker AXS SHELXTL. Если не указано иное, атомы водорода, связанные с атомами углерода, помещали геометрически и проводили подгонку с переменным параметром изотропного смещения. Атомы водорода, связанные с гетероатомом, размещали по результатам минимизации разницы Фурье-синтеза и подгонку проводили со свободно плавающим параметром изотропного смещения.

Термодинамическая растворимость в воде

Растворимость в воде определяли посредством суспендирования достаточного количества композиции в воде, чтобы получить максимальную конечную концентрацию ≥ 10 мг/мл исходной свободной формы соединения. Суспензию уравнивали при 25°C в течение 24 ч, затем измеряли pH. Затем суспензию фильтровали через фильтр из стекловолокна С в 96-луночный планшет. Фильтрат разбавляли в 101 раз. Для количественного определения использовали ВЭЖХ относительно стандартного раствора с концентрацией приблизительно 0,1 мг/мл в ДМСО. Вводили различные объемы стандарта, разбавленные и неразбавленные растворы образца. Растворимость вычисляли по площадям пиков, определенным интегрированием пика при таком же времени удерживания, что и основной пик введенного стандарта.

Фармацевтические композиции

Настоящая заявка также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений по настоящему изобретению (например, твердые формы, аморфные формы, кристаллические формы и полиморфы соединения А) в сочетании, по крайней мере, с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем.

"Фармацевтическая композиция" представляет собой композицию, содержащую соединения по настоящему изобретению, в форме, подходящей для введения субъекту. В одном из вариантов осуществления, фармацевтическая композиция находится в нерасфасованном виде или в единичной дозированной форме. Единичная дозированная форма представляет любую из множества форм, включая, например, капсулу, мешок IV, таблетку, разовый нагнетатель на аэрозольном ингаляторе или ампулу. Количество активного ингредиента (например, композиция одного или нескольких описанных соединений) в стандартной дозе композиции является эффективным количеством и изменяется в зависимости от конкретного используемого лечения. Специалист в данной области примет во внимание, что иногда необходимо вносить обычные изменения в дозу в зависимости от возраста и состояния пациента. Доза также будет зависеть от способа введения. Рассматриваются различные способы, включая пероральный, пульмональный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутривентриальный, ингаляционный, буккальный, подъязычный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и тому подобное. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, патчи и ингалянты. В одном из вариантов осуществления, активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Используемая в настоящем документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения являются подходящими для использования при контакте с тканями человека и животных без вызывания чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением выгода/риск.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает вспомогательное вещество, которое используется для получения фармацевтической композиции, которая обычно является безопасной, нетоксичной и не является биологически или иным образом нежелательной, и включает вспомогательное вещество, приемлемое для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения человека. "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество", используемое в описании и формуле изобретения, включает как одно, так и несколько таких вспомогательных веществ.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получены таким образом, чтобы быть совместимыми с их предполагаемым способом введения. Примеры способов введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, ингаляция), трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регуляции тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать кислотами или основаниями, такими как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или содержащие несколько доз ампулы из стекла или пластика.

Соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить субъекту различными хорошо известными способами, используемыми в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Например, для лечения

злокачественных заболеваний, соединение по настоящему изобретению может вводиться непосредственно в опухоли, вводиться в кровотоки или полости организма или приниматься перорально или наносится на кожу с помощью пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной для эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. Состояние заболевания (например, злокачественная опухоль, предопухоловое состояние и тому подобное) и здоровье пациента предпочтительно должны тщательно контролироваться в процессе лечения и в течение разумного периода времени после лечения.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в настоящем документе, относится к количеству фармацевтического агента для лечения, уменьшения интенсивности или профилактики идентифицированного заболевания или состояния, или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект может быть обнаружен любым методом исследования, известным в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья; характера и степени состояния; и терапевтического средства или сочетания терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для конкретной ситуации могут быть определены с помощью обычного экспериментирования, которое находится в рамках квалификации и суждения клинициста. В предпочтительном аспекте заболевание или состояние, подлежащее лечению, представляет собой злокачественную опухоль. В другом аспекте, заболевание или состояние, подлежащее лечению, представляет собой нарушение клеточной пролиферации.

Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть определено первоначально либо в анализах культуры клеток, например, неопластических клеток, либо на животных моделях, обычно крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Модель животного может также использоваться для определения соответствующего диапазона концентраций и способа введения. Затем такая информация может быть использована для определения

эффективных доз и способов введения в организм человека. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами в культурах клеток или экспериментальных животных, например, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и LD_{50} (доза летальная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами соответствует терапевтическому индексу и может быть выражено в виде отношения LD_{50}/ED_{50} . Предпочтительными являются фармацевтические композиции, которые демонстрируют большие терапевтические индексы. Доза может изменяться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы, восприимчивости пациента и способа введения.

Дозировку и введение регулируют для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть заболевания, общее состояние здоровья, возраст, массу и пол субъекта, диету, время и частоту введения, сочетание(ия) лекарственных средств, аллергические реакции и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции пролонгированного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости выведения конкретной композиции.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению, могут быть изготовлены обычно известным способом, например, путем обычного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения в полимерные материалы или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть получены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, включающих наполнители и/или вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активных соединений для получения препаратов, которые могут быть использованы фармацевтически. Конечно, соответствующая композиция зависит от выбранного способа введения.

Фармацевтические композиции, пригодные для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (в случае водорастворимых компонентов) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления предназначенных для немедленного приема стерильных инъеклируемых растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL® (BASF, Parsippany, N.J.) или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS). Во всех случаях, композиция может быть стерильной и быть жидкой в такой степени, чтобы существовала возможность простого введения шприцем. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения, и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное) и подходящие их смеси. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем обеспечения требуемого размера частиц, в случае дисперсий, и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и тому подобное. Во многих случаях предпочтительно включать в композиции изотонические агенты, например сахара, полиспирты, такие как манитол, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем включения в композицию агента, который задерживает абсорбцию, например моностеарат алюминия и желатин.

Стерильные инъеклируемые растворы могут быть получены путем объединения активного соединения в требуемом количестве в подходящем растворителе с одним или несколькими ингредиентами, приведенными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии получают путем

введения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты, из градиентов, приведенных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъеклируемых растворов, способы получения представляют собой высушивание в вакууме и лиофилизацию, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его ранее стерилизованного фильтрацией раствора.

Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно объединять со вспомогательными веществами и использовать в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть получены с использованием текучего носителя для применения в качестве жидкости для полоскания рта, при этом соединение в текучем носителе применяют перорально и используется для полоскания и отхаркивания или проглатывания. Фармацевтически совместимые связывающие вещества и/или вспомогательные вещества могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, тропы и тому подобное могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединений аналогичного характера: связывающее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, дезинтегрирующий агент, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подслащивающий агент, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Для введения путем ингаляции эти соединения доставляются в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или раздаточного устройства, которое содержит подходящий пропеллент, например газ, такой как диоксид углерода, или распылителя.

Системное введение может выполняться также с использованием трансмукозных или трансдермальных средств. Для трансмукозного или трансдермального введения в композиции используются обеспечивающие проникновение вещества, пригодные для барьера, через который композиции должны проникнуть. Такие обеспечивающие проникновение вещества обычно известны в данной области и включают, например, для трансмукозного введения, поверхностно-активные вещества, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. Трансмукозное введение может выполняться с использованием спреев для носа или суппозиторий. Для трансдермального введения, активные соединения получают в виде мазей, целебных мазей, гелей или кремов, обычно известных в данной области.

Активные соединения могут объединяться с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, композиция с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Могут использоваться биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких композиций будут очевидны для специалистов в данной области техники. Также вещества могут быть коммерчески приобретены у компании Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей могут быть также использованы липосомные суспензии (включая липосомы, нацеленные на инфицированные клетки моноклональными антителами к вирусным антигенам). Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам с квалификацией в данной области, например, как описано в патенте США № 4522811.

Для удобства введения и единообразия дозировки особенно эффективно получать пероральные или парентеральные композиции в стандартной лекарственной форме. Стандартная лекарственная форма А, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретными единицами, подходящими в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; причем каждая единица содержит

заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, вместе с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных лекарственных форм по изобретению продиктована и непосредственно зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут.

В терапевтических применениях, дозы фармацевтических композиций, используемых в соответствии с изобретением, изменяются в зависимости от агента, возраста, массы и клинического состояния пациента-реципиента, а также опыта и суждений врача или практикующего врача, осуществляющего терапию, среди других факторов, влияющих на выбранную дозу. Как правило, доза должна быть достаточной, чтобы обеспечить замедление и, предпочтительно, регресс роста опухолей, а также предпочтительно вызывать полный регресс злокачественной опухоли. Дозы могут изменяться в диапазоне от около 0,01 мг/кг в сутки до около 5000 мг/кг в сутки. Эффективное количество фармацевтического вещества является таким, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, отмечаемое клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Например, регресс опухоли у пациента может быть определен на основании диаметра опухоли. Уменьшение диаметра опухоли указывает на регресс. Регресс также указывают на отсутствие повторного появления опухоли после прекращения лечения. Используемый в настоящем документе термин "эффективная доза" относится к количеству активного соединения для получения желаемого биологического эффекта у субъекта или в клетке.

Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями для введения.

Соединения по настоящему изобретению вводят перорально, назально, трансдермально, пульмонально, ингаляционно, буккально, сублингвально, интраперитонально, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В одном из вариантов осуществления, соединение

вводят перорально. Специалист в данной области определит преимущества некоторых способов введения.

Режим дозирования с использованием соединений выбирается в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, массу, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; способ введения; функцию почек и печени пациента; и используемое конкретное соединение. Обычно квалифицированный врач или ветеринар может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, противодействия или остановки развития заболевания.

Способы получения и введения описанных соединений по изобретению можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном из вариантов осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, используются в фармацевтических препаратах в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители, и стерильные водные или органические растворы. Соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желаемой величины дозы в диапазоне, описанном в настоящем документе.

Все процентные величины и отношения, используемые в настоящем документе, если не указано иначе, являются массовыми. Другие особенности и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Приведенные примеры иллюстрируют различные компоненты и методы, используемые для практического применения настоящего изобретения. Примеры не ограничивают настоящее изобретение. На основании настоящей заявки квалифицированный специалист может определить и использовать другие компоненты и методы, используемые для практического применения настоящего изобретения.

Способы лечения

Настоящее изобретение относится к способам лечения нарушения клеточной пролиферации у субъекта, нуждающемуся в

таком лечении, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по настоящему изобретению (например, твердые формы, аморфные формы, кристаллические формы или полиморфы). Настоящее изобретение также относится к способам защиты от нарушения клеточной пролиферации у субъекта, нуждающемуся в таком лечении, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по настоящему изобретению (например, твердые формы, аморфные формы, кристаллические формы или полиморфы). Нарушение клеточной пролиферации может представлять собой злокачественную опухоль или предопухоловое состояние. Настоящее изобретение также относится к применению одного или нескольких соединений по настоящему изобретению для получения лекарственного средства, применяемого для лечения или профилактики нарушения клеточной пролиферации.

Используемая в настоящем документе фраза "субъект, нуждающийся в таком лечении" относится к субъекту с нарушением клеточной пролиферации, или к субъекту, имеющему повышенный риск развития нарушения клеточной пролиферации, относительно популяции в целом. Субъект, нуждающийся в таком лечении, может иметь предопухоловое состояние. Предпочтительно, субъект, нуждающийся в таком лечении, имеет злокачественную опухоль. "Субъект" включает млекопитающее. Млекопитающим может быть любое млекопитающее, например, человек, примат, птица, мышь, крыса, домашняя птица, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Предпочтительно млекопитающим является человеком.

Используемый в настоящем документе термин "нарушение клеточной пролиферации" относится к состояниям, при которых неконтролируемый или патологический рост клеток, или оба эти фактора, могут приводить к развитию нежелательного состояния или заболевания, которое может быть злокачественным или может не быть злокачественным. Типичное нарушение клеточной пролиферации включает ряд состояний, при которых деление клеток дезориентировано. Типичное нарушение клеточной пролиферации

включает, но ими не ограничивается, неоплазмы, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, преканцерозные состояния, опухоли *in situ*, инкапсулированные опухоли, метастатические опухоли, жидкие опухоли, твердые опухоли, иммунологические опухоли, гематологические опухоли, злокачественные образования, карциномы, лейкемии, лимфомы, саркомы и быстро делящиеся клетки. Термин "быстро делящаяся клетка", используемый в настоящем документе, относится к любой клетке, которая делится со скоростью, которая превышает или больше ожидаемой или наблюдаемой скорости среди соседних или расположенных рядом клеток в пределах одной и той же ткани.

Нарушение клеточной пролиферации включает предопухоловое или преканцерозное состояние. Нарушение клеточной пролиферации включает злокачественную опухоль. Предпочтительно, предлагаемые в настоящем документе способы используются для лечения или облегчения симптомов злокачественной опухоли.

Термин "злокачественная опухоль" включает твердые опухоли, а также гематологические опухоли и/или злокачественные опухоли. "Предопухоловая клетка" или "преканцерозная клетка" представляет собой клетку, демонстрирующую нарушение клеточной пролиферации, которая представляет собой предопухоловое или преканцерозное состояние. "Опухоловая клетка" или "канцерозная клетка" представляет собой клетку, демонстрирующую нарушение клеточной пролиферации, которое представляет собой злокачественную опухоль.

Иллюстративные неканцерозные состояния или расстройства включают, но ими не ограничиваются, ревматоидный артрит; воспаление; аутоиммунное заболевание; лимфопролиферативные состояния; акромегалия; ревматоидный спондилит; остеоартрит; подагру, другие артритные состояния; сепсис; септический шок; эндотоксический шок; грамотрицательный сепсис; синдром токсического шока; астму; респираторный дистресс-синдром у взрослых; хроническое обструктивное заболевание легких; хроническое воспаление легких; воспалительное заболевание кишечника; болезнь Крона; псориаз; экзему; язвенный колит;

фиброз поджелудочной железы; фиброз печени; острую и хроническую почечную недостаточность; синдром раздраженной толстой кишки; жар; рестеноз; церебральную малярию; инсульт и ишемическое поражение; нейронную травму; болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; острую и хроническую боль; аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; хроническую сердечную недостаточность; острый коронарный синдром; кахексии; малярию; лепру; лейшманиоз; болезнь Лайма; синдром Рейтера; острый синовит; мышечную дегенерацию, бурсит; тендинит; тендовагинит; синдром грыжи, разрыва или выпадения межпозвонкового диска; остеопетроз; тромбоз; рестеноз; силикоз; патологическое разрастание мягких тканей легкого; заболевание, связанное с резорбцией кости, такие как остеопороз; реакцию трансплантата против хозяина; рассеянный склероз; волчанку; фибромиалгию; СПИД и другие вирусные заболевания, такие как опоясывающий герпес, простой герпес типа I или II, вирус гриппа и цитомегаловирус; и сахарный диабет.

Типичные виды злокачественной опухоли включают, но ими не ограничиваются, аденокарциному, связанные со СПИДом злокачественные опухоли, ассоциированную с СПИДом лимфому, злокачественную опухоль ануса, аноректальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль анального канала, злокачественную опухоль аппендикса, детскую астроцитому мозжечка, детскую астроцитому головного мозга, базально-клеточную карциному, злокачественную опухоль кожи (не меланому), злокачественную опухоль желчевыводящих путей, злокачественную опухоль внепеченочного желчного протока, злокачественную опухоль внутрипеченочного желчного протока, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль кости и суставов, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную опухоль головного мозга, опухоль головного мозга, глиому ствола головного мозга, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому/злокачественную глиому, эпендимому, медуллобластому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, глиому зрительного пути и гипоталамической области,

злокачественную опухоль молочной железы, бронхиальные аденомы/карциноиды, карциноидную опухоль, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественную опухоль нервной системы, лимфому нервной системы, злокачественную опухоль центральной нервной системы, лимфому центральный нервной системы, злокачественную опухоль шейки матки, детскую злокачественную опухоль, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронические миелопролиферативные расстройства, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишки, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоидное новообразование, грибковые микозы, синдром Сезари, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль внепеченочного желчного протока, злокачественную опухоль глаза, внутриглазную меланому, ретинобластому, злокачественную опухоль желчного пузыря, злокачественную опухоль ЖКТ (желудка), гастроинтестинальную карциноидную опухоль, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), эмбрионально-клеточную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, гестационную трофобластическую опухоль-глиому, злокачественную опухоль головы и шеи, гепатоцеллюлярную (печеночную) злокачественную опухоль, лимфому Ходжкина, гипофарингиальную злокачественную опухоль, внутриглазную меланому, глазную злокачественную опухоль, опухоли островков поджелудочной железы (эндокринной части поджелудочной железы), саркому Капоши, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль гортани, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, лейкоз ворсистых клеток, злокачественную опухоль губ и полости рта, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легких, немелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, СПИД-ассоциированную лимфому, неходжкинскую лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы, макроглобулинемию Вальденстрама, медуллобластому, меланому, внутриглазную (глазную) меланому, карциному Меркеля,

злокачественную мезотелиому, мезотелиому, метастатическую плоскоклеточную злокачественную опухоль шеи, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль языка, синдром множественной эндокринной неоплазии, грибковые микозы, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, хронический миелолейкоз, острый миелоидный лейкоз, множественную миелому, хронические миелопролиферативные расстройства, злокачественную опухоль носоглотки, нейробластому, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль ротовой полости, злокачественную опухоль носоглотки, злокачественную опухоль яичников, эпителиальную злокачественную опухоль яичников, пограничная опухоль яичников, злокачественную опухоль поджелудочной железы, рак островков клеток поджелудочной железы, злокачественную опухоль параназального синуса и носовой полости, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль полового члена, фарингеальную злокачественную опухоль, феохромоцитому, пинеобластому и супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, опухоль гипофиза, плазмноклеточную опухоль/множественную миелому, плеврорлегочную бластому, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, почечной лоханки и мочеочника, злокачественную опухоль переходных клеток, ретинобластому, рабдомиосаркому, злокачественную опухоль слюнных желез, опухоли семейства саркомы Юинга, саркому Капоши, саркому мягких тканей, саркому матки, злокачественную опухоль матки, саркому матки, злокачественную опухоль кожи (не меланому), злокачественную опухоль кожи (меланому), карциному Меркеля, злокачественную опухоль тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, злокачественную опухоль яичек, злокачественную опухоль горла, тимому, тимому и карциному вилочковой железы, злокачественную опухоль щитовидной железы, злокачественную опухоль переходных клеток почечной лоханки и мочеочников и других органов мочевогоделения, болезнь трофобласта, злокачественную опухоль

уретры, злокачественную опухоль эндометрия матки, саркому матки, злокачественную опухоль тела матки, вагинальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль вульвы и опухоль Вильма.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" или "лечить" относится к терапии и уходу за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством, и включает введение соединения по настоящему изобретению для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства, или для устранения заболевания, состояния или расстройства.

Используемый в настоящем документе термин "предупреждать" или "предотвращать" относится к уменьшению или устранению возникновения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства.

Используемый в настоящем документе термин "облегчить" предназначен для описания процесса, при котором уменьшается тяжесть признака или симптома расстройства. Важно отметить, что признак или симптом может быть облегчен без его устранения. В предпочтительном варианте осуществления, введение соединения по настоящему изобретению приводит к устранению признака или симптома, однако устранение не требуется. Предполагается, что эффективные дозы снижают тяжесть признака или симптома. Например, признак или симптом расстройства, такого как злокачественная опухоль, которая может иметь различную локализацию, облегчается, если степень тяжести злокачественной опухоли снижается в, по меньшей мере, одной из нескольких локализаций.

Используемый в настоящем документе термин "симптом" определяется как признак заболевания, болезни, травмы или что "что-то не так" в организме. Симптомы ощущаются или замечаются индивидуумом, имеющим симптом, но его могут совершенно не замечать другие люди.

Используемый в настоящем документе термин "признак" также определяется как указание того, что "что-то не так" в организме.

Однако признаки определяются как проявления, которые могут увидеть врач, медсестра или другой специалист в области здравоохранения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Исследование гидратации твердых форм по настоящему изобретению

Исследование гидратации проводили с использованием температурного диапазона, который имитировал температурные условия, применяемые в процессе кристаллизации. Использовали растворитель, и результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2: Результаты исследования гидратации, проведенного в ацетоне, 2-пропаноле и ацетонитриле при 10°C, 25°C и 50°C

Ацетон			
Температура (°C)	Водн. активность	Жидкая взвесь	Густая взвесь
10	0,10	Форма D	Форма D
	0,20	Форма D	Форма D
	0,30	Форма D	Форма D
	0,50	Форма D	Форма D
	0,70	Форма D	Форма D
	0,90	Форма G	Форма D
25	0,10	Форма D	Форма D
	0,20	Форма D	Форма D
	0,30	Форма D	Форма D
	0,50	Форма D	Форма D
	0,70	Форма D	Форма D
	0,90	Форма G	Форма D
50	0,10	Форма D	Форма D
	0,20	Форма D	Форма D
	0,30	Форма D	Форма D
	0,50	Форма D	Форма D
	0,70	Форма D	Форма D
	0,90	Форма D	Форма D
2-Пропанол			
Температура (°C)	Водн. активность	Жидкая взвесь	Густая взвесь

10	0,20	Форма D		Форма D	
	0,40	Форма D		Форма D	
	0,52	Форма D		Форма D	
	0,60	Форма D		Форма D	
	0,70	Форма D		Форма D	
	0,91	Форма D		Форма D	
25	0,20	Форма D		Форма D	
	0,35	Форма D		Форма D	
	0,53	Форма D		Форма D	
	0,60	Форма D		Форма D	
	0,70	Форма D		Форма D	
	0,91	Форма G		Форма G	
50	0,20	Форма A	Форма D	Форма A	Форма D
	0,29	Форма A	Форма D	Форма D	
	0,51	Форма D		Форма D	
	0,60	Форма D		Форма D	
	0,71	Форма G		Форма G	
	0,91	Форма G		Форма G	
Ацетонитрил					
Температура (°C)	Водн. активность	Жидкая взвесь		Густая взвесь	
10	0,11	Форма D		Форма D	
	0,24	Форма D		Форма D	
	0,40	Форма D		Форма D	
	0,59	Форма D		Форма D	
	0,69	Форма D		Форма D	
	0,89	Форма G	Форма D	Форма D	
25	0,11	Форма D		Форма D	
	0,23	Форма D		Форма D	
	0,39	Форма D		Аморфная	
	0,57	Форма D		Аморфная	
	0,72	Форма D		Форма D	
	0,90	Форма G	Форма D	Форма D	
50	0,10	Форма A		Форма D	
	0,21	Форма D		Форма D	
	0,36	Форма D		Форма D	
	0,53	Форма D		Форма D	

	0,73	Форма D	Форма D
	0,90	Форма D	Форма D

Пример 2: Получение и характеристика аморфной формы соединения А

Приблизительно 4 г соединения А взвешивали в сосуде и растворяли в около 50 мл деионизированной воды. Полученный раствор оставляли до полного замораживания при около -20°C и затем помещали в сушилку для замораживания в течение минимум 24 часов. Полученное твердое вещество анализировали методом PLM и XRPD. XRPD аморфной формы показан на фиг.1.

Для определения стеклования (T_g) проводили модулированную дифференциальную сканирующую калориметрию аморфной формы. Температурой стеклования аморфного вещества является температура, при которой молекулы и атомы этого вещества релаксируют и приобретают определенную степень подвижности, которая позволит им кристаллизоваться. Ниже этой температуры стеклования вещество останется аморфным, и кристаллизации не происходит. Стеклование наблюдали как стадию на термограмме обратного теплового потока в результате изменения теплоемкости вещества (показано на фиг.2). Для соединения А температуру стеклования устанавливали равной 102°C .

Аморфную форму выдерживали в увлажнительной камере при 40°C и 75% относительной влажности. Как показано в XRPD на фиг.3, через 6 дней аморфная форма превращалась в кристаллическую форму, имеющую порошковая рентгенограмма, аналогичную порошковой рентгенограмме формы F.

Пример 3: Получение и анализ формы А

получение в количестве 100 мг

Приблизительно 100 мг аморфного соединения А суспендировали при 50°C в 1,66 мл каждой из систем растворителей, указанных в таблице 3. Затем взвеси подвергали температурному циклированию с непрерывным перемешиванием с 4-х часовыми циклами в течение периода около 72 часов (взвеси выдерживали при 50°C в течение 4 часов с последующим выдерживанием при комнатной температуре в течение 4 часов, скорости охлаждения/нагрева после 4-часового

периода хранения составляли около 1°С/мин). Затем твердое вещество извлекали и оставляли сушиться в условиях окружающей среды перед анализом методом XRPD.

Таблица 3: Растворители формы А с увеличением количества

Растворитель	Класс растворителя
Ацетон	3
1,4-Диоксан	2
Этанол	3

получение в количестве 500 мг

Около 500 мг аморфного соединения А суспендировали при 50°С в 8,4 мл этанола, а затем подвергали температурному циклированию с непрерывным перемешиванием с 4-х часовыми циклами в течение около 72 часов (взвеси выдерживали при 50°С в течение 4 часов с последующим выдерживанием при комнатной температуре в течение 4 часов, скорости охлаждения/нагрева после 4-часового периода хранения составляли около 1°С/мин). Затем твердое вещество выделяли фильтрованием и оставляли сушиться в условиях окружающей среды перед проведением анализа методом XRPD, КF, TG/DTA и IC.

Анализ

XRPD формы А показаны на фиг.5. Термический анализ методом TGA (фиг. 6А) показал три потери массы, составляющие 1,38% в диапазоне от около 25°С до около 60°С, 1,49% в диапазоне от около 60°С до около 110°С и 2,23% в диапазоне от около 110°С до около 170°С, вероятно обусловленные несколькими стадиями гидратации и несвязанным растворителем, при этом 1 моль эквивалента воды соответствует приблизительно 3,3%. Термический анализ DTA (фиг. 6А) показал три эндотермы, соответствующие потерям массы с начальной температурой приблизительно 39,6°С (пик приблизительно 52°С), 72,2°С (пик приблизительно 87°С) и 142,8°С (пик приблизительно 163°С). Четвертую небольшую и более резкую эндотерму наблюдали с начальной температурой приблизительно 111,7°С (пик 114°С). Методом кулонометрического титрования КF измеряли содержание воды, составляющее приблизительно 9% ($\pm 0,5\%$),

что выше, чем 5,2% потеря массы, наблюдаемая методом TG/DTA, и предполагает, что форма А может быть гигроскопичной. Ионная хроматография показала, что отношение HCl к свободному основанию составляло приблизительно 1,8:1.

Форму А выдерживали при 40°C/75% относительной влажности и 25°C/96% относительной влажности в течение одной недели и анализировали методом XRPD. В обоих случаях рентгенограмма кристалла оставалась неизменной, как показано на фиг.4А или 4В.

Дополнительный анализ TGA и DSC формы А подтвердил, что форма А демонстрирует комплексные тепловые характеристики. Четыре потери массы наблюдали на TGA термограмме в диапазоне температуры от комнатной до 240°C. Каждая из этих потерь массы ассоциировалась с, по меньшей мере, одним эндотермическим событием, представленным на DSC термограмме. Форма некоторых из этих событий предполагала одновременно более одного случая превращения (фиг. 6В).

При обработке при повышении температуры форма А превращается в форму Е, что показывают XRPD эксперименты с переменной температурой (VT) (фиг. 7). Форма Е возвращается в форму А в условиях окружающей среды (фиг. 8). Присутствие воды в кристаллической структуре формы А подтверждали определением воды по Карлу Фишеру (4,03% мас./мас. – среднее по трем измерениям).

Как показано в GVS эксперименте, форма А демонстрировала умеренную гигроскопичность в диапазоне от 0 до 70% относительной влажности при 25°C (~2,5% мас./мас.), но значительное увеличение поглощение влаги наблюдали в диапазоне от 70 до 90% относительной влажности при 25°C (~5% мас./мас.). Наблюдаемое поглощение влаги было обратимым с гистерезисом, очевидным при десорбции. Это явление обычно связано с присутствием мезопористости. Кроме того, не наблюдали каких-либо существенных изменений на рентгенограмме кристалла образца после GVS эксперимента (рис. 9). Однако высокое поглощение влаги при 90% относительной влажности предполагает наличие метастабильной гидратированной формы, которая не может быть выделена в условиях окружающей среды.

Также измеряли термодинамическую водную растворимость. Образец полностью растворялся в воде при комнатной температуре (>20 мг/мл), но образовал гель, который очень трудно обрабатывался, с получением неожиданно низкой термодинамической водной растворимости (1,09 мг/мл).

Пример 4: Получение и анализ формы С

Форму С получали медленным упариванием/кристаллизацией из ДМСО. XRPD-анализ формы С показан на фиг.10. TGA-термограмма формы С показала начальную потерю массы, вероятно, обусловленную остаточным несвязанным ДМСО (фиг.11). Вторая потеря массы, которая связана с большой эндотермой в DSC-эксперименте и произошла непосредственно перед началом деградации, была возможна благодаря растворителю в кристаллической структуре (фиг.11). Спектр ^1H -ЯМР формы С, нагретый до 100°C , подтвердил, что растворителем был ДМСО (0,5 моль ДМСО на моль API).

Анализ VT-XRPD проводили на форме С. Как показано на фиг.12, наблюдали увеличение кристалличности при нагревании образца от комнатной температуры до 75°C и выше. Полагали, что это было связано с удалением несвязанного остаточного ДМСО, возникающего при нагревании. При 150°C вещество становится аморфным (возможно десольватация с последующей деградацией).

Пример 5: Получение и анализ формы D

Получение в количестве 600 мг и анализ

Около 600 мг аморфного соединения А суспендировали при комнатной температуре, около 22°C , в 7,14 мл смеси ацетон:вода ($W_A=0,4$) с непрерывным перемешиванием в течение около 6 дней. После этого твердое вещество извлекали и оставляли сушить в условиях окружающей среды перед проведением анализа.

XRPD формы D представлен на фиг.13А или 13В. Термический анализ TGA показал одну потерю массы, составляющую 3,6% при температуре от около 80°C до около 130°C , что соответствует примерно 1 моль эквиваленту воды (3,3%) (фиг.16А). Термический анализ DTA показал одну эндотерму с начальной температурой приблизительно $109,9^\circ\text{C}$ (пик приблизительно 127°C), что соответствует обнаруженной потере массы (фиг.16А).

Кулонометрическое титрование KF определяло содержание воды приблизительно 3,9% ($\pm 0,5\%$), что соответствует примерно потере массы, наблюдаемой посредством TG/DTA. Ионная хроматография показала, что отношение HCl к свободному основанию составляло приблизительно 1,8:1.

Получение формы D и анализ

Альтернативно, приблизительно 139,5 мг соединения А растворяли в 2 мл смеси ацетон:вода (85: 15%) при 50°C. Приблизительно 4 мл ацетона медленно добавляли при 50°C для достижения композиции ацетон:вода, 95:5%. Небольшую часть взвеси фильтровали при 50°C и концентрацию определяли с помощью ВЭЖХ-анализа; выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD и PLM. Затем реакционную смесь охлаждали до 20°C в течение 1 часа. Небольшую часть взвеси фильтровали при 20°C, и концентрацию вновь определяли с помощью ВЭЖХ-анализа; выделенное твердое вещество характеризовали XRPD и PLM.

Таблица 4: Результаты растворимости и полиморфной формы

Система растворителя & Температура	Растворимость	Твердая форма	Морфология
Ацетон:вода (95:5%) при 50°C	2,5 мг/мл	Форма D	Палочкообразная
Ацетон:вода (95:5%) при 20°C	1,7 мг/мл	Форма D	Палочкообразная

Получение формы D с затравочным кристаллом (кристаллизация 1) и анализ

Около 8,0 г соединения А помещали в 1 л-овый контролируемый лабораторный реактор (CLR) и в реактор добавляли 114,70 мл смеси ацетон:вода (85:15%). Реакционную смесь перемешивали при 270-275 об./мин и нагревали до 50°C для растворения вещества. При 50°C первоначально добавляли антирастворитель (ацетон) со скоростью 6,25 об./час (50 мл/час). С композицией ацетон:вода (88,5:11,5%) в смесь вводили 1% затравочный кристалл (форма D, немикронизированная). После добавления затравочного кристалла, добавление антирастворителя прекращали, и смесь выдерживали приблизительно 30 минут. Затем добавляли дополнительное

количество антирастворителя со скоростью 3,75 объем/час (30 мл/час) для обеспечения роста кристаллов. Наконец, после получения композиции ацетон:вода (92,9:7,08%) добавляли антирастворитель со скоростью 7,5 объем/час (60 мл/час) до получения композиции ацетон:вода 95:5%. Затем смесь охлаждали с 50 до 20°C со скоростью 0,25°C/мин. После достижения 20°C, взвесь выдерживали в течение 15 минут перед фильтрованием. Фильтрование осуществляли на воронке Бюхнера, имеющей диаметр пластины 80 мм и диаметр перфорированной поверхности 55 мм с использованием фильтровальной бумаги Whatman 1. Фильтрование осуществляли очень быстро, затрачивая около 1 мин 20 сек на фильтрование около 344 мл реакционной смеси. Влажный осадок представлял собой взвесь, промытую на фильтре с использованием 50 мл (6,25 об.) ацетона. Отфильтрованное вещество затем высушивали на фильтре, после чего его сушили в вакууме при температуре окружающей среды (около 22°C) приблизительно 40 часов с перемешиванием с перерывами.

PLM-анализ осуществляли на разных этапах кристаллизации и он показал значительный рост на кристаллах в момент затравки. В конце кристаллизации получали большие палочкообразные кристаллы с длиной более 150 мкм. XRPD анализ, проведенный в различные моменты кристаллизации, показал, что форму D наблюдали в течение всего процесса кристаллизации. Термический анализ TG после сушки показал одну потерю массы, составляющую 4,3% при температуре в диапазоне около 90°C - 160°C (1 моль эквивалент воды: 3,3%) (фиг.16В), подтверждая образование формы D. Термический анализ DTA показал широкую эндотерму с начальной температурой приблизительно 113,9°C (пик около 135,8°C), что соответствует потере массы (фиг.16В). ВЭЖХ анализ чистоты показал чистоту 99,87%. Выход выделенного продукта составлял 86%, при этом выход по ВЭЖХ составлял 91%. Анализ по Карлу Фишеру показал содержание воды 3,97 ($\pm 30,5$)%.

Получение формы D с затравочным кристаллом (кристаллизация 2) и анализ

Приблизительно 8,0 г соединения А помещали в 1 л-овый контролируемый лабораторный реактор и в реактор добавляли 114,70

мл смеси ацетон:вода (85:15%). Реакционную смесь перемешивали при 270-275 об/мин. Для растворения вещества реакционную смесь нагревали до 50°C. При 50°C в процессе всей кристаллизации добавляли антирастворитель (ацетон) со скоростью 12,5 объем/ч (100 мл/ч). При композиции ацетон:вода (88,5:11,5%) в смесь вводили 1% затравочный кристалл (форма D, немикронизированная). После добавления затравочного кристалла, добавление антирастворителя прекращали и смесь выдерживали приблизительно 60 минут. Затем добавляли дополнительное количество антирастворителя со скоростью 12,5 объем/ч (100 мл час) до получения композиции ацетон:вода (95:5%). Затем смесь охлаждали с 50 до 20°C со скоростью 0,25°C/мин. После достижения 20°C взвесь выдерживали в течение 60 минут перед фильтрованием. Фильтрование осуществляли на воронке Бюхнера с диаметром пластины 80 мм и диаметром перфорированной поверхности 55 мм с использованием фильтровальной бумаги Whatman 1. Фильтрование осуществляли очень быстро, затрачивая около 1 мин 20 сек на фильтрование около 344 мл реакционной смеси. Влажный осадок представлял собой взвесь, промытую на фильтре с использованием 50 мл (6,25 об.) ацетона. Отфильтрованное вещество затем высушивали на фильтре, после чего его сушили в вакууме при температуре окружающей среды (около 22°C) приблизительно 40 часов с перемешиванием с перерывами.

PLM-анализ осуществляли на разных этапах кристаллизации и он показал значительный рост на кристаллах с момента затравки. В конце кристаллизации получали большие палочкообразные кристаллы с длиной более 150 мкм. XRPD анализ, проведенный в различные моменты кристаллизации, показал, что форму D наблюдали в течение всего процесса кристаллизации. Термический анализ TG показал одну потерю массы, составляющую 4,4% в диапазоне температуры около от 90°C до 160°C (1 моль эквивалент воды: 3,3%) (фиг.16С), подтверждая образование формы D. Термический анализ DTA показал широкую эндотерму, с начальной температурой приблизительно 111,7°C (пик приблизительно 134,0°C), что соответствует потере массы (фиг.16С). ВЭЖХ анализ чистоты показал чистоту 99,86%.

Выход выделенного продукта составлял 86%, при этом выход по ВЭЖХ составлял 92%. Анализ по Карлу Фишеру показал содержание воды 4,73 ($\pm 0,5$)%.

Получение формы D с затравочным кристаллом (кристаллизация 3) и анализ

Приблизительно 8,0 г соединения А помещали в 1 л-овый контролируемый лабораторный реактор и в реактор добавляли 114,70 мл смеси ацетон:вода (85:15%). Реакционную смесь перемешивали при 270-275 об/мин. Реакционную смесь нагревали до 50°C для растворения вещества. При 50°C в течение всего эксперимента добавляли антирастворитель (ацетон) со скоростью 6,25 объем/час (50 мл/час). При композиции ацетон:вода (88,5:11,5%), в смесь вводили 1% затравочный кристалл (форма D). После добавления затравочного кристалла добавление антирастворителя прекращали, и смесь выдерживали приблизительно в течение 60 минут. Затем смесь охлаждали с 50 до 20°C со скоростью 0,25°C/мин. После достижения 20°C взвесь выдерживали в течение 60 минут перед фильтрованием. Фильтрование проводили на воронке Бюхнера с диаметром пластины 80 мм и диаметром перфорированной поверхности 55 мм с использованием фильтровальной бумаги Whatman 1. Фильтрование осуществляли очень быстро, затрачивая около 1 мин 20 сек на фильтрование около 344 мл реакционной смеси. Влажный осадок представлял собой взвесь, промытую на фильтре с использованием 50 мл (6,25 об.) ацетона. Затем вещество сушили на фильтре, после чего его сушили в вакууме при температуре окружающей среды (около 22°C) приблизительно 40 часов с перемешиванием с перерывами.

PLM-анализ осуществляли на разных этапах кристаллизации и он показал значительный рост на кристаллах с момента затравки. В конце кристаллизации получали палочкообразные кристаллы, которые были меньше, чем те, которые получали в результате Кристаллизации 1 и Кристаллизации 2. XRPD анализ, проведенный в различные моменты кристаллизации, показал, что форму D наблюдали в течение всего процесса кристаллизации. Термический анализ TG показал одну потерю массы, составляющую 4,6% в диапазоне

температуры от около 90°C до 160°C (1 моль эквивалент воды: 3,3%) (фиг.16D), подтверждая образование формы D. Термический анализ DTA показал широкую эндотерму с начальной температурой приблизительно 114,8°C (пик около 132,6°C), что соответствует потере массы (фиг.16D). ВЭЖХ-анализ чистоты показал чистоту 99,89%. Выход выделенного продукта составлял 89%, при этом выход по ВЭЖХ составлял 92%. Анализ по Карлу Фишеру показал содержание воды 4,45 ($\pm 0,5$)%.

Превращение формы G в форму D и анализ

Приблизительно 5 г вещества формы G суспендировали в 100 мл смеси ацетон:вода (98:2%) при 50°C в течение 4 дней. Превращение формы G в форму D контролировали методом XRPD с образцами, отобранными для анализа через 1,5 часа, 3 часа, 19 часов, 1 день, 2 дня и 4 дня. Затем полученное твердое вещество фильтровали, промывали ацетоном и сушили в вакууме. Выход вычисляли исходя из полученного сухого вещества. Высушенное вещество формы D исследовали методом XRPD, PLM, TG/DTA и KF.

Таблица 5: Результаты XRPD контроля превращения формы G в форму D

Время анализа	Форма
1,5 часа	Форма G
3 часа	Форма G
19 часов	Форма G
1 день	Форма G
2 дня	Форма G
4 дня	Форма D

Было обнаружено, что отфильтрованное, промытое и высушенное вещество формы D, преобразованное из формы G, подверглось изменению цвета со светло-желтого (форма G) до ярко-желтого (форма D). Выход выделенного продукта составляет 89,1%, а вычисленный выход по ВЭЖХ (из концентрации фильтрата) составляет 99,1%. XRPD, представленная на фиг.13А, не показала изменения формы D и потери кристалличности. PLM-анализ показал двоякопреломляющие частицы палочкообразной морфологии. Термический анализ методом TGA показал одну потерю массы,

составляющую 3,5% в диапазоне около от 90°C до 145°C, что соответствует примерно 1 моль эквиваленту воды (3,3%) и соответствует предшествующему веществу формы D. Термический анализ методом DTA показал широкую эндотерму с начальной температурой приблизительно 112,1°C (пик приблизительно 133°C), что соответствует обнаруженной потере массы. Вторую эндотерму наблюдали с пиком приблизительно 160°C. Посредством кулонометрического титрования KF измеряли содержание воды, составляющее приблизительно 3,6% ($\pm 0,5\%$), что соответствовало потере массы, обнаруживаемой посредством TG/DTA. Анализ чистоты методом ВЭЖХ показал чистоту 99,9%.

Превращение формы G в форму D с использованием затравочного кристалла формы D

2% затравочный кристалл формы D

Приблизительно 5 г вещества формы G суспендировали в 200 мл смеси ацетон:вода (99:1%) и к взвеси добавляли приблизительно 100 мг затравочного кристалла формы D (немикронизированный) (2% по массе). Взвесь перемешивали при 50°C в течение 5,5 часов и превращение формы G в форму D контролировали с помощью XRPD с образцами, отобранными для анализа в следующие моменты времени: 1 час, 2 часа, 2,5 часа, 3,5 часов, 4,5 часа, 5 часов и 5,5 часов. Затем полученное твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме. Выход вычисляли исходя из полученного сухого вещества.

Таблица 6: Результаты XRPD контроля превращения формы G в форму D с использованием 2% затравочного кристалла формы D

Время анализа	Форма
1 час	Форма G
2 часа	Форма G
2,5 часа	Форма G
3,5 часа	Форма G
4,5 часа	Форма G
5 часов	Форма D со следами формы G
5,5 часов	Форма D

Было обнаружено, что отфильтрованное и высушенное вещество формы D, преобразованное из формы G, подверглось изменению цвета

с бледно-желтого (форма G) до ярко-желтого (форма D). Выход выделенного вещества составляет 95,2% (некоторые потери твердого вещества в сосуде и во время фильтрации), и расчетный выход по ВЭЖХ (по концентрации фильтрата) составляет 98,9%. Анализ методом XRPD (фиг.13B) не показал изменений формы и отсутствие потери кристалличности. Анализ методом РЛМ показал двоякопреломляющие частицы палочкообразной морфологии. Термический анализ методом TGA показал одну потерю массы, составляющую 3,8%, в диапазоне приблизительно от 90°C до 160°C, что соответствует примерно 1 моль эквиваленту воды (3,3%) и соответствует предшествующей форме D. Термический анализ методом DTA показал широкую эндотерму с начальной температурой приблизительно 113,5°C (пик около 135°C), что соответствует обнаруженной потере массы. Посредством кулонометрического титрования KF измеряли содержание воды, составляющее приблизительно 3,4% ($\pm 0,5\%$), что соответствовало потере, обнаруживаемой посредством TG/DTA. Анализ чистоты методом ВЭЖХ показал чистоту 99,9%.

10% затравочный кристалл формы D

Около 5 г вещества формы G суспендировали в 200 мл смеси ацетон:вода (99:1%) и к взвеси добавляли около 500 мг затравочных кристаллов формы D (немикронизированный) (10% по массе). Взвесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов и превращение формы G в форму D контролировали с помощью XRPD с образцами, отобранными для анализа в следующие моменты времени: 1 час, 2 часа и 3 часа. Затем полученное твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме. Выход рассчитывали исходя из полученного сухого вещества.

Таблица 7: Результаты XRPD контроля превращения формы G в форму D с использованием 10% затравочного кристалла формы D

Время анализа	Форма
1 час	Форма G
2 часа	Форма D со следами формы G
3 часов	Форма D

Стабильность формы D

Форму D выдерживали во влажной камере при 40°C/75% относительной влажности и 25°C/96% относительной влажности в течение шести дней и анализировали методом XRPD (фиг.14). На рентгенограмме любого образца не наблюдали каких-либо существенных изменений. В образце, выдерживаемом при 40°C/75% относительной влажности, вероятно, возникла некоторая аморфизация, но это, как полагали, было связано с получением образца, а не с отсутствием стабильности при этих условиях.

Гигроскопичность формы D

Гигроскопичность формы D оценивали посредством анализа GVS. Эксперимент начинали при 40% относительной влажности. Поглощение влаги в диапазоне от 40% до 70% относительной влажности было ниже 0,1% мас./мас., при этом значительное увеличение поглощения влаги наблюдали в диапазоне от 70% до 90% относительной влажности (1,6% мас./мас.). Однако в процессе цикла десорбции содержание воды вернулось обратно на исходный уровень. Анализ методом XRPD до и после GVS эксперимента показал, что существенных изменений в рентгенограмме кристалла образца (фиг.15) не произошло.

Форму D успешно получали в количестве 5 г, используя как 2% затравочный кристалл, так и 10% затравочный кристалл. Измененные условия позволили значительно сократить период времени, необходимый для превращения, как показано в таблице 8. Вещество формы D, превращенное из формы G за 4 дня (исходные условия), и формы D, превращенное из формы G за 5,5 часов (измененные условия), были охарактеризованы, как представлено в таблице 9.

Таблица 8: Период времени, необходимый для превращения формы G в форму D при различных экспериментальных условиях

Параметры Эксперимента	Процент затравки	Время превращения
50 мг/мл; ацетон:вода (98:2%); 50°C	0%	4 дня
25 мг/мл; ацетон:вода (99:1%); 50°C	2%	5,5 часа
	10%	3 часа

Таблица 9: результаты исследования формы D и формы G

Анализ	Форма G (15 г)	Форма D (5 г) 4 дня	Форма D (5 г) 5,5 часа
XRPD (кристалличность)	Высокая	Высокая	Высокая
PLM	Двоякопреломляющие игольчатые кристаллы	Двоякопреломляющие палочковидные кристаллы	Двоякопреломляющие палочковидные кристаллы
TGA (потеря массы)	(1,4%) 5,7%	3,5%	3,8%
DTA (эндотермы)	112,7°C	112,1°C	113,5°C
KF (содержание воды)	5,7%	3,6%	3,4%
HPLC (чистота)	N/A	99,9%	99,9%

Пример 6: Получение и характеристика формы F

Получение в количестве 100 мг

Около 100 мг аморфного соединения А суспендировали при 50°C в 1,66 мл ацетонитрила и подвергали температурному циклированию с непрерывным перемешиванием с 4-х часовыми циклами в течение около 72 часов (взвеси выдерживали при 50°C в течение 4 часов, после чего выдерживали при комнатной температуре в течение 4 часов, скорость охлаждения/нагрева после 4-х часовых периодов выдерживания составляла около 1°C/мин). Затем твердое вещество извлекали и оставляли сушить в условиях окружающей среды перед проведением анализа.

Получение в количестве 600 мг и анализ

Около 600 мг аморфного соединения А выдерживали в среде с 40°C/75% относительной влажностью в течение 6 дней. Было обнаружено, что вещество затвердело до твердой массы, которую аккуратно измельчали и анализировали методом XRPD. Затем, для улучшения кристалличности, ее снова помещали в среду с 40°C/75% относительной влажностью в течение еще 4 дней.

XRPD формы F показан на фиг.17: верхняя панель (получение в количестве 600 мг) и нижняя панель (получение в количестве 100 мг). Термический анализ методом TGA (фиг.18) показал потерю массы 3,2% при температуре от около 25°C до около 110°C, что соответствует примерно 1 моль эквиваленту воды (3,3%). Вторая потеря массы 1,7% наблюдали при температуре от 110°C до 170°C. Термический анализ DTA (фиг.18) показал эндотерму с начальной температурой приблизительно 51,2°C (пик около 72°C), что соответствует первой потере массы. Наблюдали вторую эндотерму с начальной температурой около 133,9°C (пик около 133°C), что соответствует второй потере массы. Посредством кулонометрического титрования KF измеряли содержание воды, составляющее приблизительно 4,6% ($\pm 0,5\%$), что соответствует приблизительно потере массы, обнаруживаемой посредством TG/DTA. Ионная хроматография показала, что отношение HCl к свободному основанию составляло приблизительно 1,7:1.

VT-XRPD эксперименты на форме F показали, что кристаллическая структура образца, при нагревании, подверглась изменениям. Как показано на фиг.19, кристалличность образца уменьшалась при нагревании от значения комнатной температуры до 110°C. Появились новые дифракционные пики. Эти изменения были необратимыми и оставались на XRPD-рентгенограмме после охлаждения образца до комнатной температуры.

Пример 7: Получение и характеристика формы G

Получение в количестве 600 мг и анализ

Приблизительно 600 мг аморфного соединения A суспендировали при 50°C в 7,14 мл смеси 2-пропанол:вода ($W_A=0,9$) с непрерывным перемешиванием в течение около 72 часов, после чего добавляли еще 800 мкл растворителя. Образец заменяли для образования взвеси при 50°C с непрерывным перемешиванием в течение около 24 часов. Проводили анализ посредством XRPD и продолжали перемешивание при 50°C в течение еще 48 часов. Затем твердое вещество извлекали и оставляли сушиться в условиях окружающей среды перед проведением анализа методом XRPD, KF, TG/DTA и IC.

Как показано на фиг.20А, форма G является высококристаллической через в общей сложности 144 ч (6 дней) при 50°C. Термический анализ методом TGA (фиг.21А) показал постепенную потерю массы 5,1% при температуре в диапазоне от около 25°C до около 130°C, что немного больше, чем 1 моль эквивалент воды (3,3%). Термический анализ методом DTA (фиг.21А) показал небольшую эндотерму при 92°C, потом большую эндотерму с начальной температурой приблизительно 113,6°C (пик около 126°C), что соответствовало обнаруживаемой потере массы. Последующий термический анализ показал, что постепенная потеря массы, исходя из комнатной температуры, не подвергалась воздействию сушки или что атмосферная вода поглощалась веществом, когда его удаляли из условий сушки, предполагая, что форма G может быть гигроскопичной при влажности окружающей среды. Посредством кулонометрического титрования KF измеряли содержание воды, составляющее приблизительно 5,0% ($\pm 0,5\%$), что соответствует приблизительно потере массы, обнаруживаемой методом TG/DTA. Ионная хроматография показала, что отношение HCl к свободному основанию составляло примерно 1,5:1.

Анализ методом высокотемпературной микроскопии при температуре от 25°C до 250°C, где методом TG/DTA обнаружено, что вещество деградирует, не показал видимых событий плавления или дегидратации.

Дополнительный термический анализ TGA высушенного вещества формы G показал постепенную потерю массы при температуре в диапазоне от около 25°C до около 135°C, обнаруживаемую выше 1 моль эквивалента (3,3%).

- вещество, высушенное в условиях окружающей среды (фиг.21В): 5,29%

- вещество, высушенное в вакууме (фиг.21С): 5,41%

Дополнительный термический анализ DTA показал широкую эндотерму, соответствующую потере массы:

- вещество, высушенное в условиях окружающей среды (фиг.21В): 112,4°C (пик около 132°C)

- вещество, высушенное в вакууме (фиг.21C): 110,8°C (пик около 133°C)

Анализ методом DSC вещества формы G, высушенного в условиях окружающей среды, также показал широкую эндотерму при температуре 124,7°C (пик около 146,7°C) (фиг.21D).

Анализ методом DVS показал:

- Сорбция: 20-70% RH: 1,13% изменение массы
- Десорбция: 70-0% RH: 1,32% изменение массы
- Увеличение массы, составляющее 1,13% при относительной влажности в диапазоне от 20 до 70%, указывает на то, что форма G незначительно гигроскопична. Не наблюдали стадию дегидратации/регидратации, что указывает на то, что форма G, вероятно, представляет собой стабильной гидрат.

После DVS, анализ методом XRPD (фиг.22) не показал изменений в полиморфной форме.

Получение формы G и анализ

Приблизительно 139,5 мг соединения А растворяли в 2 мл смеси ацетон:вода (85:15%) при 50°C. Затем реакционную смесь охлаждали до 20°C в течение 1 часа. Наблюдали кристаллизацию. Небольшую часть взвеси фильтровали при 20°C и концентрацию определяли с помощью ВЭЖХ-анализа; выделенное твердое вещество исследовали методом XRPD и PLM. Приблизительно 4 мл ацетона медленно добавляли при 20°C для достижения состава ацетон:вода 95:5%. Небольшую часть взвеси фильтровали при 20°C и концентрацию определяли с помощью ВЭЖХ анализа; выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD и PLM.

Таблица 10: Результаты растворимости и полиморфной формы

Система растворителей & температура	Растворимость	Твердая форма	Морфология
Ацетон:вода (85:15%) при 20°C	39,3 мг/мл	Форма G	Игольчатая
Ацетон:вода (95:5%) при 20°C	1,3 мг/мл	Форма G	Игольчатая

Таблица 11: Краткое изложение дополнительного анализа формы

G

Анализ	Форма G
XRPD (кристалличность)	Плоская пластина и капилляр: высокая
PLM	Двоякопреломляющие игольчатые кристаллы
HSM	События не обнаруживаются
TGA (потеря массы)	5,2% (5,4%)
DTA (эндотермы)	112,4°C, пик около 132°C, (110,8°C, пик около 133°C)*
DVS (гигроскопичность)	Немного гигроскопичный (1,1% поглощение) очень стабильный гидрат
XRPD после DVS (изменения формы)	Отсутствие изменений формы, улучшенная кристалличность
KF (содержание воды)	4,9%
¹ H-ЯМР	Спектр соответствует структуре, высокое содержание воды
IR	
IC (API: гидрохлорид)	
Термодинамическая растворимость в воде	118,55 мг/мл, (отсутствие изменения формы, конечное значение pH: 1,1)
исследования стабильности в течение 1 недели	Высокая чистота (>99,5%), отсутствие изменения формы

*TG/DTA выполняли на веществе, высушенном в вакууме

Получение в количестве 3 г

Приблизительно 3 г соединения А помещали в 20 мл-овый сосуд. Добавляли 3 мл смеси 2-пропанол:вода (25:75%) и полученную взвесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Взвесь становилась очень густой, и добавляли еще 2 мл растворителя. Через приблизительно 30 минут наблюдали полное растворение, поэтому температуру снижали до 40°C и далее до комнатной температуры в течение ночи. Взвесь становилась очень густой, и добавляли еще 1 мл растворителя и взвесь повторно нагревали до

40°C. Через 1 час проводили анализ методом XRPD и температуру снижали до 30°C. Через 1,5 часа наблюдали большое количество осажденного вещества и проводили окончательный анализ методом XRPD. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали смесью 2-пропанол:вода (50:50%) и сушили в вакууме в течение приблизительно 17 часов.

Получение в количестве 7 г

Приблизительно 7 г соединения А помещали в 20 мл-овый сосуд. Добавляли 12 мл смеси 2-пропанол:вода (25:75%) и полученную взвесь перемешивали при 50°C в течение примерно 3 часов. Добавляли еще 1 мл растворителя и взвесь нагревали до 60°C до тех пор, пока не наблюдали растворение. Температуру снижали до 30°C и взвесь перемешивали в течение 1 часа перед охлаждением сначала до комнатной температуры, а затем до 5°C. Проводили XRPD-анализ полученного твердого вещества и вещество фильтровали и сушили в вакууме приблизительно 72 часа.

Получение в количестве 15 г и анализ

Приблизительно 15 г соединения А помещали в 100 мл-овый сосуд и добавляли 30 мл смеси 2-пропанол:вода (25:75%) при следующих температурах:

17 мл растворителя добавляли при комнатной температуре (около 22°C)

13 мл растворителя добавляли при 40°C

Полученную взвесь перемешивали при 40°C в течение ночи с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение еще около 5,5 часов. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали смесью 2-пропанол:вода (50:50%). Затем осадок на фильтре высушивали в условиях окружающей среды в течение ночи и в вакууме в течение еще 27 часов. Выход вычисляли на основе полученного сухого вещества.

Анализ методом XRPD (фиг.20B) до и после сушки показал высококристаллическую форму G. Анализ методом PLM показал, что форма G состоит из небольших двоякопреломляющих игольчатых кристаллов. Термический анализ TG показал начальную потерю

массы, составляющую 1,44%, вероятно, обусловленную несвязанной водой или растворителем, потом вторую постепенную потерю массы, составляющую 5,71%, при температуре в диапазоне от около 40°C до около 150°C, что несколько выше, чем ранее наблюдаемая потеря при TG/DT анализе формы G и, вероятно, обусловленную несвязанной водой/растворителем (1 моль эквивалент воды=3,3%). Термический анализ DT показал большую широкую эндотермию при начальной температуре около 112,7°C (пик около 131°C), что соответствует второй потере массы, обнаруживаемой посредством TGA. Анализ титрованием KF показал процентное содержание воды 5,7% ($\pm 0,5\%$), что соответствует потерям массы, обнаруживаемой посредством TG/DTA.

Стабильность формы G

Форму G выдерживали во влажной камере при 40°C/75% относительной влажности, 40°C и 60°C в течение 1 недели и анализировали методом XRPD (фиг.23) и ВЭЖХ. Никаких изменений в полиморфной форме и чистоте полученного вещества не наблюдали.

- 40°C/75% относительной влажности: 99,6%
- 40°C: 99,7%
- 60°C: 99,6%

Термодинамическая водная растворимость формы G

Приблизительно 100 мг вещества формы G суспендировали в приблизительно 1 мл деионизированной воды, с непрерывным перемешиванием в течение 24 часов. Измеряли pH деионизированной воды и конечное значение pH отфильтрованного раствора. Определение термодинамической растворимости в воде проводили с помощью ВЭЖХ-анализа с последующим анализом XRPD оставшегося твердого вещества.

Термодинамическую растворимость формы G в воде определяли посредством ВЭЖХ-анализа:

- 118,55 мг/мл
- XRPD (фиг.24) не обнаружил изменений формы и незначительное увеличение кристалличности.

Изменения рН, возникающие в результате растворения соли бис-НС1, были следующими:

- Деионизированная вода (среда растворения): рН 6,4 ($\pm 0,1$)
- Результирующий раствор (перемешивание в течение 25 ч при комнатной температуре): рН 1,1 ($\pm 0,1$)

Пример 8: Получение и анализ формы В

Форму В получали в виде частично кристаллического твердого вещества путем созревания в ряде растворителей, начиная либо с формы А, либо аморфного соединения А. Рентгенограмму формы В с наибольшей степенью кристаллическости получали с EtOAc. XRPD формы В показан на фиг.25. Термический анализ методом DSC и TGA показал потерю массы (0,7% мас./мас.) при низкой температуре, что может быть обусловлено наличием несвязанного растворителя (фиг.26). Вторую потерю массы наблюдали при 80–100°C (3,6% мас./мас.), что, вероятно, соответствовало растворителю, связанному с кристаллической структурой (фиг. 26). Остаточный органический растворитель не наблюдали в спектре ¹H-ЯМР, подтверждая, что растворителем является вода. Дегградация вещества происходила вскоре после удаления растворителя. Термограмма DSC показала несколько событий при низкой температуре, связанных с начальной потерей массы, и более значительную эндотерму (начало при 158°C), вызванное удалением воды из кристаллом (фиг.26). Кроме того, VT-XRPD эксперименты проводили при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100°C (для предотвращения удаления растворителя из кристаллической структуры), чтобы оценить, улучшилась ли кристалличность формы В при нагревании. Однако на рентгенограмме кристалла при нагревании образца никаких существенных изменений не наблюдали.

Пример 9: Монокристаллическая рентгеновская структура соединения А

Монокристаллическую рентгеновскую структуру моногидрата соединения А определяли по кристаллам, выращенным перекристаллизацией из масла, полученным медленным упариванием в N-метилпирролидоне (NMP). Структура является моноклинной

пространственной группой $P2_1$ с двумя независимыми молекулами соединения А и двумя независимыми молекулами воды гидратации в асимметричной единице, связанной псевдоцентром симметрии. Абсолютную стереохимию определяли как R в C7A и C7B, молекулы А и В соответственно, исходя из параметра Флэка, который определяли равным 0,006 (12).

Таблица 12: Параметры образца и кристалла.

Код идентификации	РНХ-10-035	
Номер соединения	VDP-679-14-18	
Проект/Программа/Все этапы	P1585	
Лабораторный журнал химика	VDP-679-14-18	
Лабораторный журнал лучевого исследования	РНХ-10-035	
Лабораторный журнал исследования кристаллизации	VDP-679-14-18	
Растворители для кристаллизации	NMP	
Способ кристаллизации	Перекристаллизация из масла	
Эмпирическая формула	$C_{29}H_{33}Cl_2FN_4O_2$	
Молекулярная масса по формуле соединения	559,49	
Температура	100 (1) К	
Длина волны	1,5418 Å	
Размер кристалла	0,20 × 0,08 × 0,02 мм	
Габитус кристалла	Желтая пластина	
Кристаллическая система	Моноклинная	
Пространственная группа	$P2_1$	
Постоянные решетки	$a=9,70320(10)$ Å	$\alpha=90^\circ$
	$b=16,5616(3)$ Å	$\beta=92,322(2)^\circ$
	$c=16,8628(3)$ Å	$\gamma=90^\circ$
Объем ячейки	$2707,64(7)$ Å ³	
Z	4	
Плотность (вычисленная)	1,373 мг/м ³	

Коэффициент поглощения	2,498 мм ⁻¹	
F(000)	1176	

Таблица 13: Сбор данных и уточнение структуры.

Дифрактометр	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas
Источник излучения	SuperNova (Cu) X-ray Source, CuK α
Метод сбора данных	Сканирования по углам ϕ и ω
Тета диапазон для сбора данных	3,74–62,20°
Диапазоны индекса	$-11 \leq h \leq 10, -18 \leq k \leq 18, -16 \leq l \leq 19$
Отражения, собранные	15483
Количество независимых отражений	8250 [R(int)=0,0327]
Охват независимых отражений	99,1%
Вариация контрольных отражениях	N/A
Поправка на поглощение	Полуэмпирическая, по эквивалентам
Максимальное и минимальное пропускание	1,00000 и 0,83454
Методика расшифровки структуры	прямая
Программа расшифровки структуры	Bruker SHELXTL
Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов по F ²
Программа уточнения	Bruker SHELXTL
Функция минимизированная	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Данные/ограничения/параметры	8250/1/731
Критерий согласия по F ²	1,007
D/S _{макс.}	0,000
Конечные индексы 7179 данные; I > 2 σ (I) все данные	R1=0,0381, wR2=0,0967 R1=0,0490, wR2=0,1080
Схема взвешивания	Вычисл. $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,00730P)^2 + 0,2000P]$ где $P=(F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Абсолютный структурный параметр	0,006(12)
Наибольший дифракционный пик и впадина	0,268 и -0,310 е Å ⁻³

Краткая сводка уточнений:

Упорядоченные не атомы Н, XYZ	Свободное уточнение
Упорядоченные не атомы Н, U	Анизотропно
Атомы Н (на угле), XYZ	"Следуют" за родительским атомом
Атомы Н (на угле), U	Изотропно
Атомы Н (на гетероатомах), XYZ	Свободное уточнение
Атомы Н (на гетероатомах), U	Изотропный
Неупорядоченные атомы, OCC	Свободное уточнение
Неупорядоченные атомы, XYZ	Свободное уточнение
Неупорядоченные атомы, U	Анизотропно

Как показано на фиг.27, моделированная XRPD монокристаллического соединения А соответствует XRPD формы D.

Эквиваленты

Специалисты в данной области техники определяют, или смогут установить, используя только обычные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты включены в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма дигидрохлорида (R)-6-(2-фторфенил)-N-(3-(2-метоксиэтиламино)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амина (соединение А), выбранная из группы, состоящей из:

полиморфной модификации формы D соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения, или характеризующейся эндотермическим событием с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 110°C до приблизительно 123°C, что определено методом DTA или DSC;

полиморфной модификации формы G соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 9,0, 9,6 и 24,2 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения, или характеризующейся эндотермическим событием с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 108°C до приблизительно 125°C, что определено методом DTA;

полиморфной модификации формы А соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 12,0, 14,8 и 20,8 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения, или характеризующейся эндотермическими событиями с начальной температурой в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 49°C, от приблизительно 72°C до приблизительно 74°C, и от приблизительно 143°C до приблизительно 149°C, что определено методом DTA или DSC;

полиморфной модификации формы С соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 8,9, 20,2 и 20,9 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения, или характеризующейся эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 152°C, что определено методом DSC;

полиморфной модификации формы F соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой,

содержащей пики при углах приблизительно 11,1, 17,9 и 28,2 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения, или характеризующейся эндотермическими событиями с начальной температурой приблизительно 51°C и приблизительно 133°C, что определено методом DTA;

твердой модификации формы В соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 5,2, 9,3 и 10,6 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения, или характеризующейся эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 158°C, что определено методом DSC;

полиморфной модификации формы Е соединения А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,4, 12,4 и 23,7 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения; и

аморфной формы соединения А, характеризующейся температурой стеклования при приблизительно 102°C, или характеризующейся эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 98 °C, что определено методом DSC.

2. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой полиморфную модификацию формы D.

3. Полиморфная модификация формы D по п.2, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,6, 14,9, 23,1, 23,8 и 24,8 °2θ, при использовании Cu-Kα-излучения.

4. Полиморфная модификация формы D по п.2, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.13А, 13В или 13С.

5. Полиморфная модификация формы D по п.2, характеризующаяся DTA-термограммой по существу аналогичной той, которая представлена на любой из фигур 16А, 16В, 16С и 16D.

6. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой полиморфную модификацию формы G.

7. Полиморфная модификация формы G по п.6, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно $9,0$, $9,6$, $13,1$, $18,3$, $19,1$ и $24,2$ $^{\circ}2\theta$, при использовании Cu-K α -излучения.

8. Полиморфная модификация формы G по п.6, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.20А, 20В или 20С.

9. Полиморфная модификация формы G по п.6, характеризующаяся ДТА-термограммой по существу аналогичной той, которая представлена на любой из фигур 21А, 21В, 21С и 21D.

10. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой полиморфную модификацию формы А.

11. Полиморфная модификация формы А по п.10, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно $7,0$, $12,0$, $14,8$, $20,8$ и $22,3$ $^{\circ}2\theta$, при использовании Cu-K α -излучения.

12. Полиморфная модификация формы А по п.10, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.4А, 4В или 4С.

13. Полиморфная модификация формы А по п.10, характеризующаяся ДТА-термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.6А, или DSC-термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.6В.

14. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой полиморфную модификацию формы С.

15. Полиморфная модификация формы С по п.14, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно $6,9$, $8,9$, $11,5$, $15,6$, $20,2$ и $20,9$ $^{\circ}2\theta$, при использовании Cu-K α -излучения.

16. Полиморфная модификация формы С по п.14, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.10.

17. Полиморфная модификация формы С по п.14, характеризующаяся DSC-термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.11.

18. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой полиморфную модификацию формы F.

19. Полиморфная модификация формы F по п.18, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 4,7, 8,8, 11,1, 12,4, 17,9 и 28,2 °2 θ , при использовании Cu-K α -излучения.

20. Полиморфная модификация формы F по п.18, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.17А или 17В.

21. Полиморфная модификация формы F по п.18, характеризующаяся DTA-термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.18.

22. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой твердую модификацию формы В.

23. Твердая форма формы В по п.22, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 5,2, 9,3, 10,6, 12,3, 16,2, 19,4 и 20,0 °2 θ , при использовании Cu-K α -излучения.

24. Твердая модификация формы В по п.22, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.25.

25. Твердая форма формы В по п.22, характеризующаяся DSC-термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.26.

26. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой полиморфную модификацию формы E.

27. Полиморфная модификация формы E по п.26, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,4, 12,4, 17,4, 23,7, 25,5 и 27,4 °2 θ , при использовании Cu-K α -излучения.

28. Полиморфная модификация формы Е по п.26, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.8.

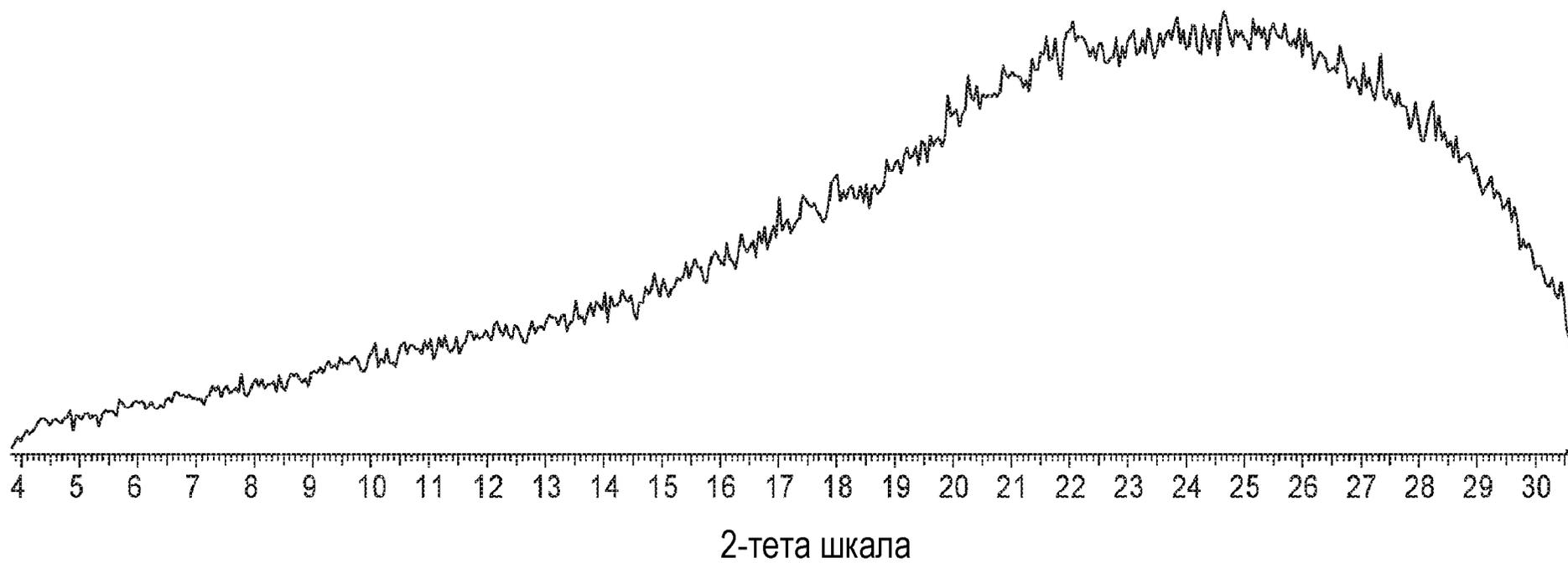
29. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой аморфную форму.

30. Аморфная форма по п.29, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.1.

31. Аморфная форма по п.29, характеризующаяся DSC-термограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг.2.

По доверенности

ФИГ.1

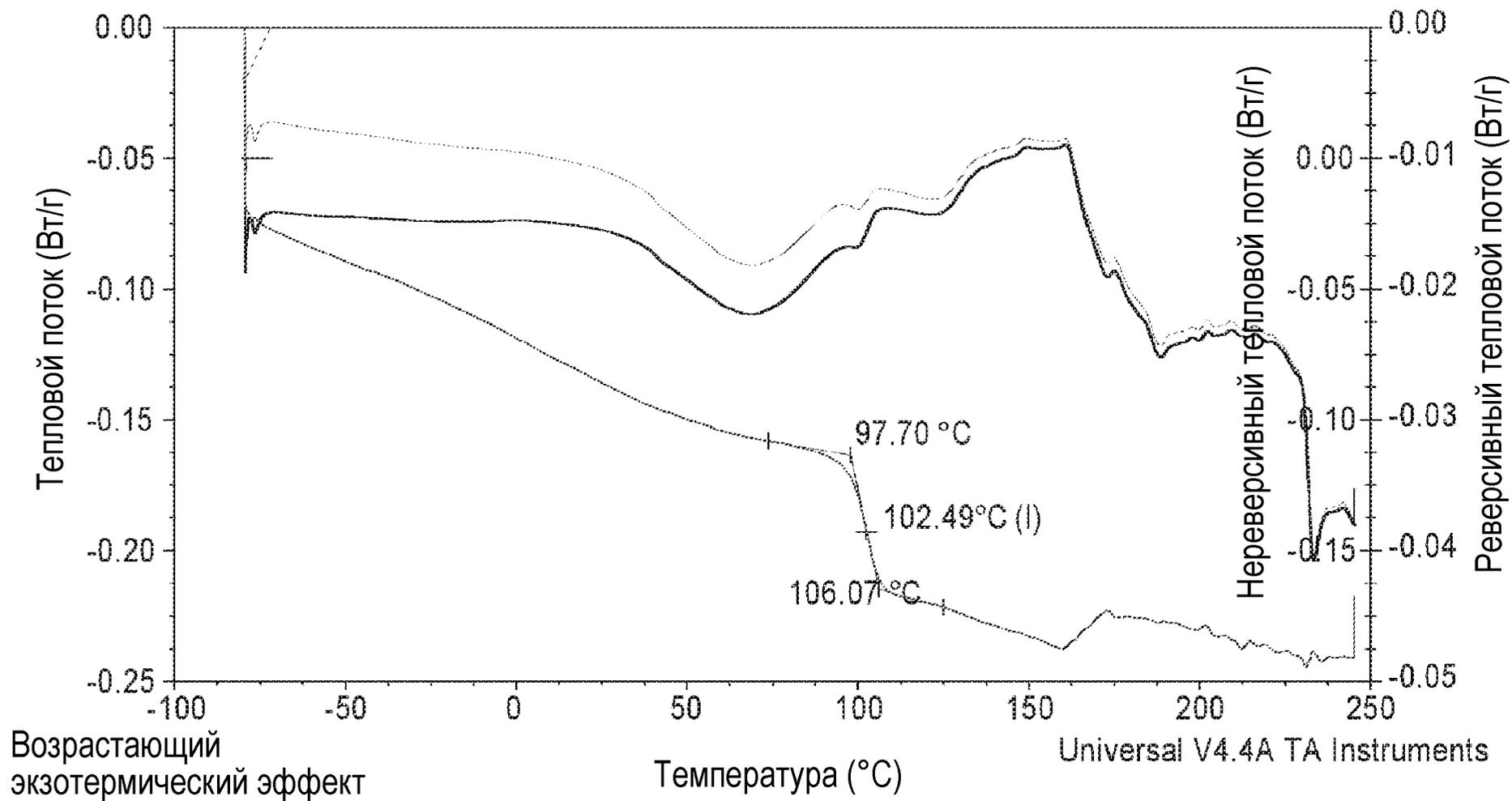


1/41

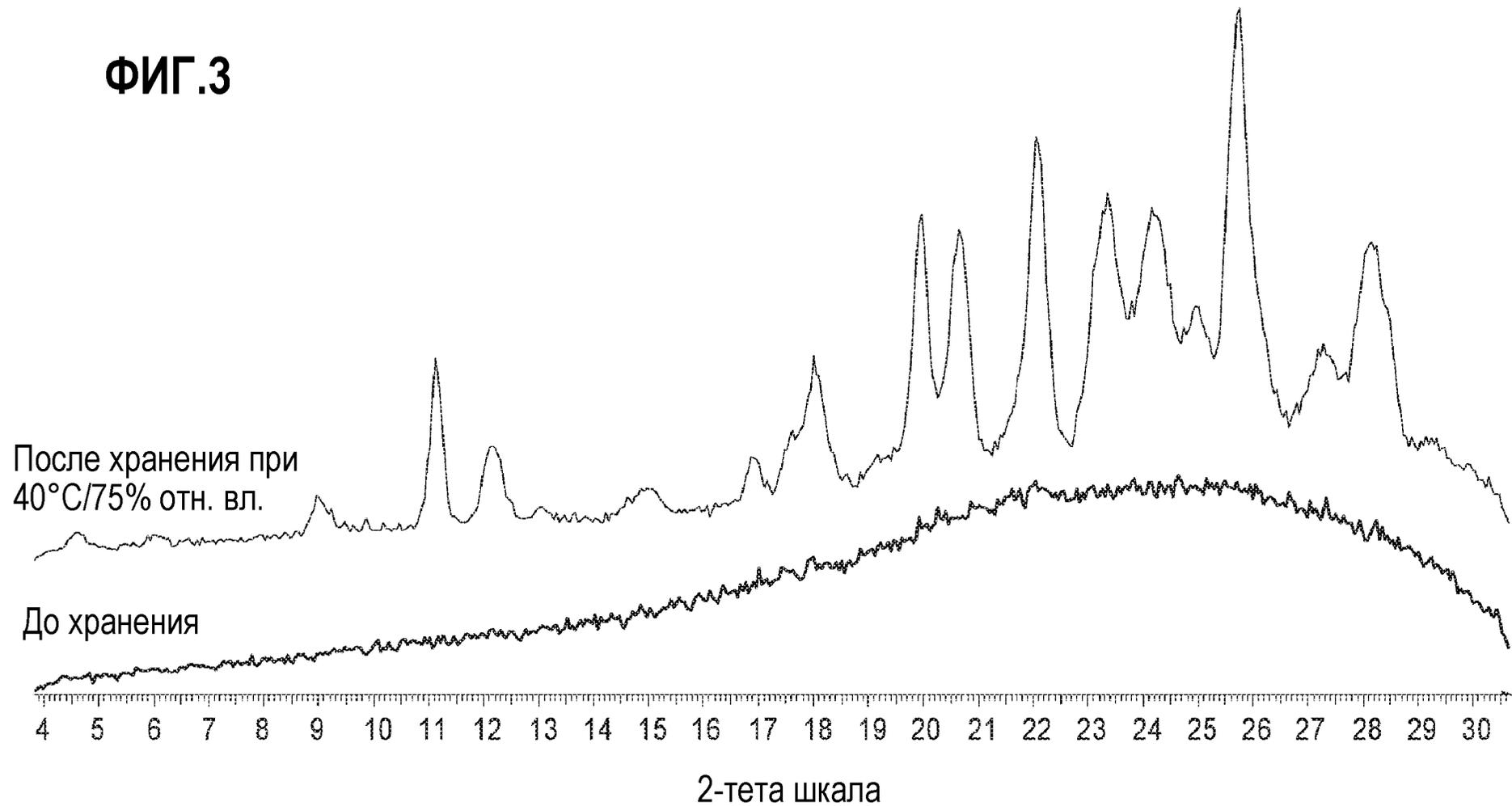
550420

ФИГ.2

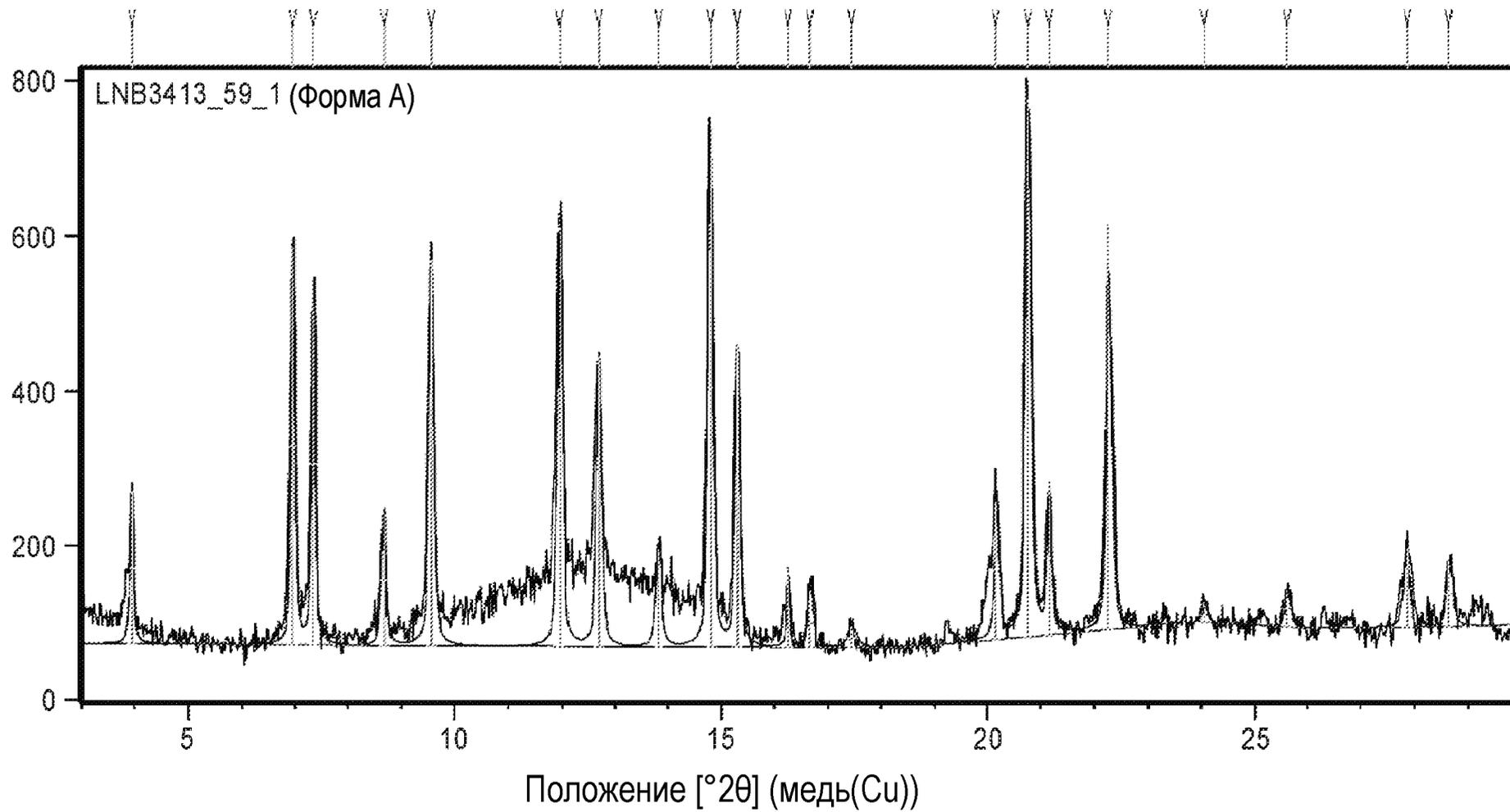
DSC



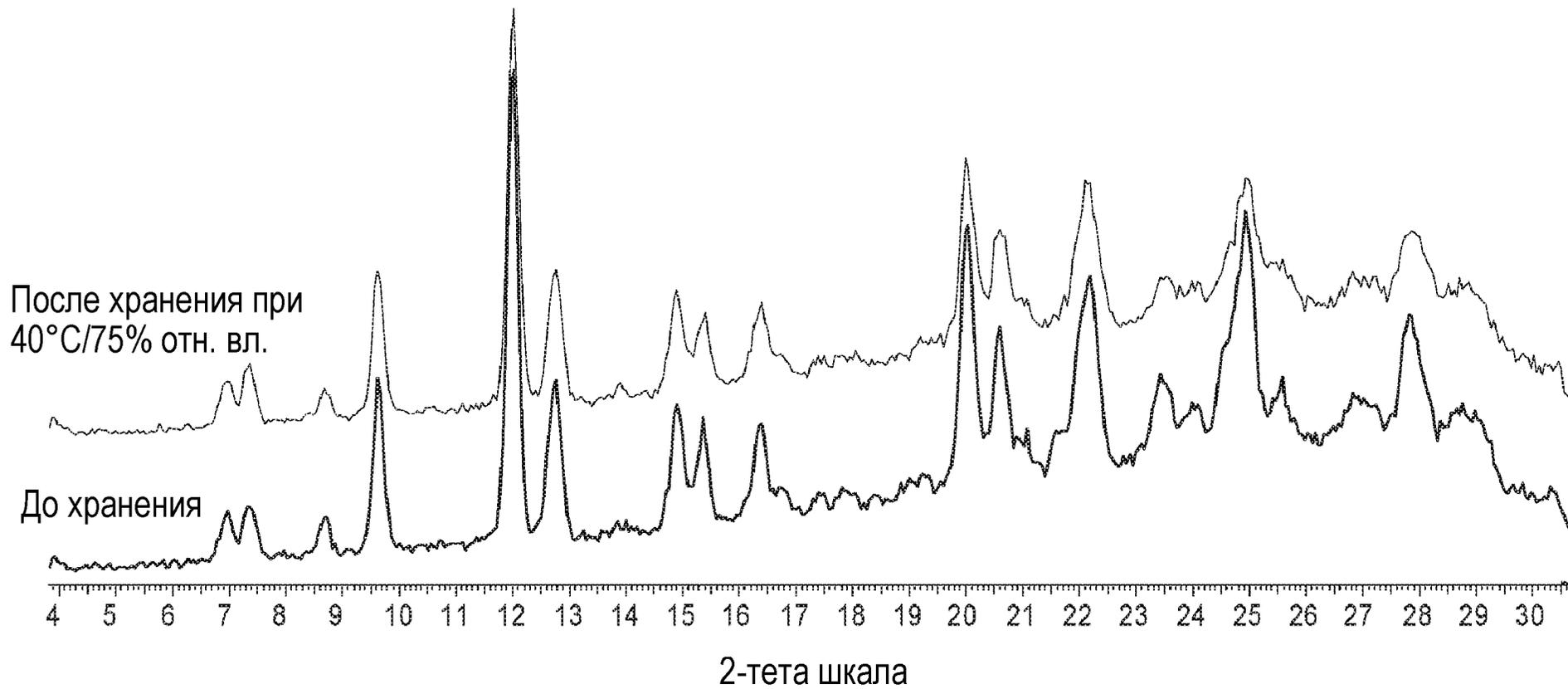
ФИГ.3



ФИГ.4А

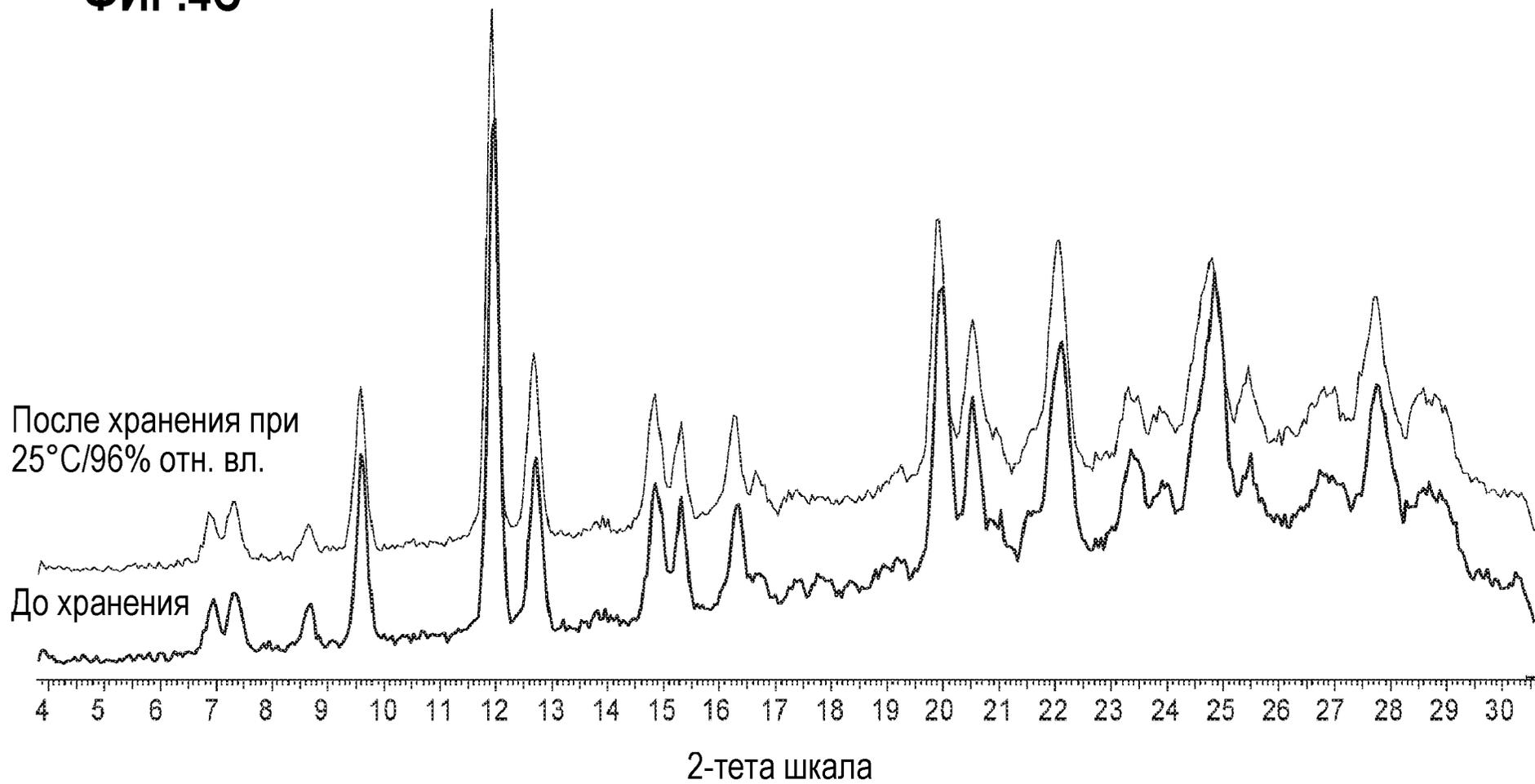


ФИГ.4В

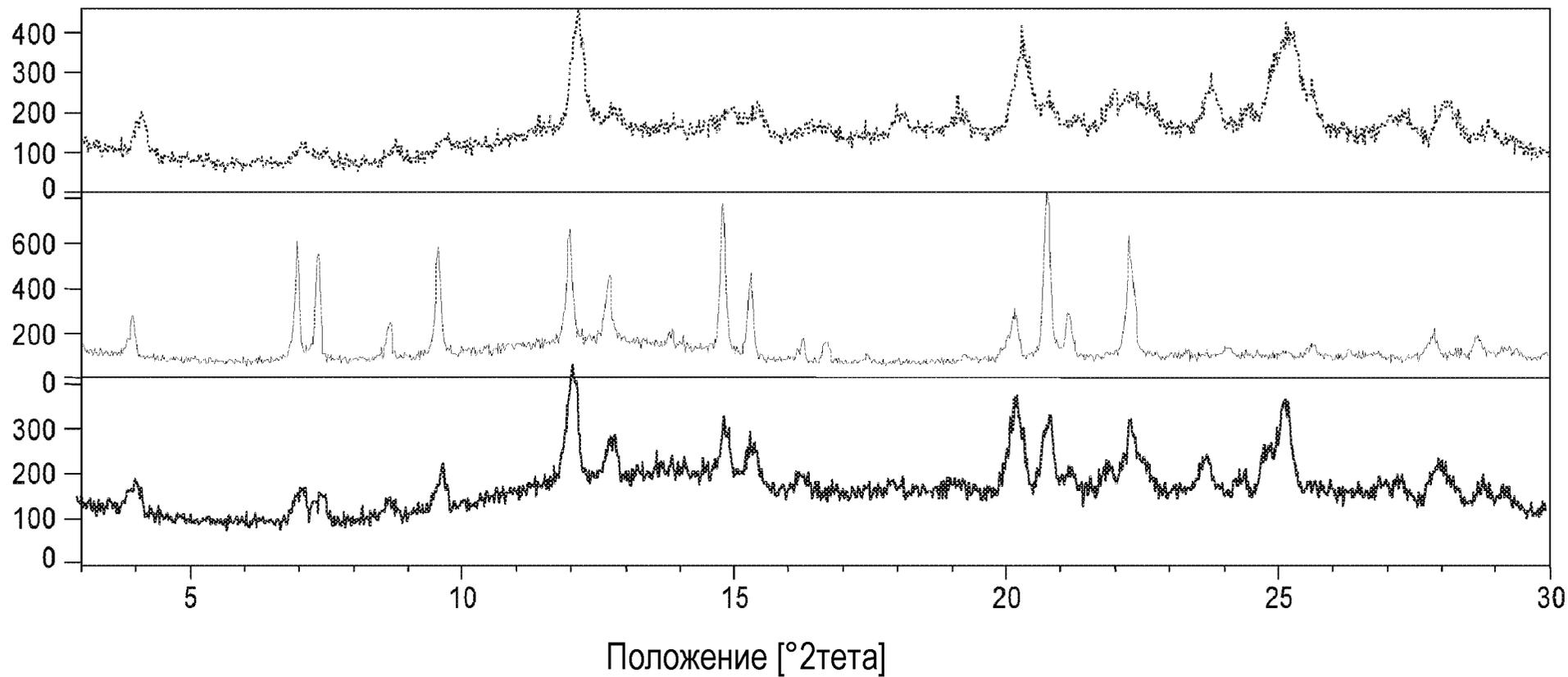


5/41

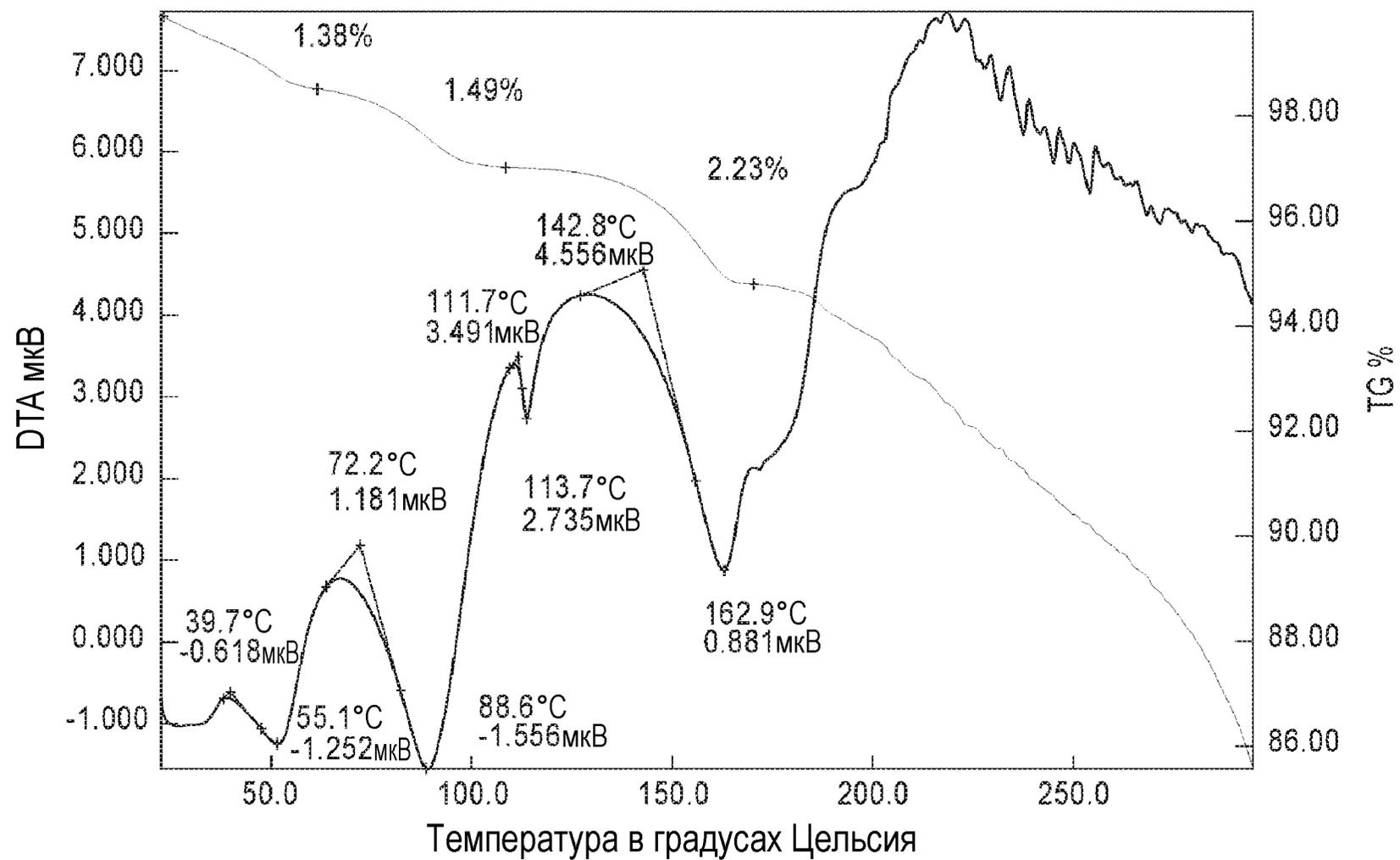
ФИГ.4С



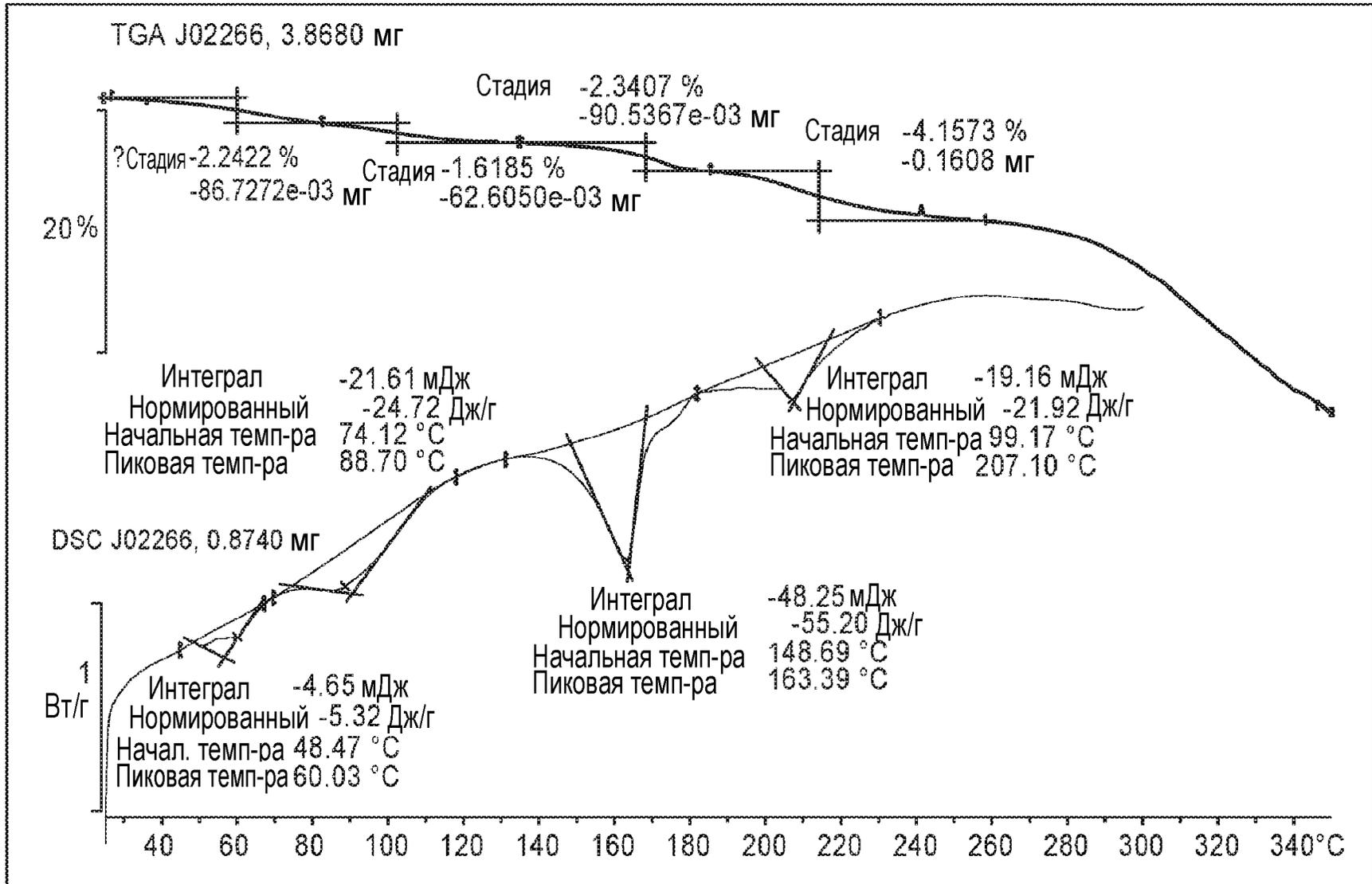
ФИГ.5



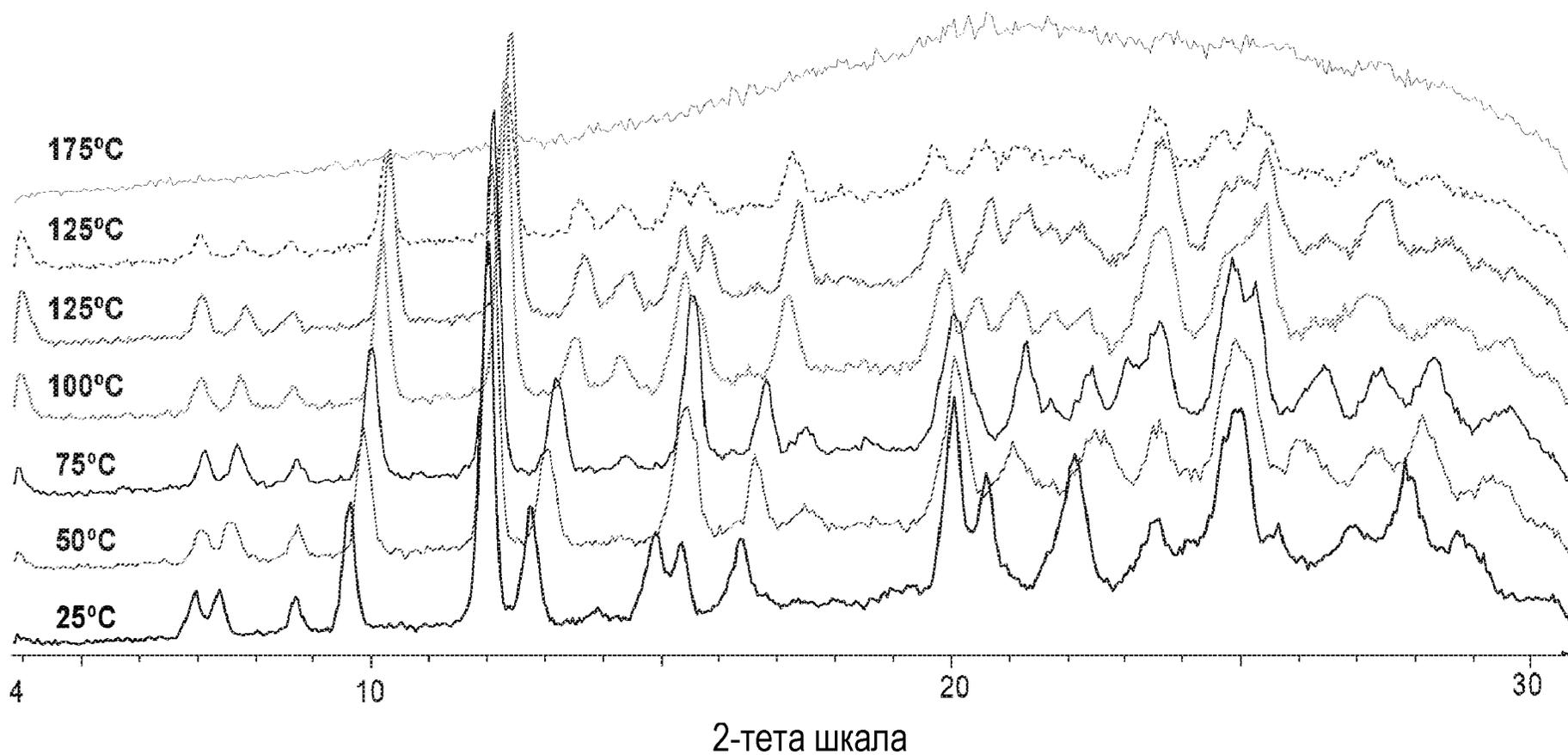
ФИГ.6А



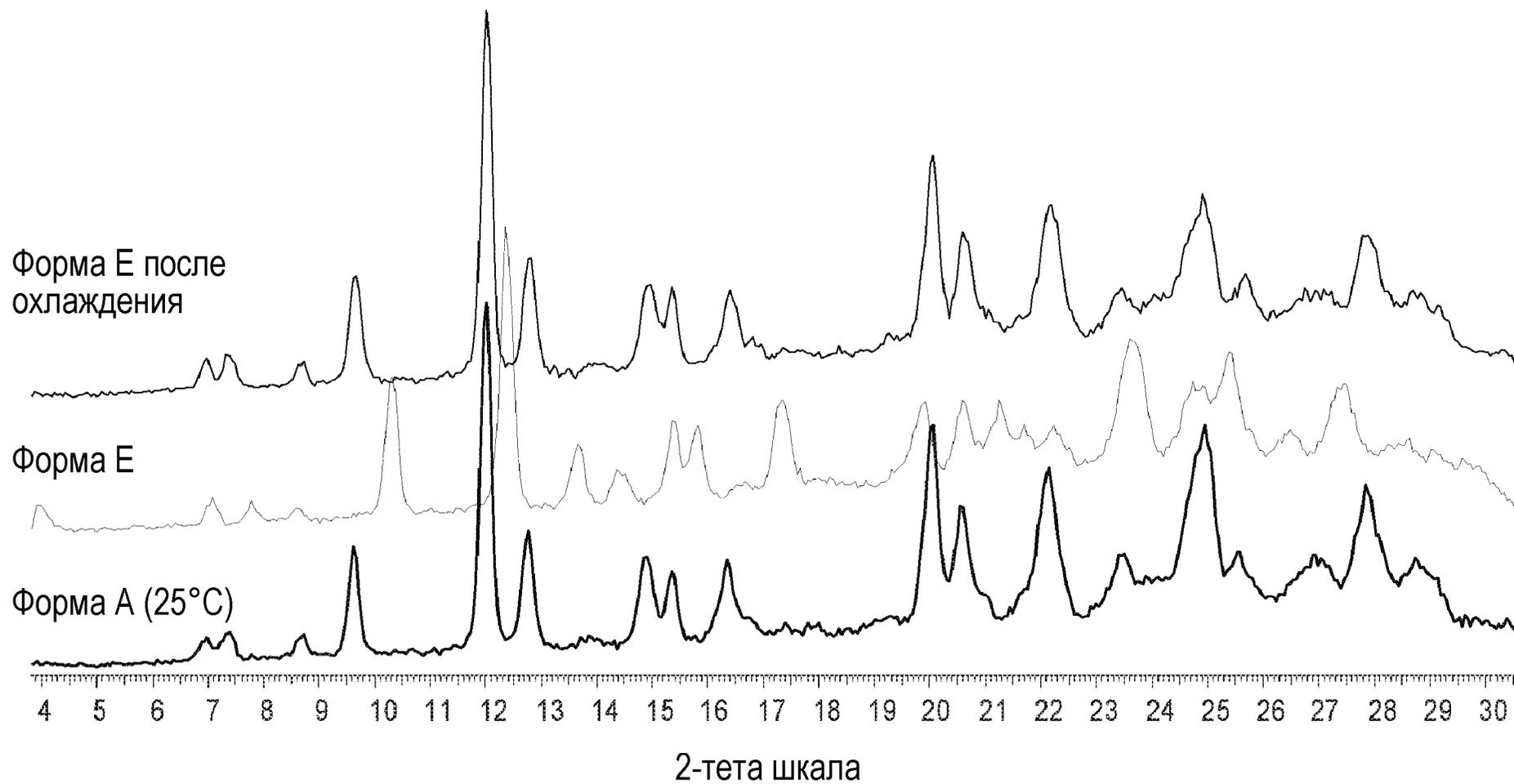
ФИГ.6В



ФИГ.7

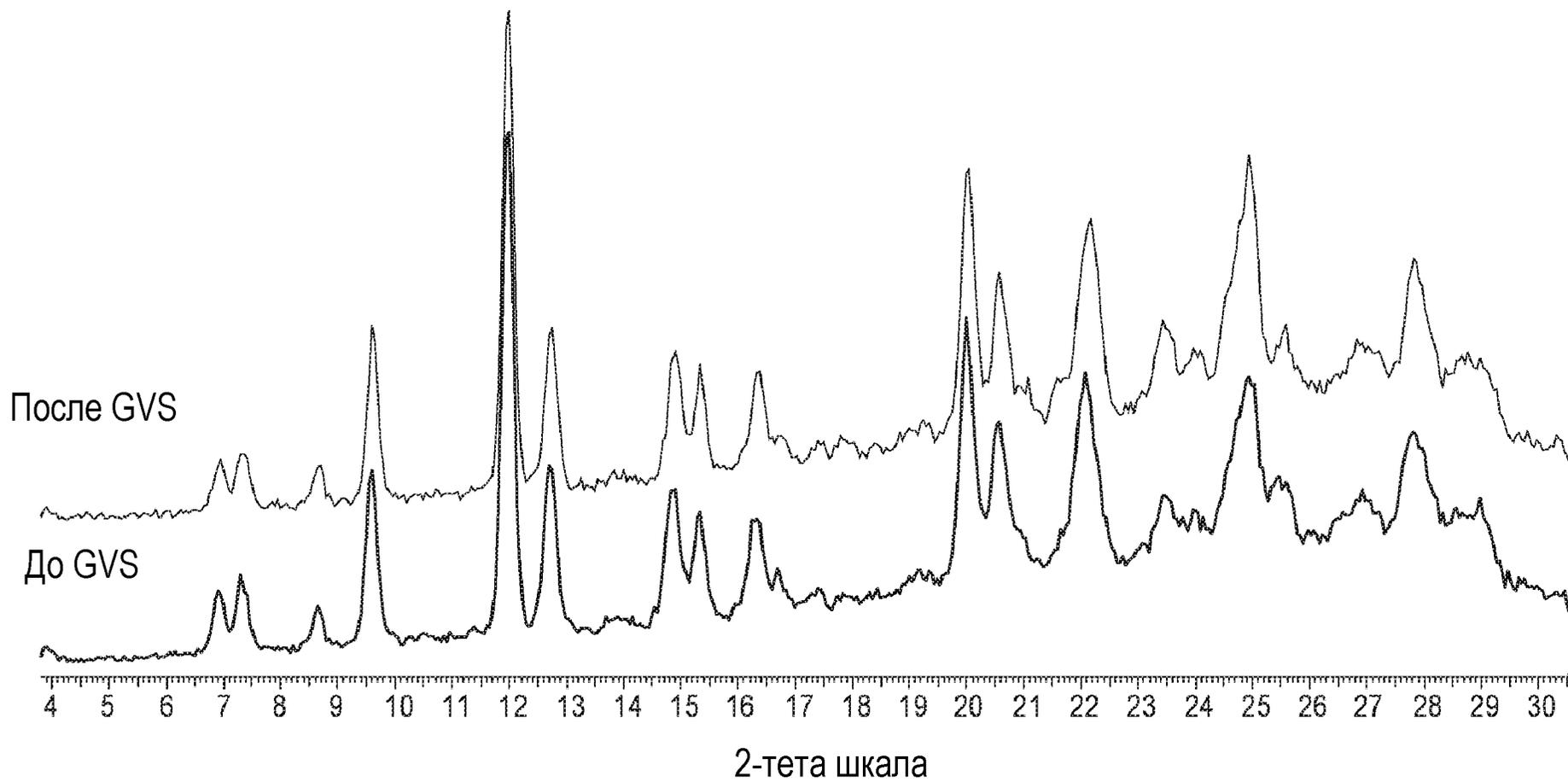


ФИГ.8

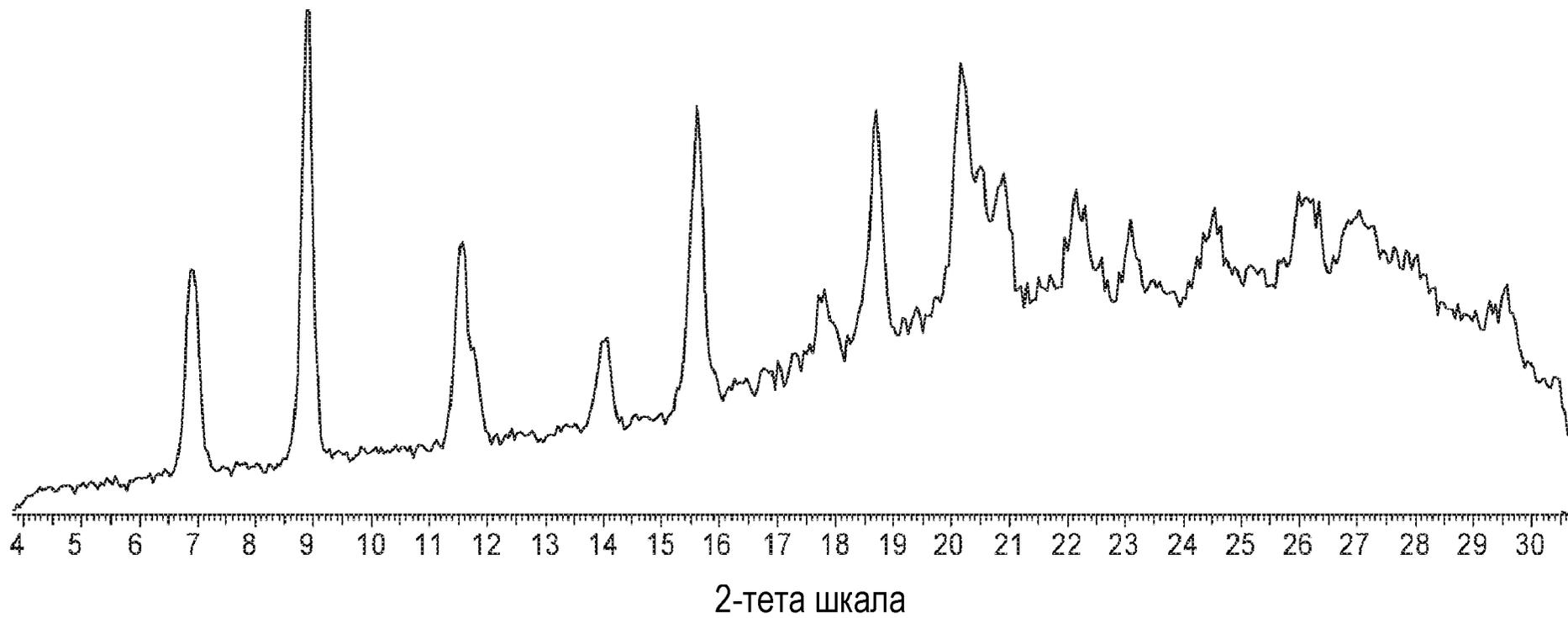


11/41

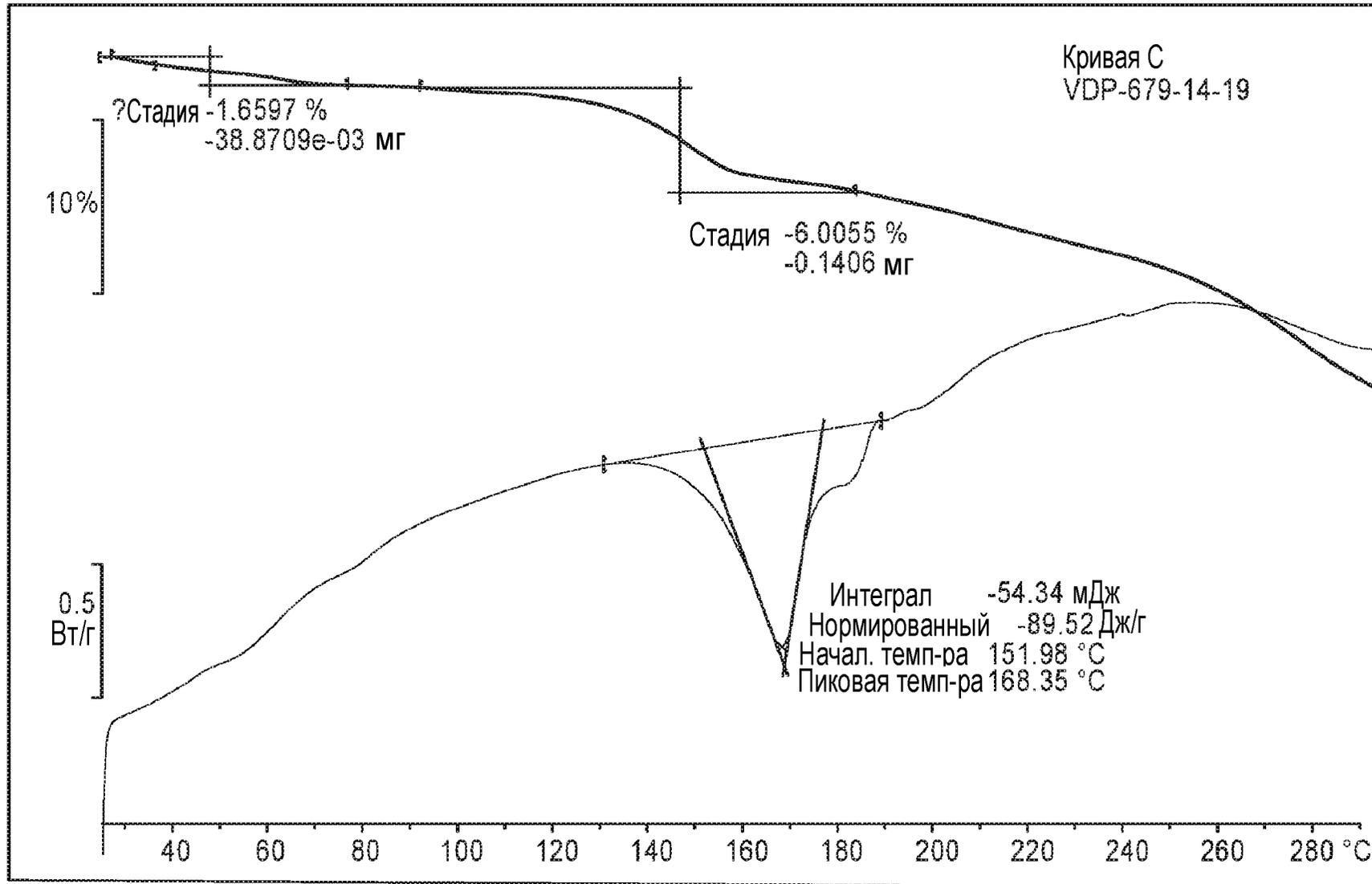
ФИГ.9



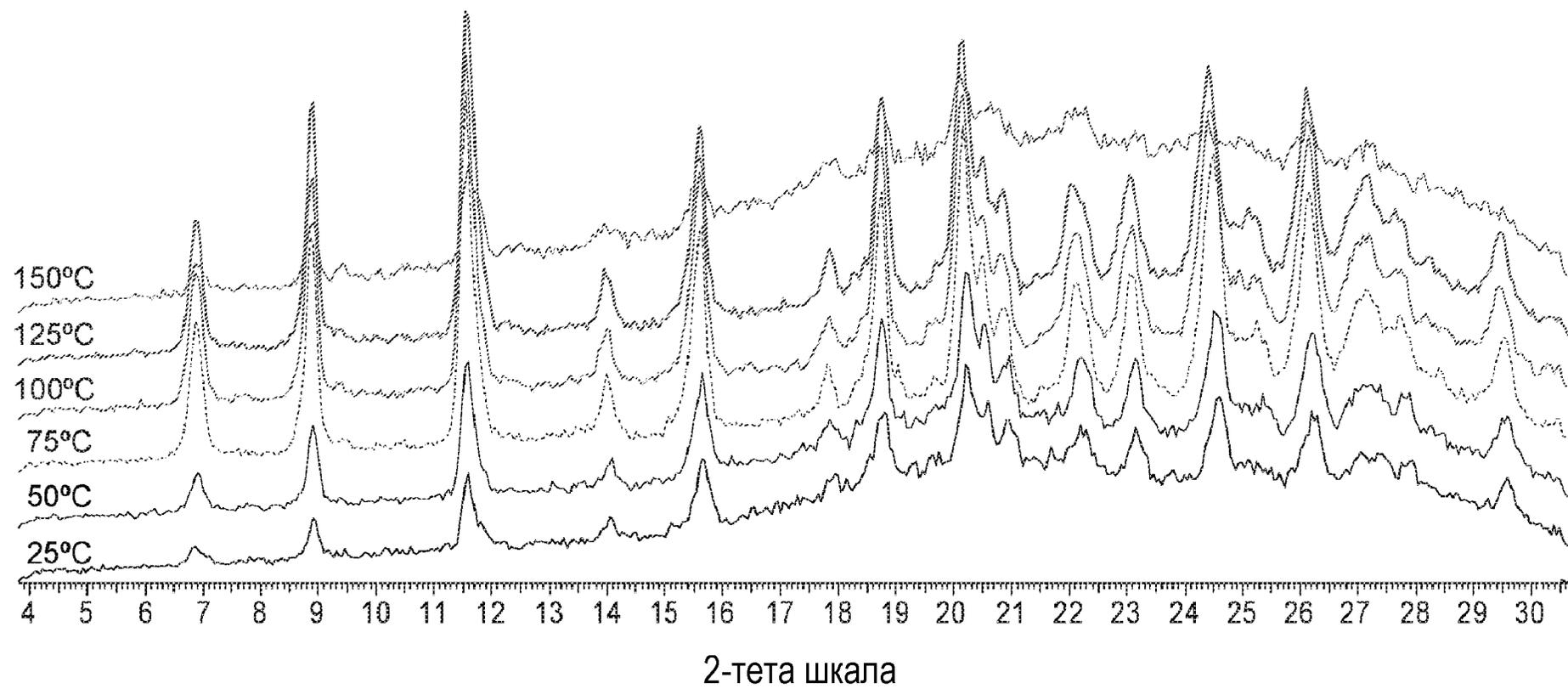
ФИГ.10



ФИГ.11

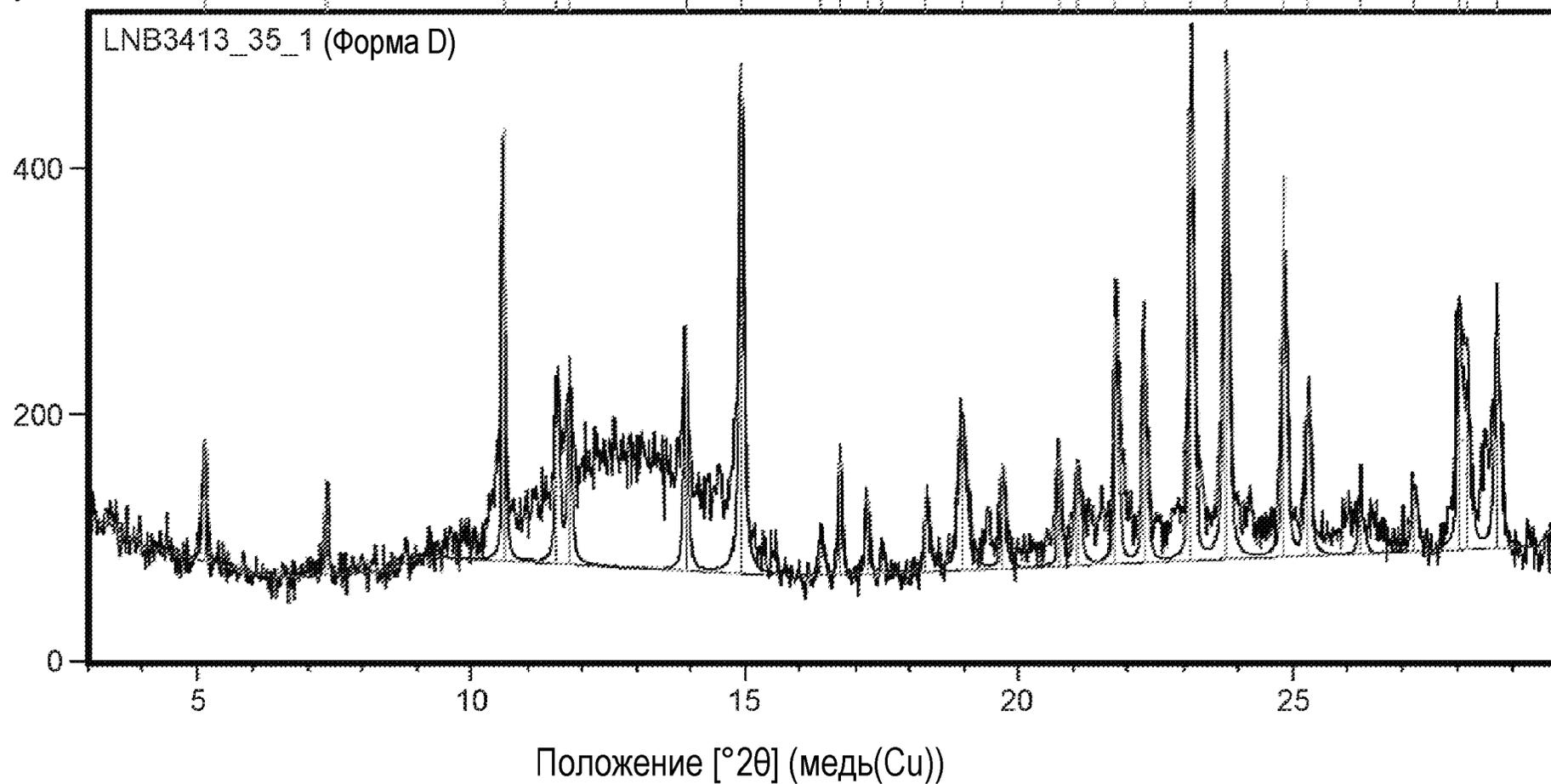


ФИГ.12



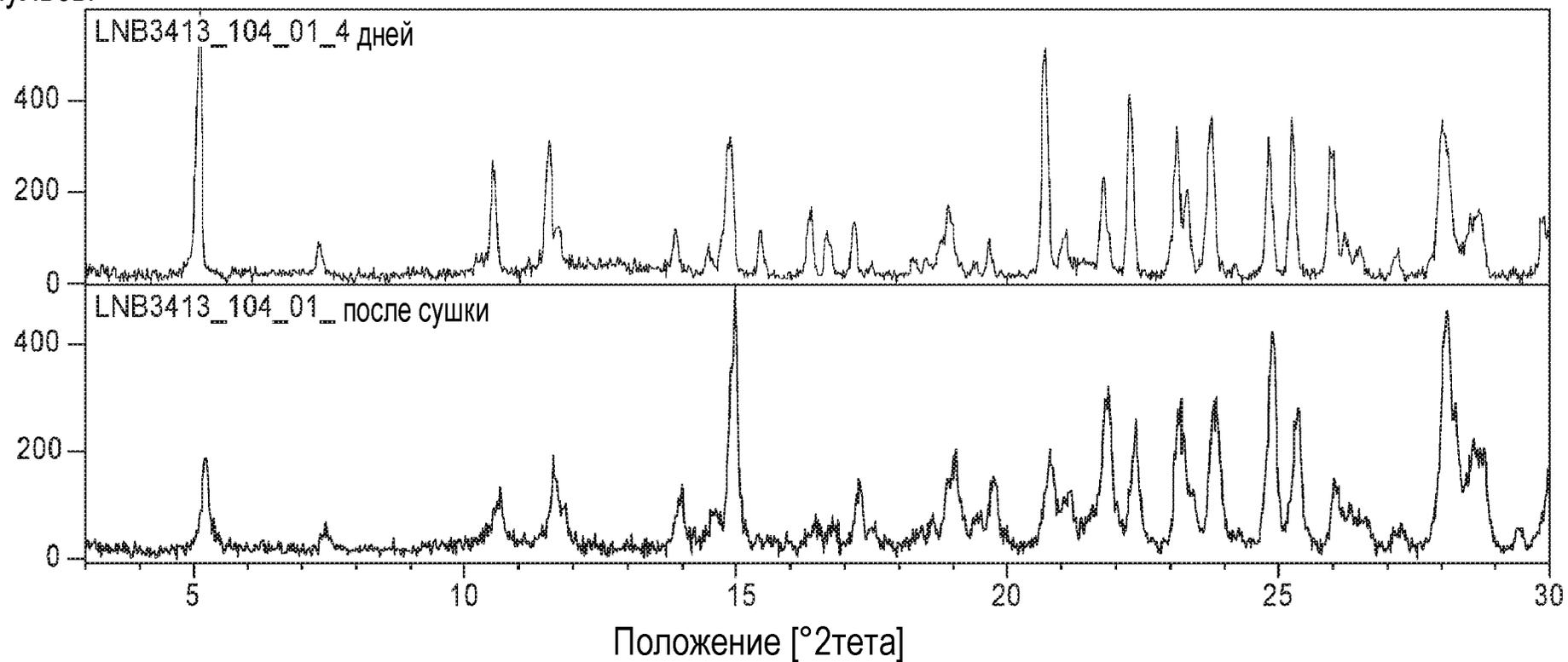
ФИГ.13А

Импульсы



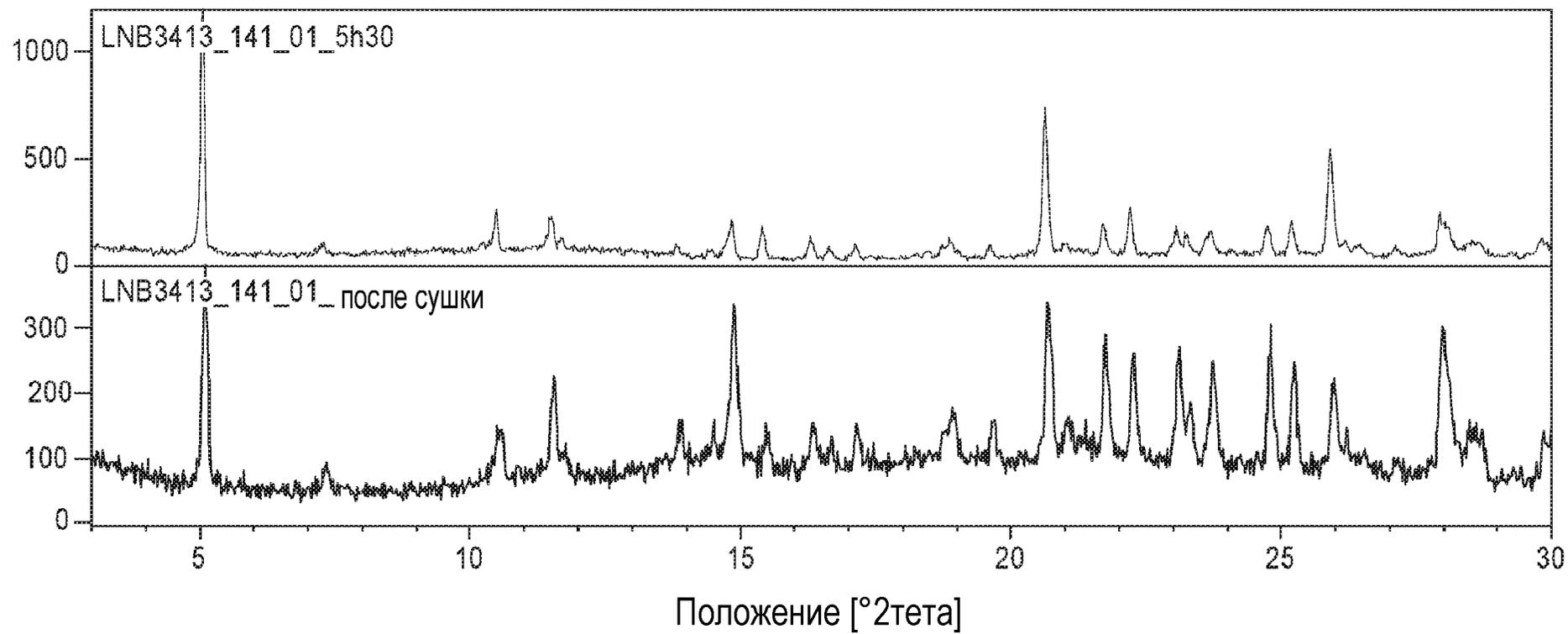
ФИГ.13В

Импульсы

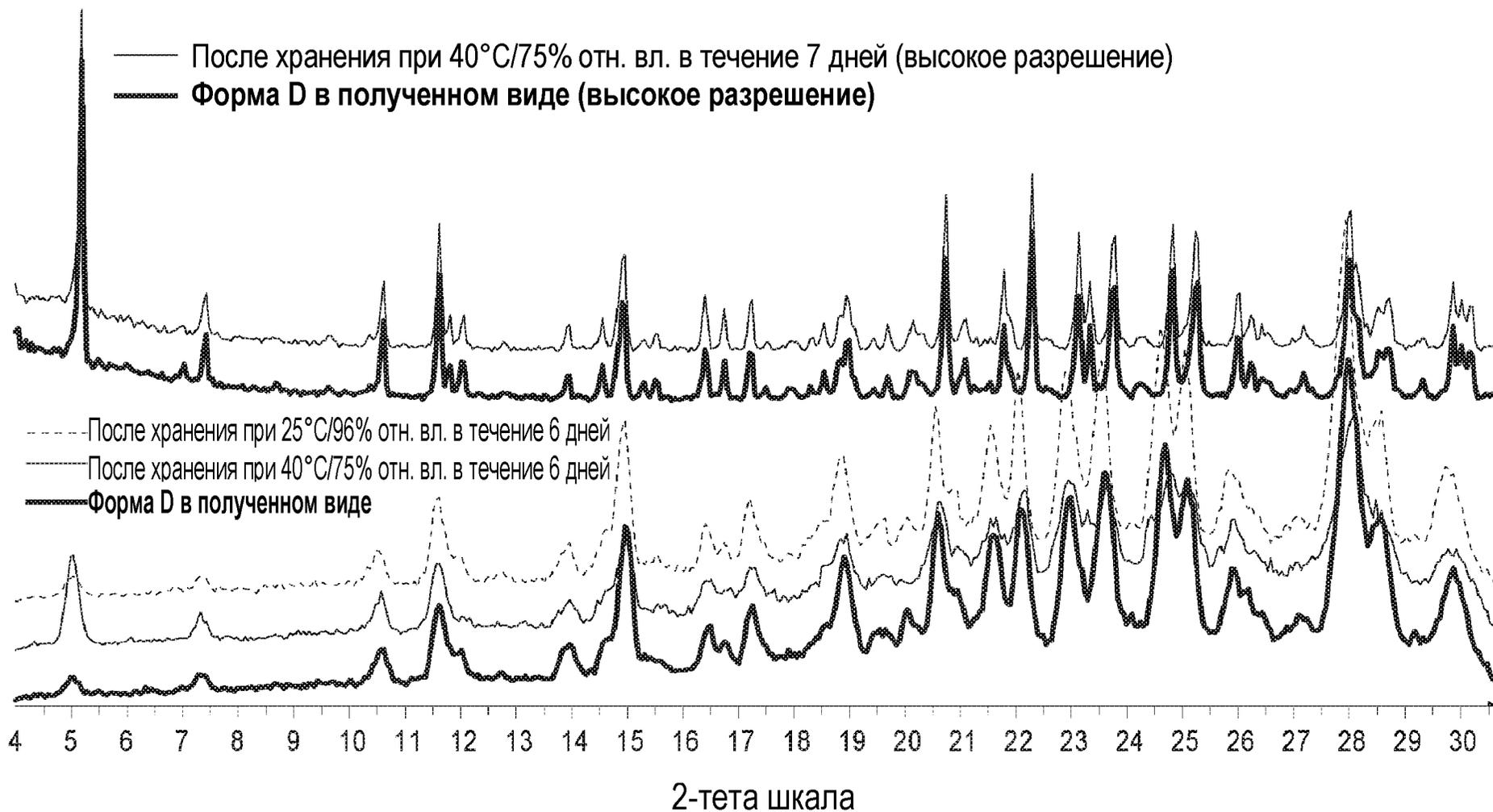


ФИГ.13С

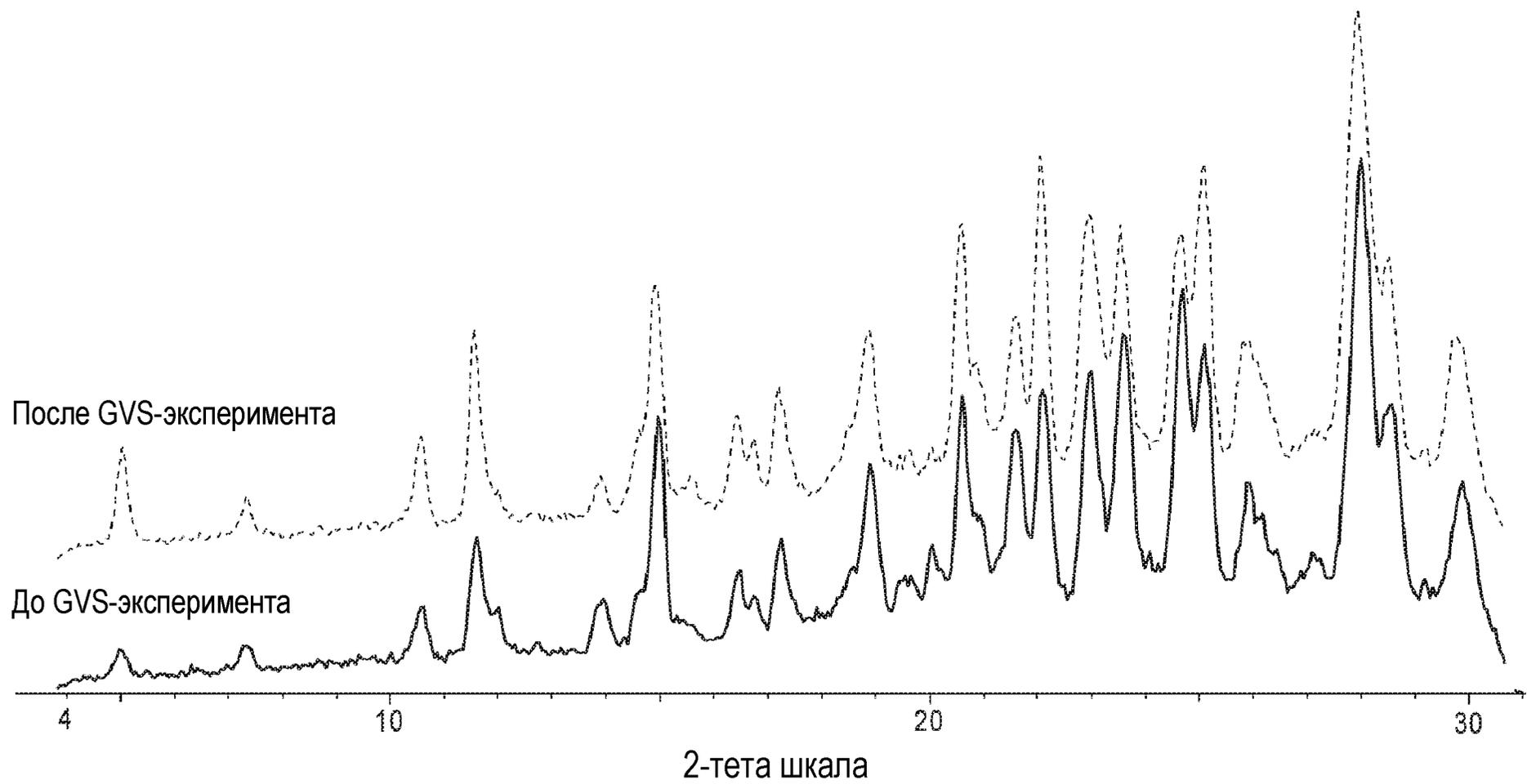
Импульсы



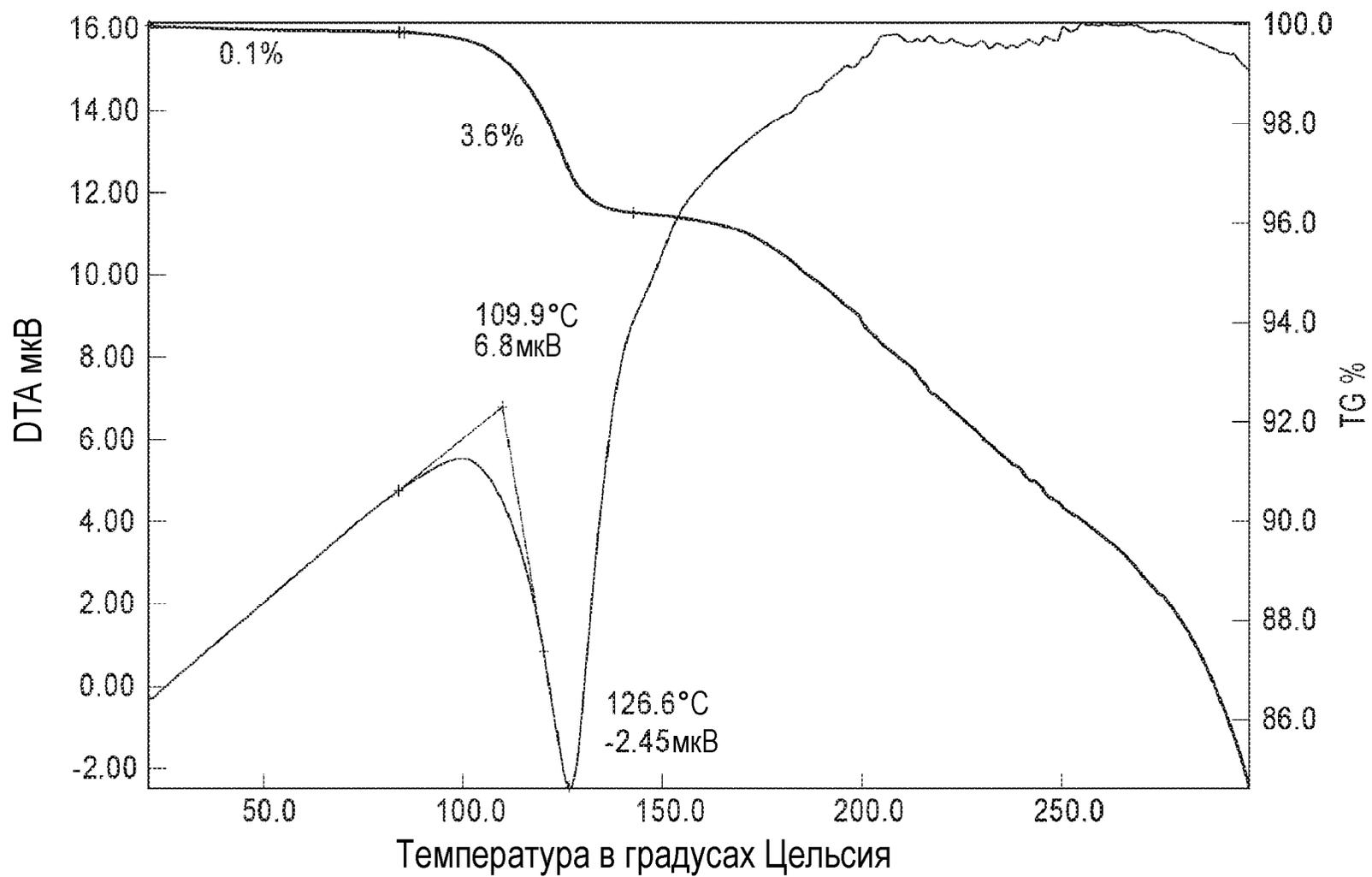
ФИГ.14



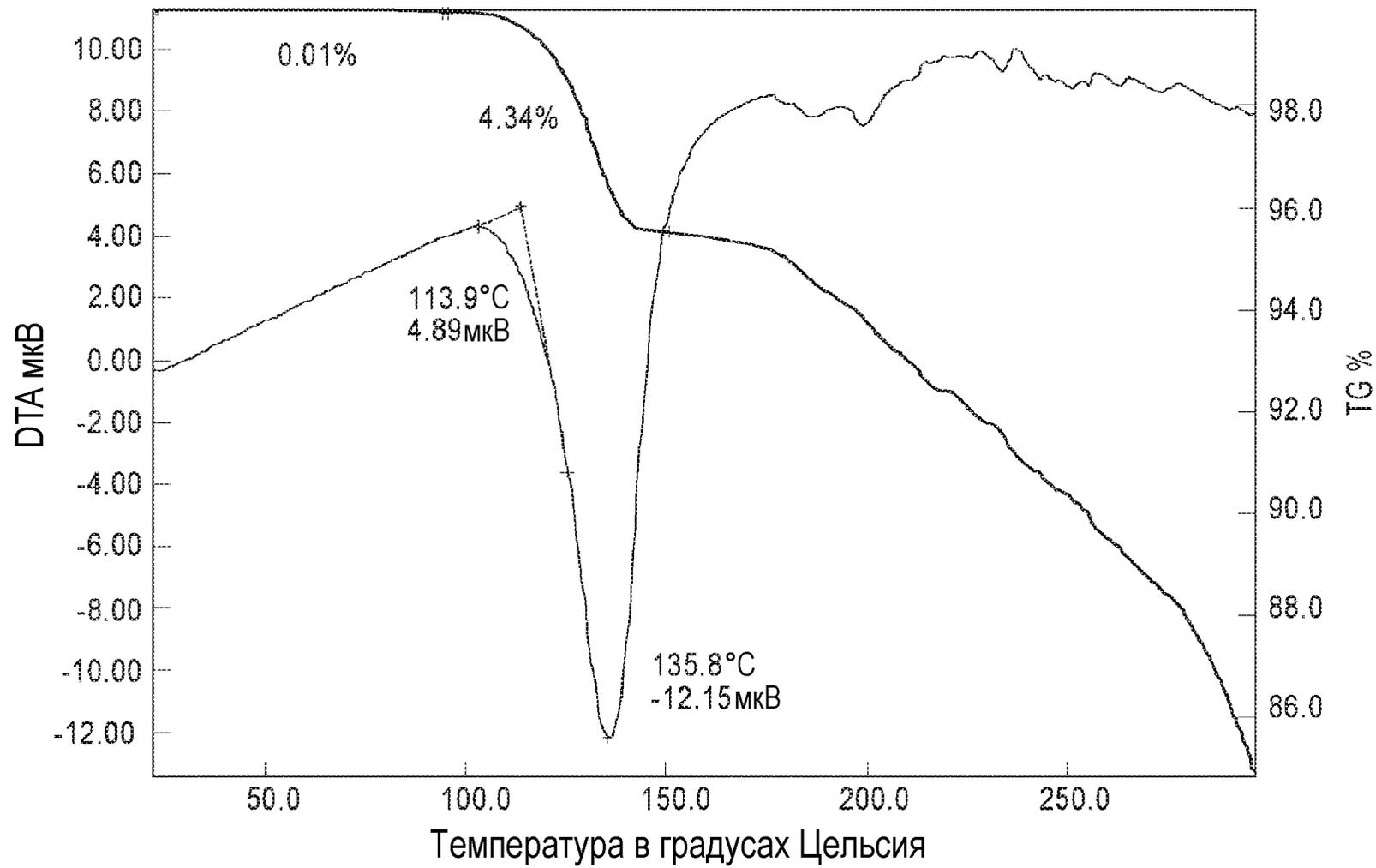
ФИГ.15



ФИГ.16А

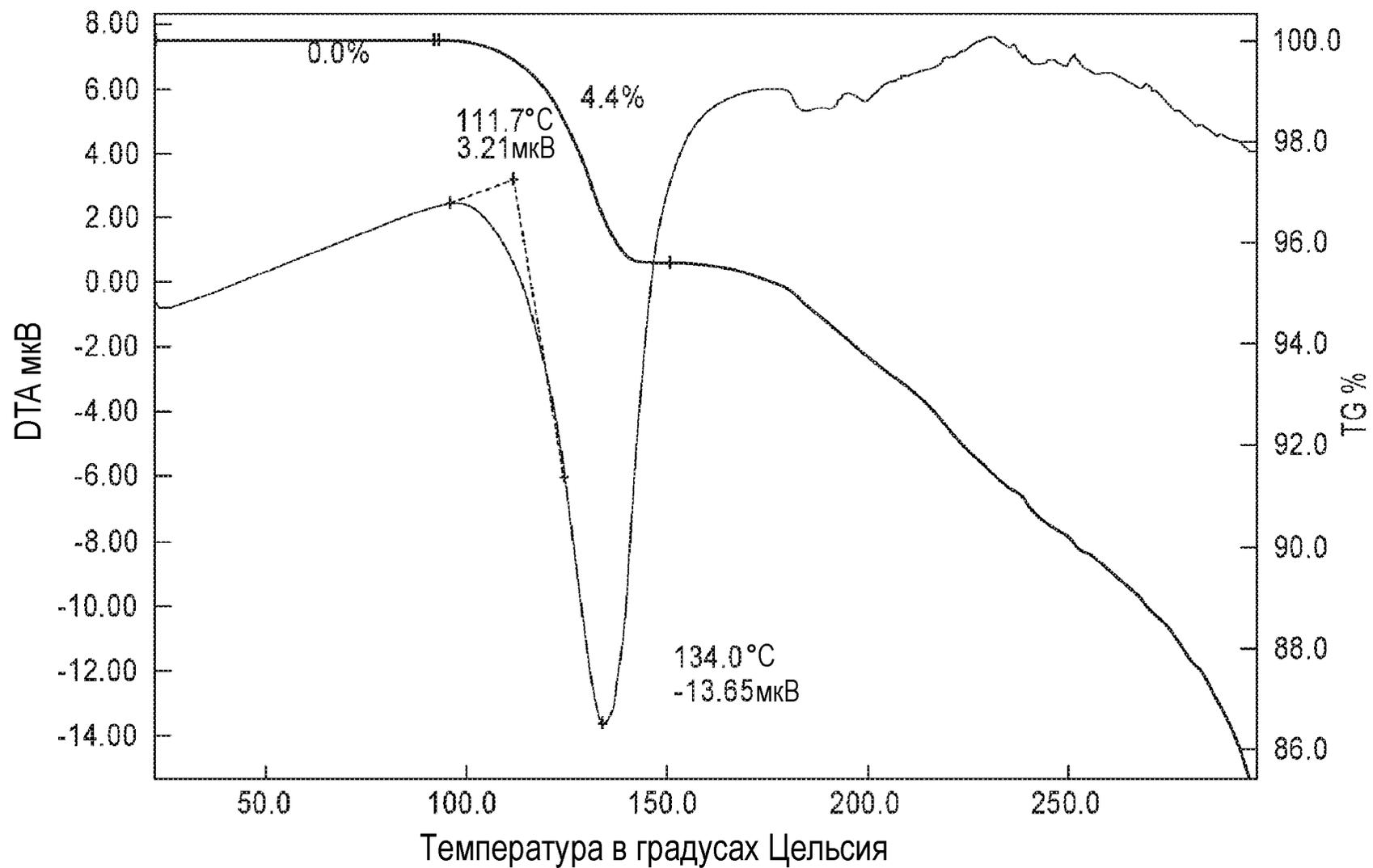


ФИГ.16В

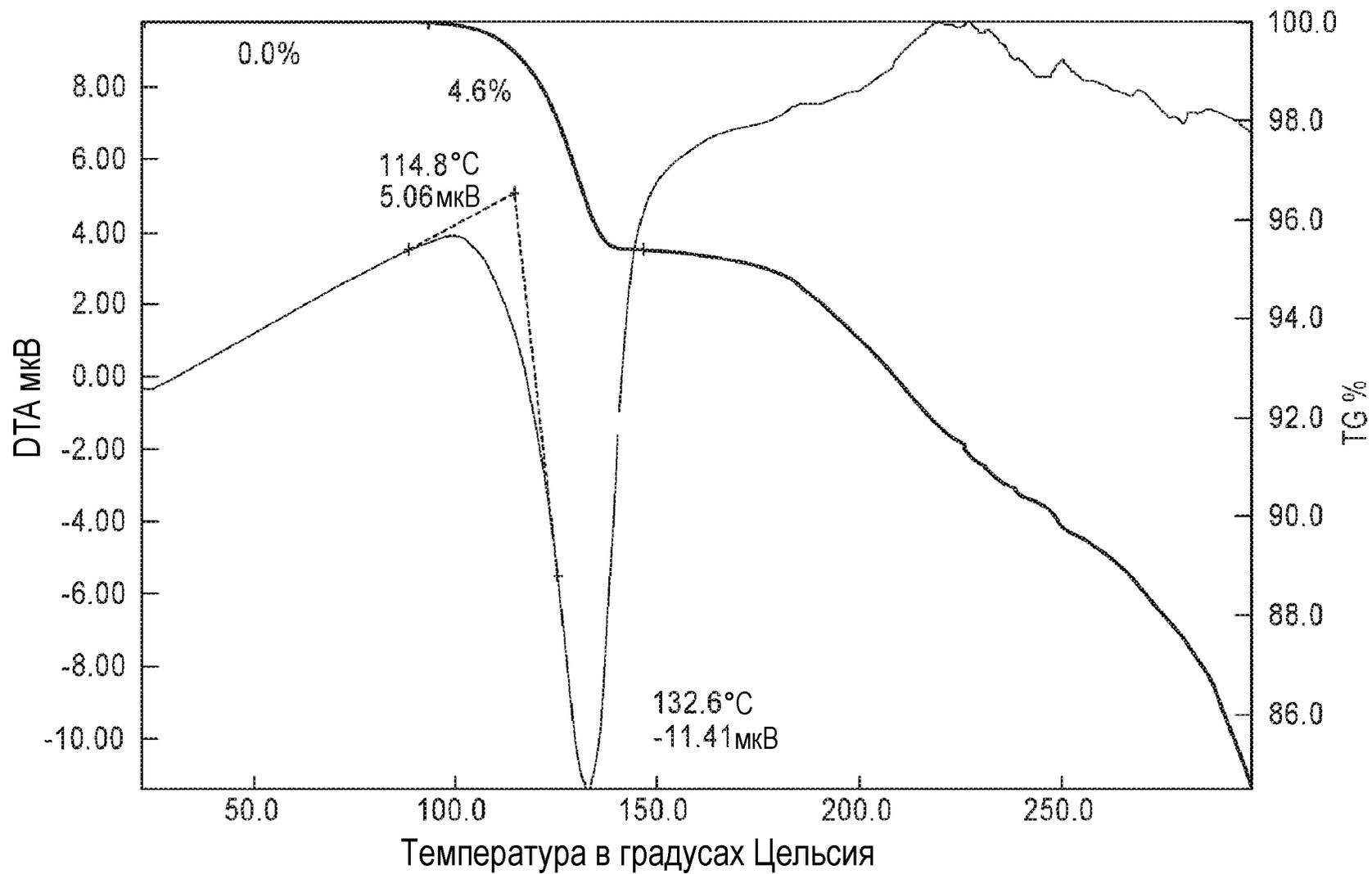


22/41

ФИГ.16С

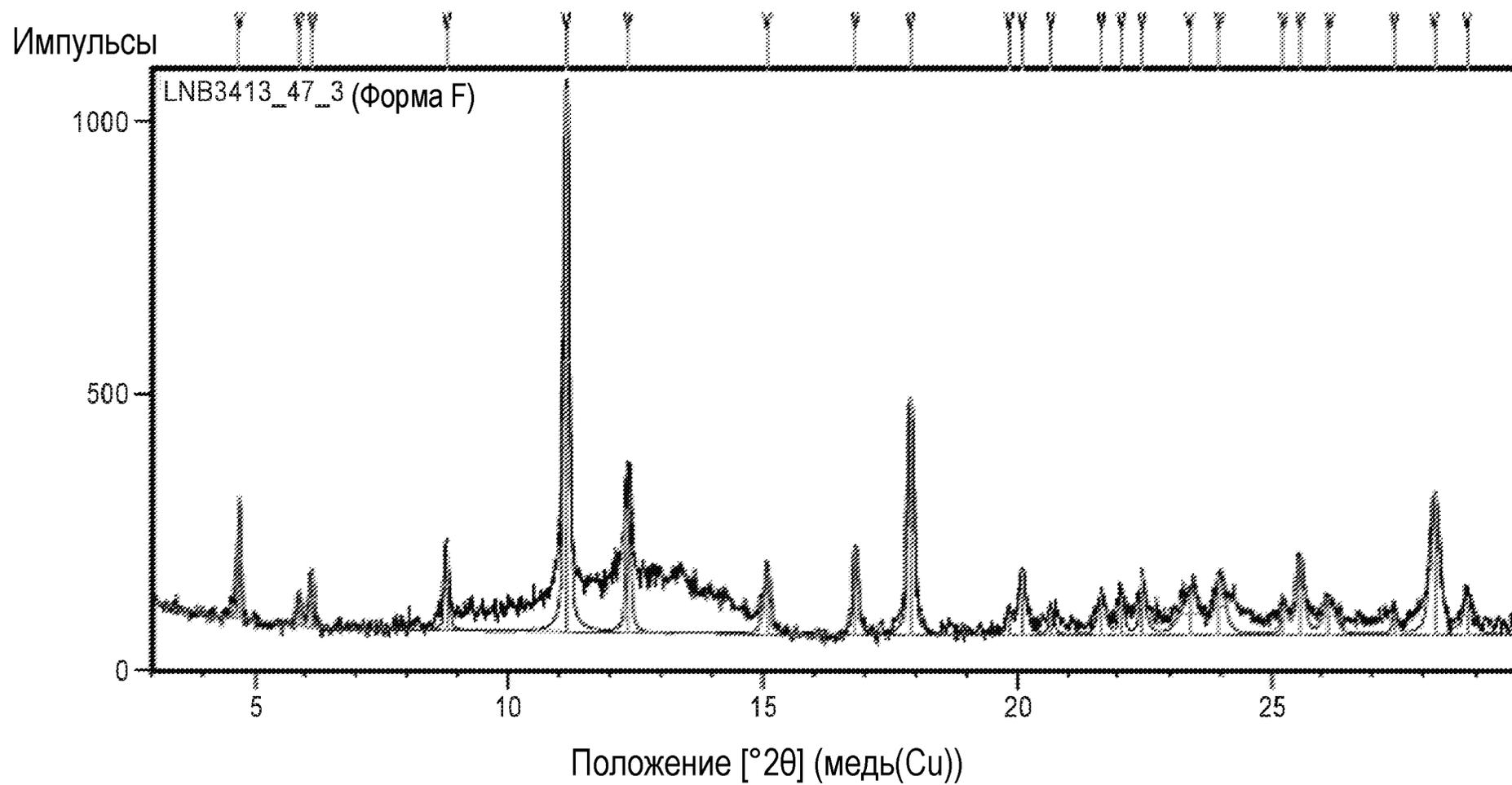


ФИГ.16D



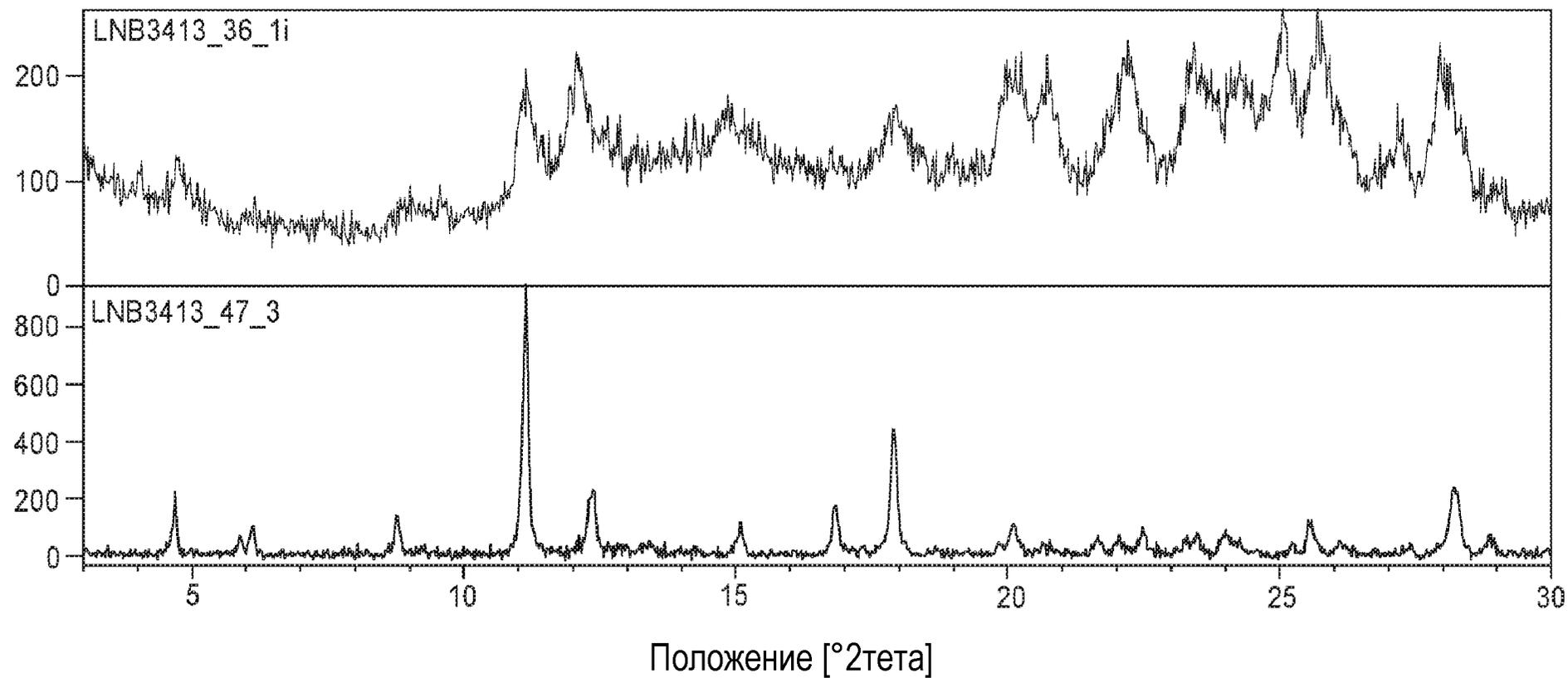
24/41

ФИГ.17А

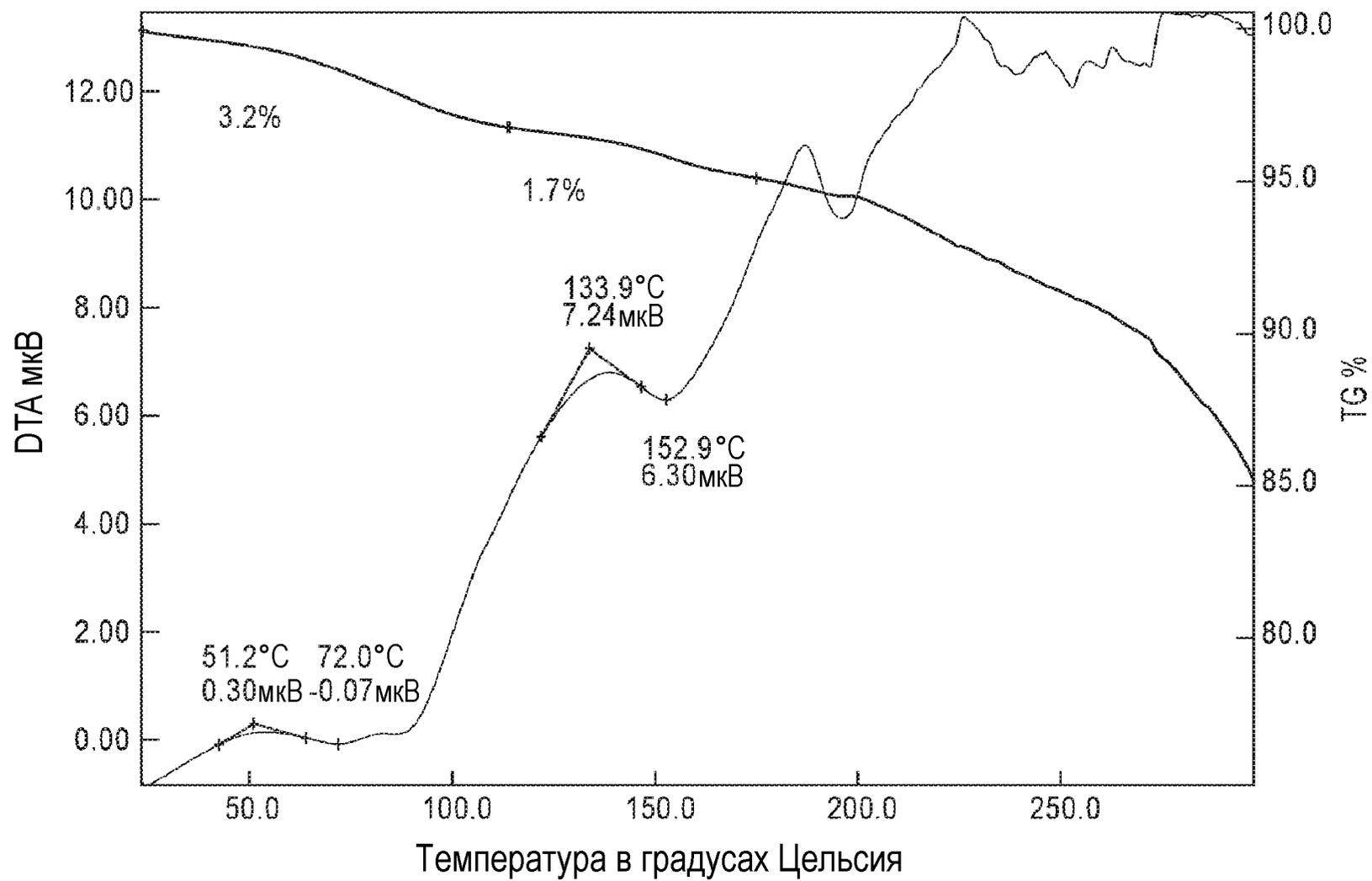


ФИГ.17В

Импульсы

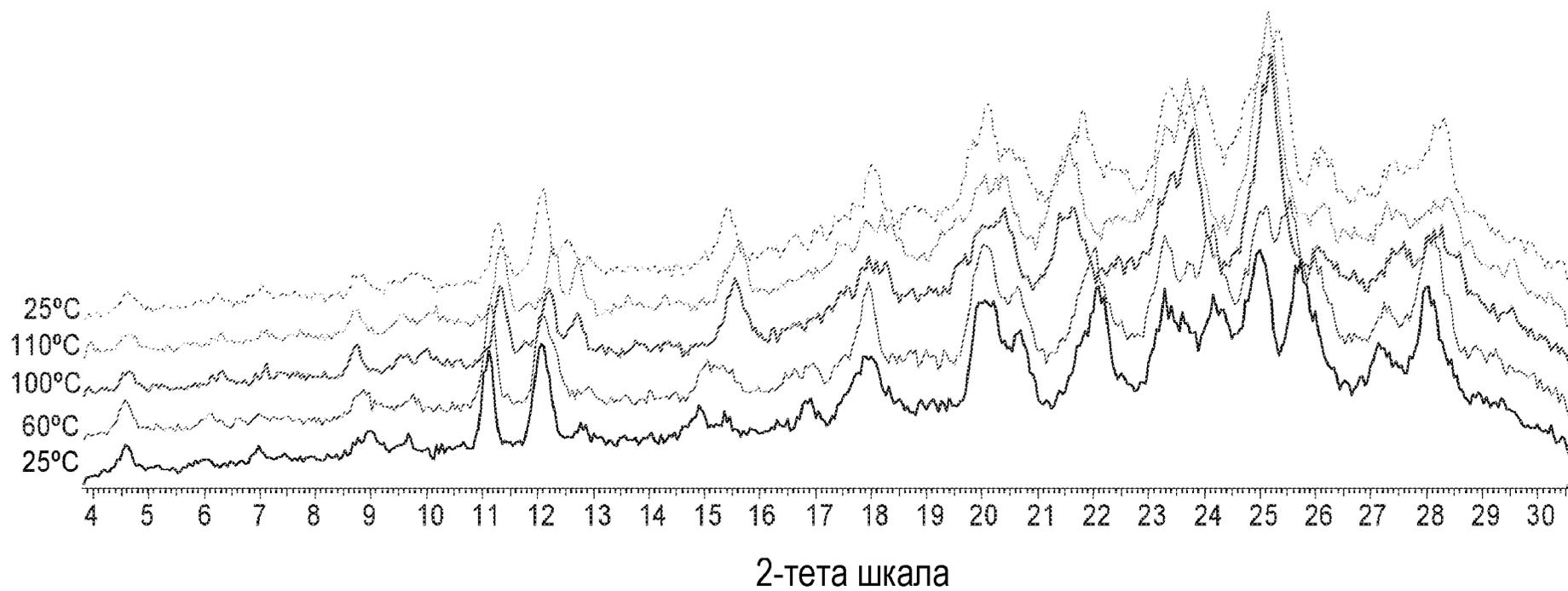


ФИГ.18



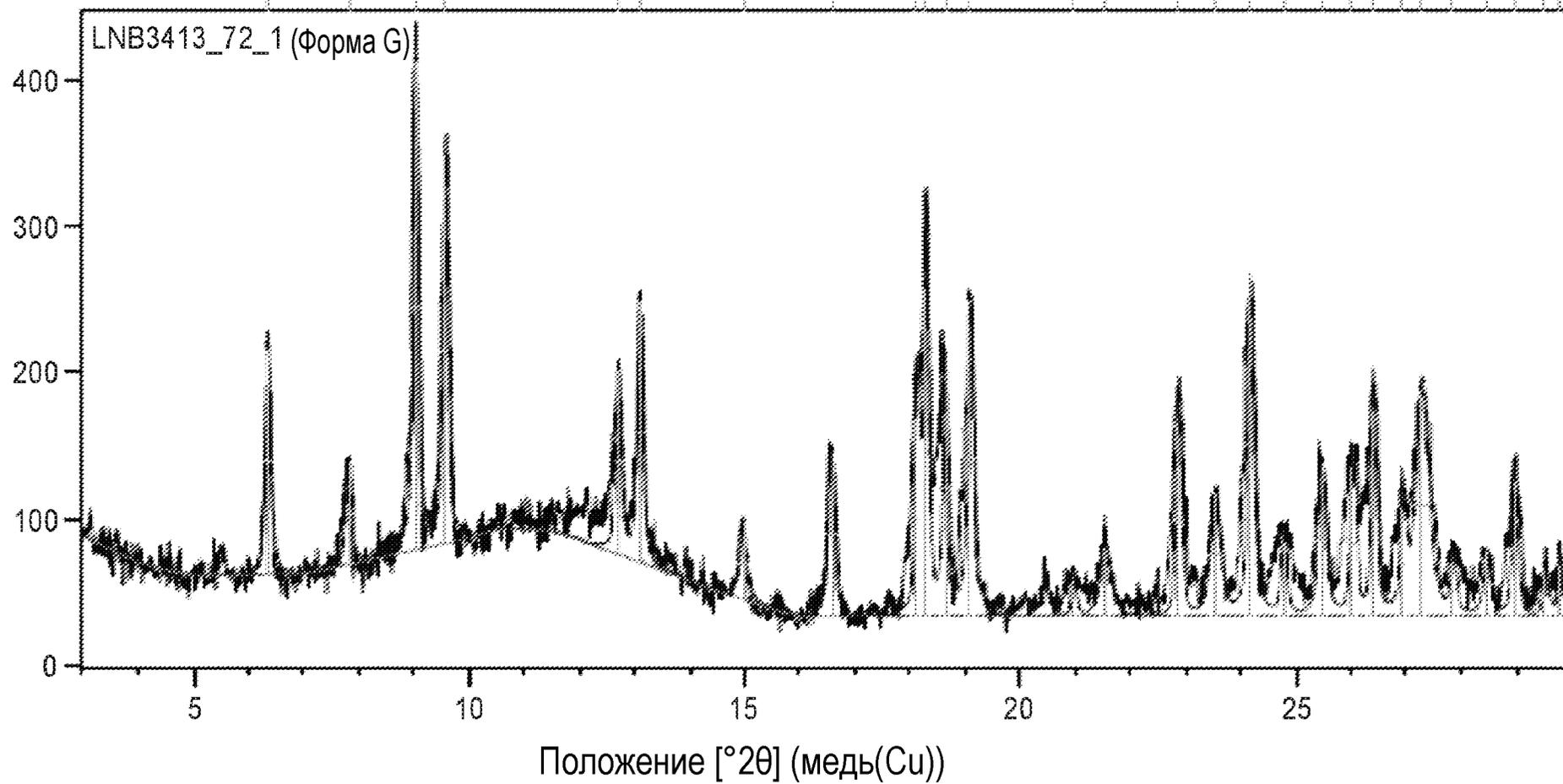
27/41

ФИГ.19

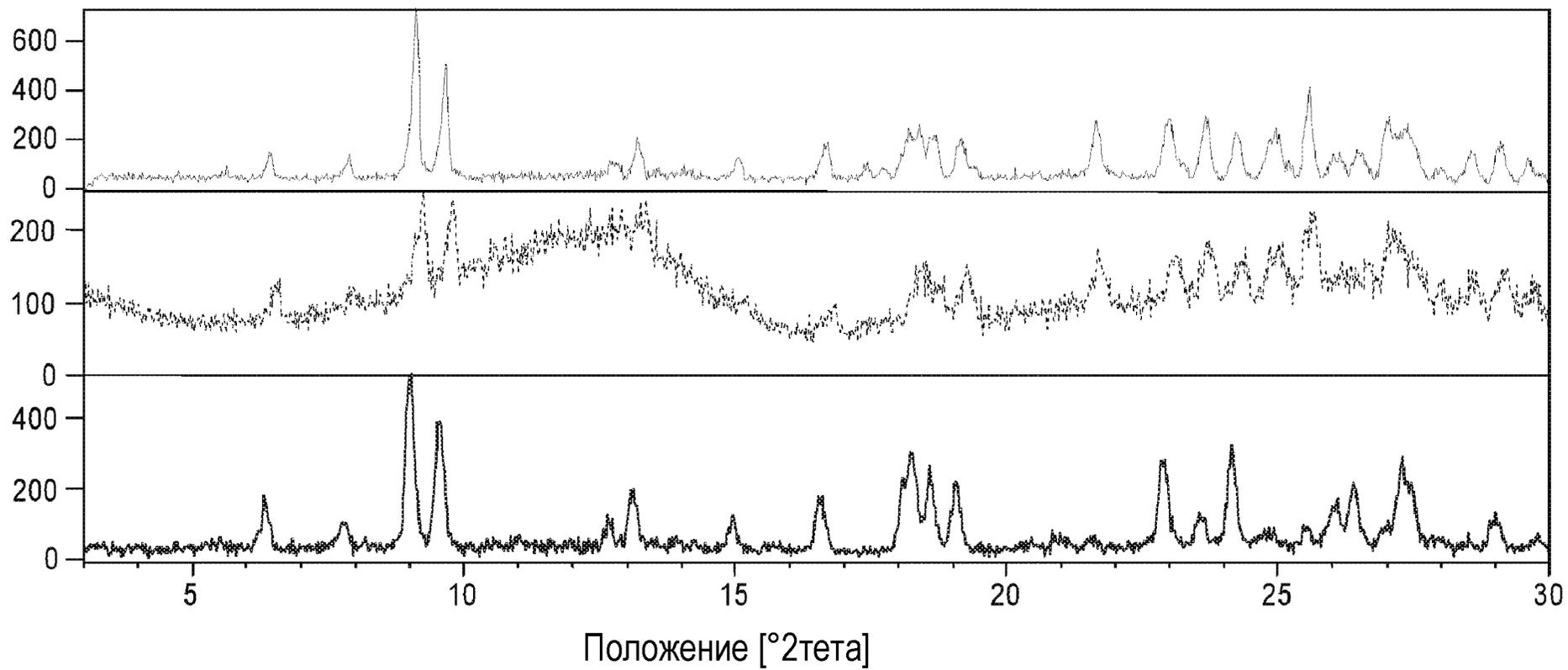


ФИГ.20А

Импульсы

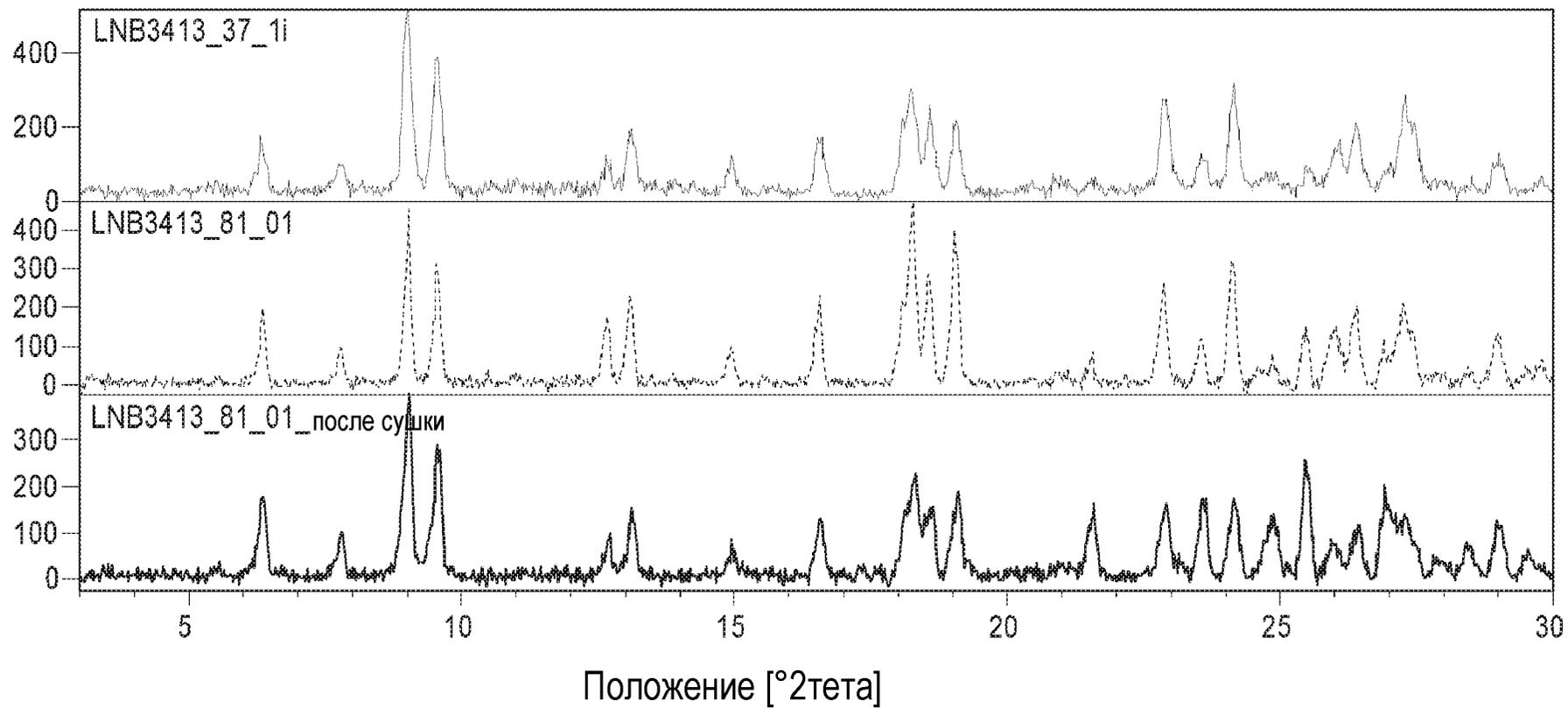


ФИГ.20В

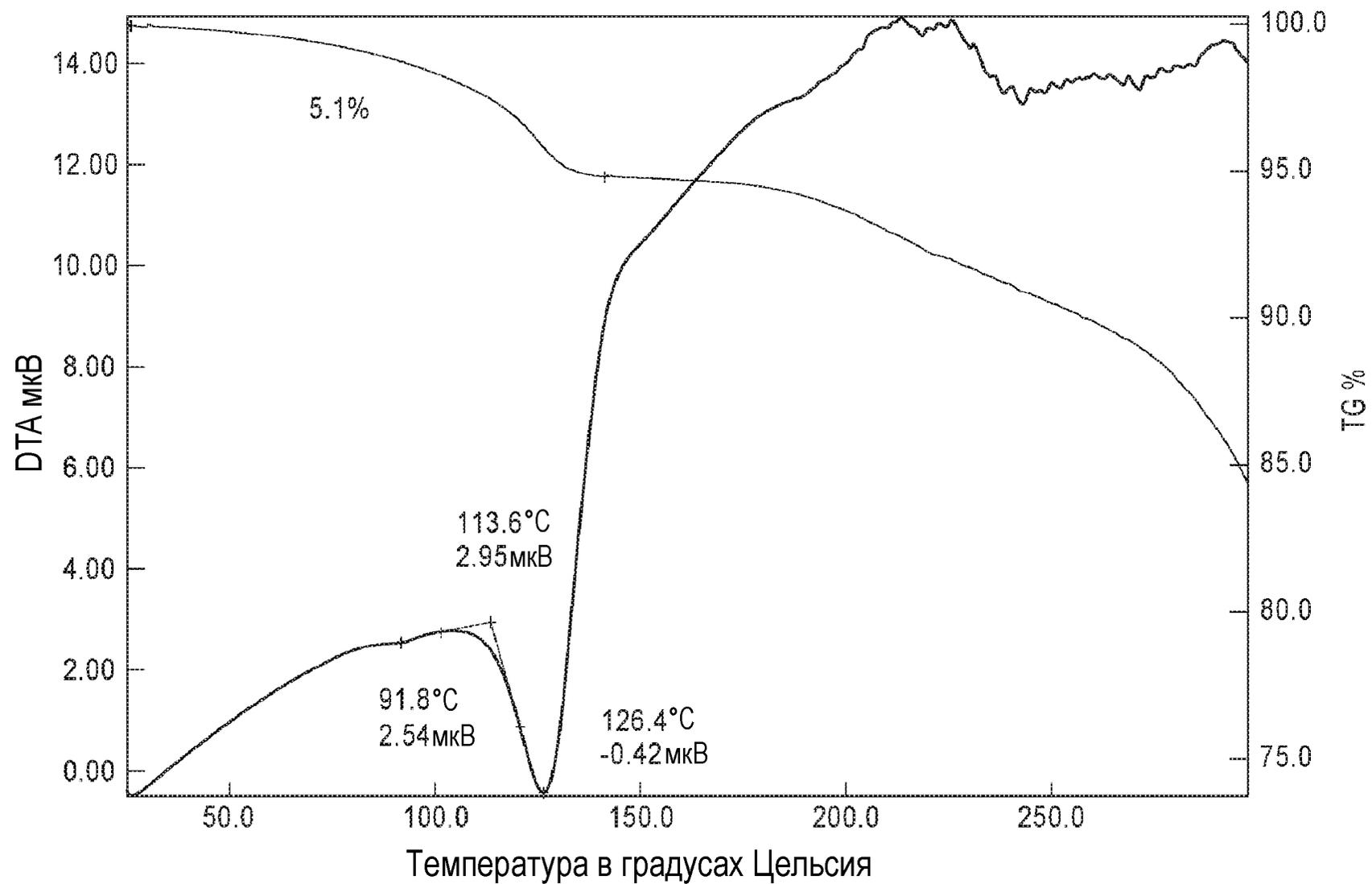


ФИГ.20С

Импульсы

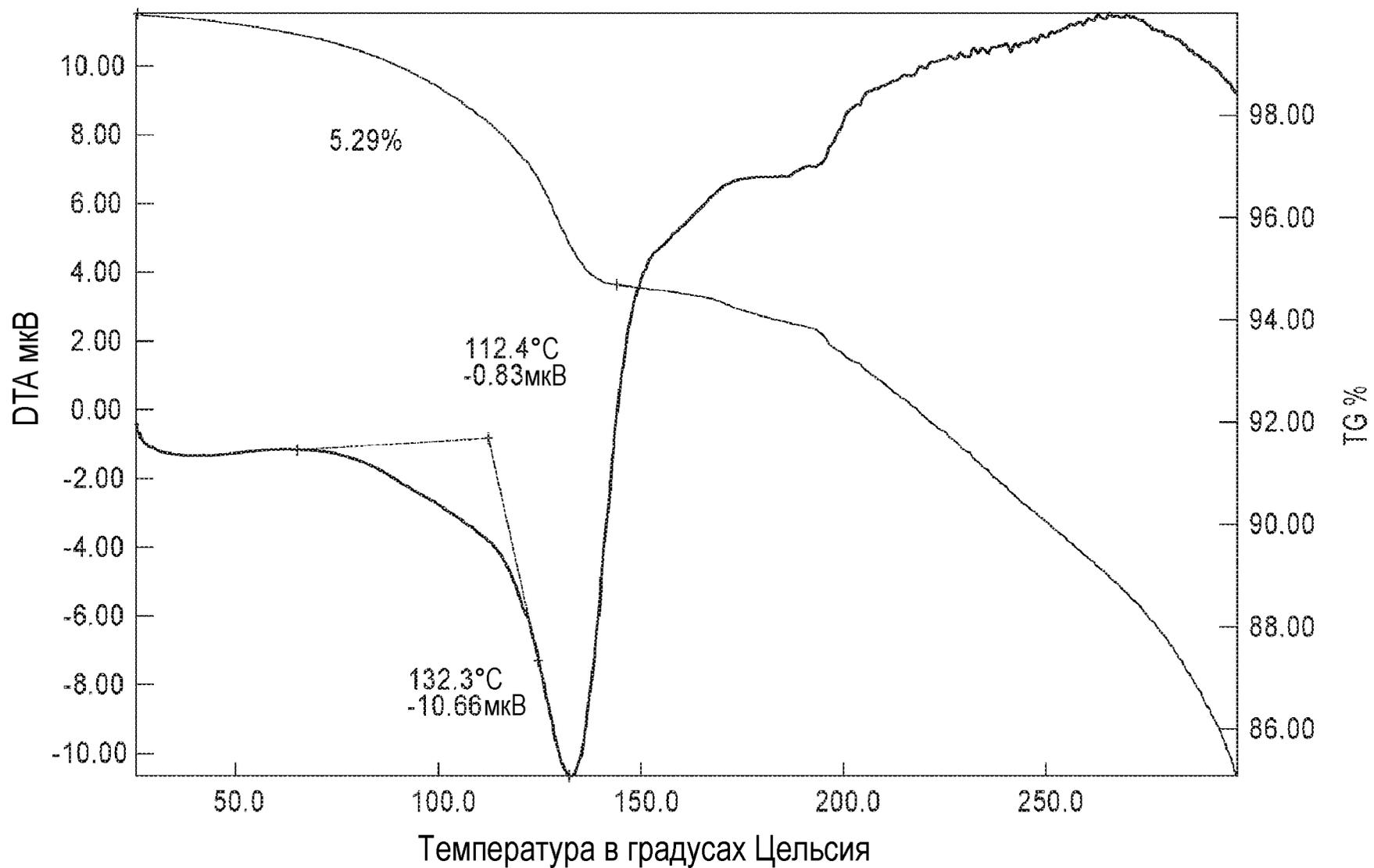


ФИГ.21А

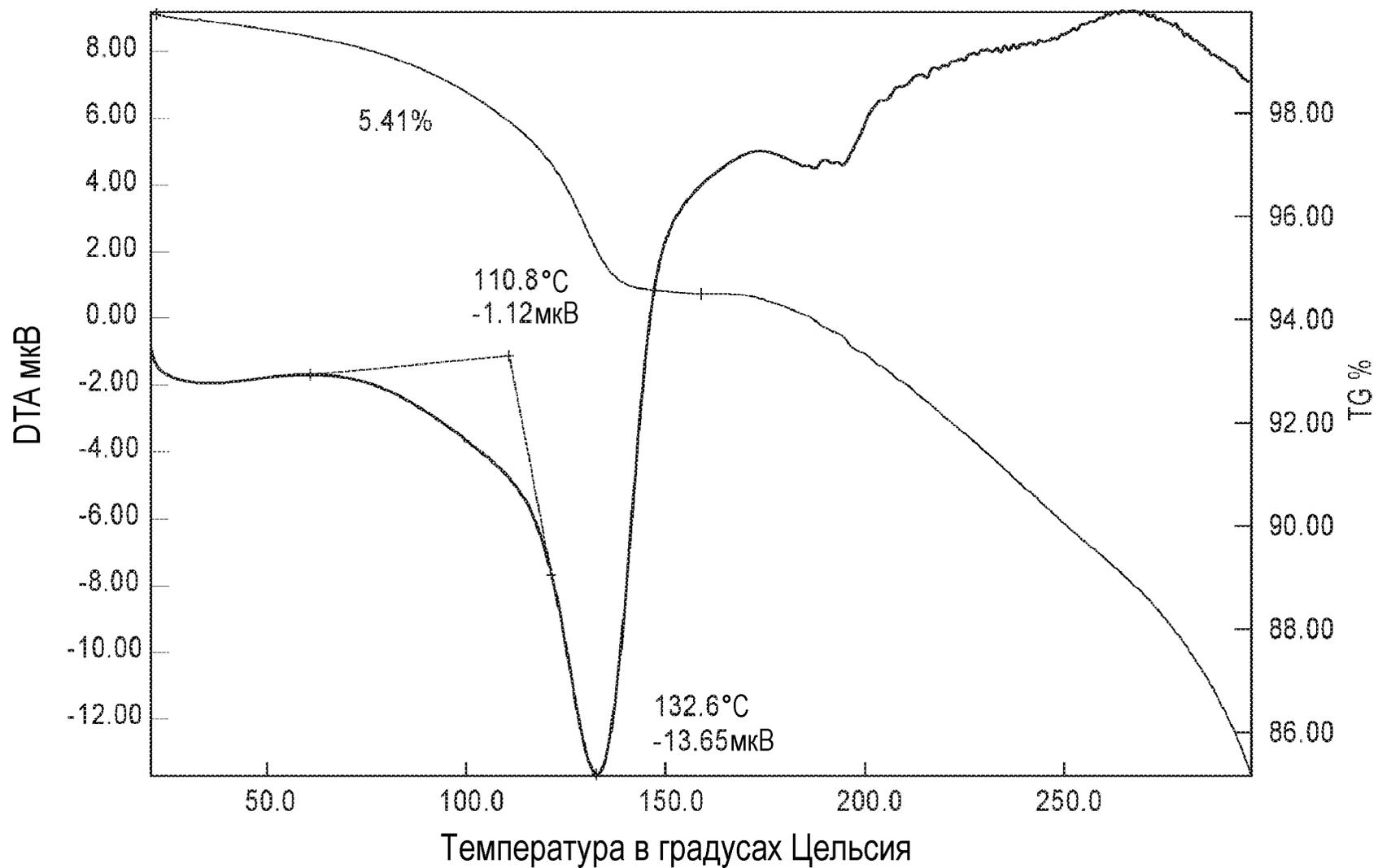


32/41

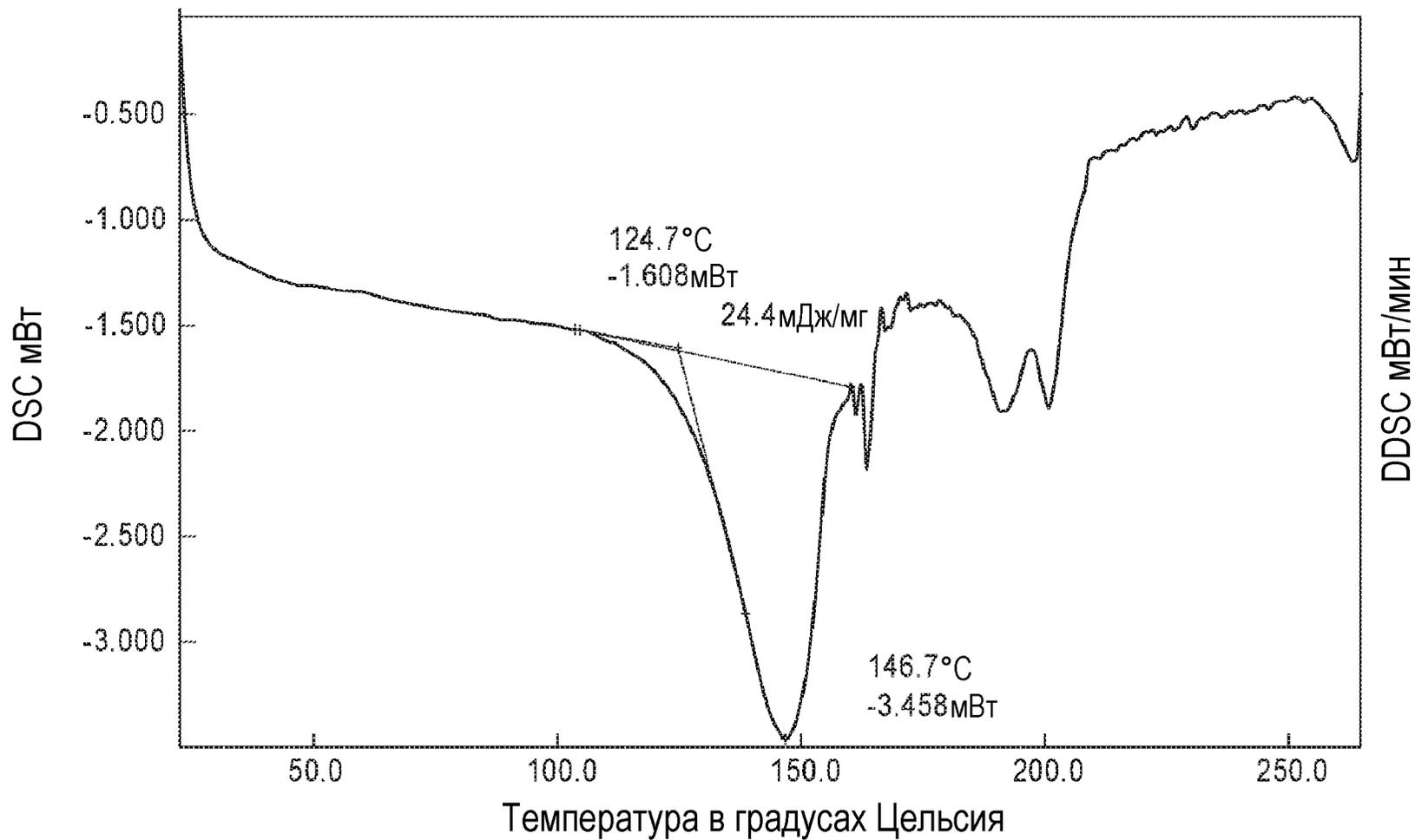
ФИГ.21В



ФИГ.21С

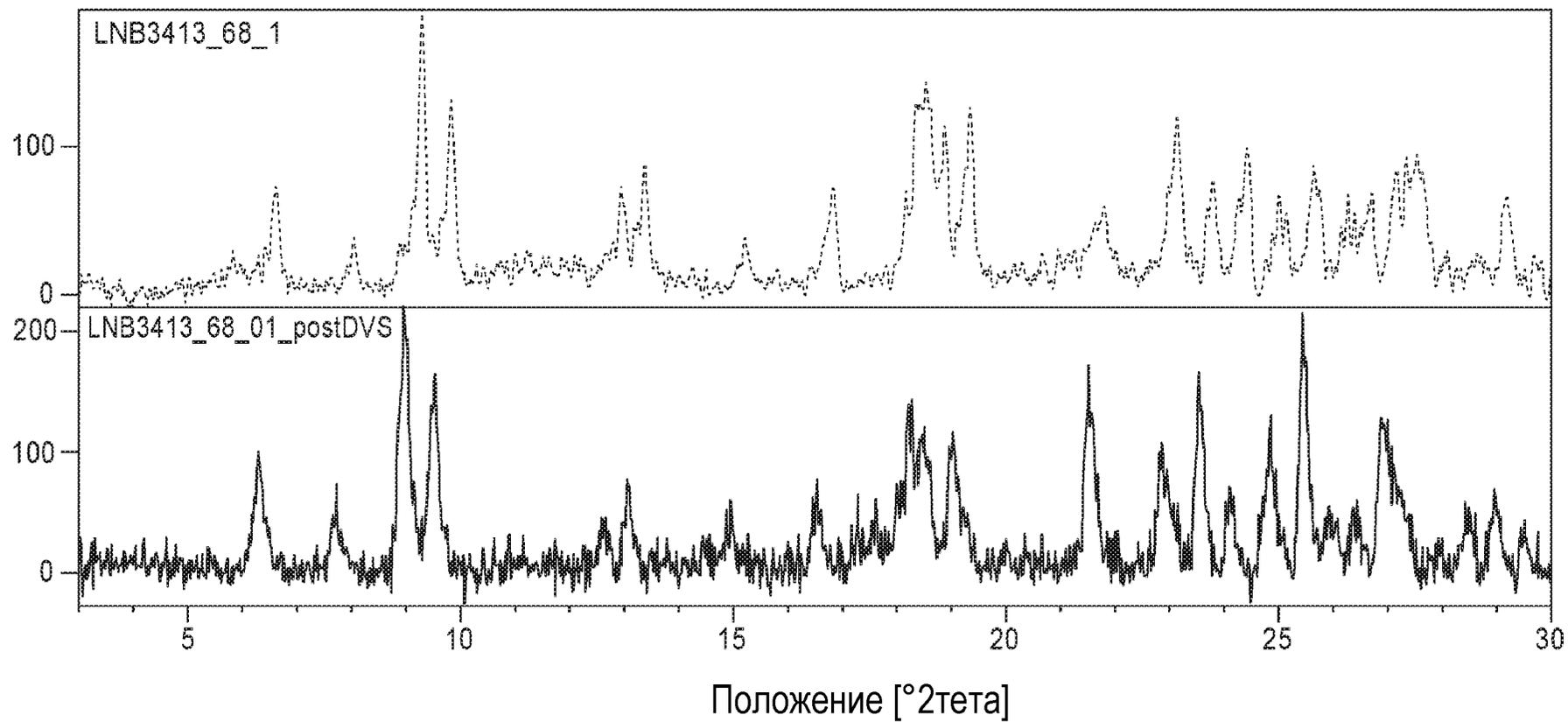


ФИГ.21D



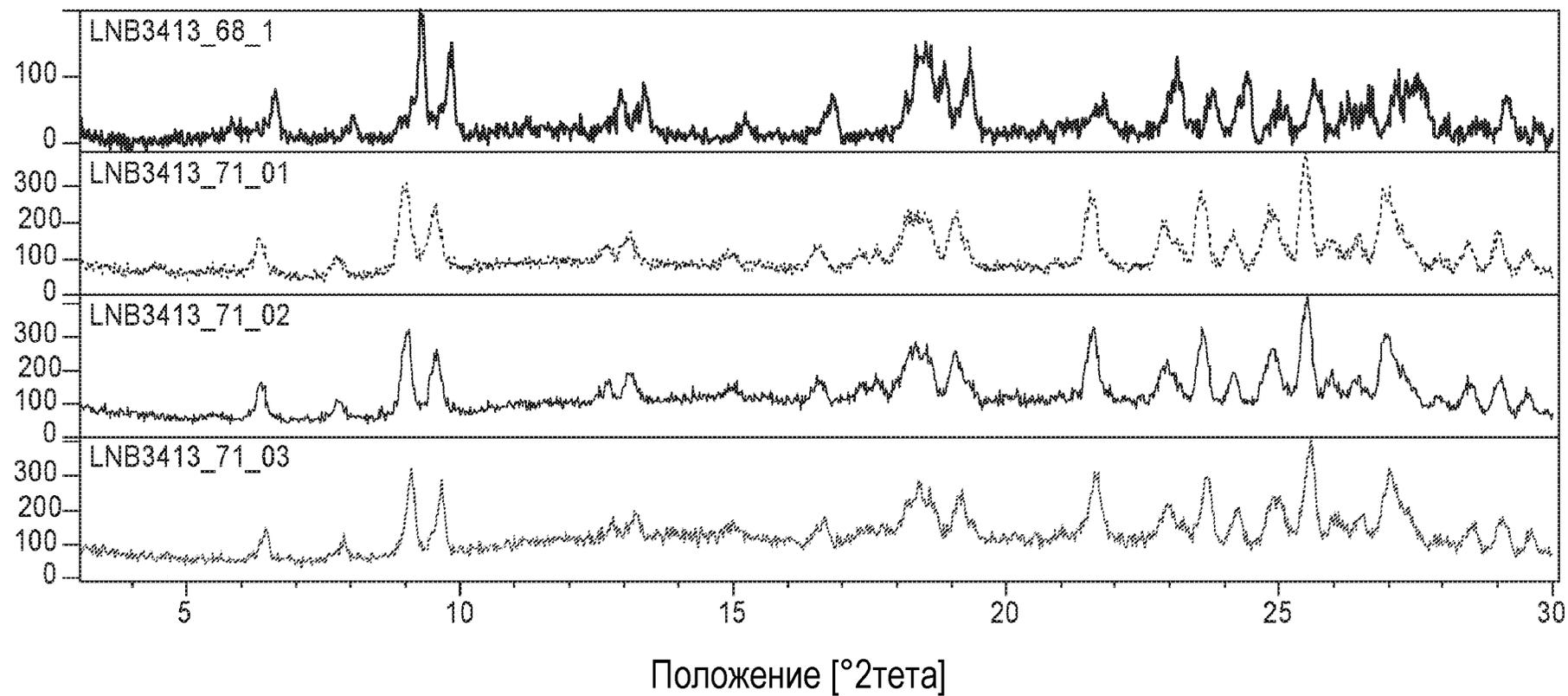
ФИГ.22

Импульсы



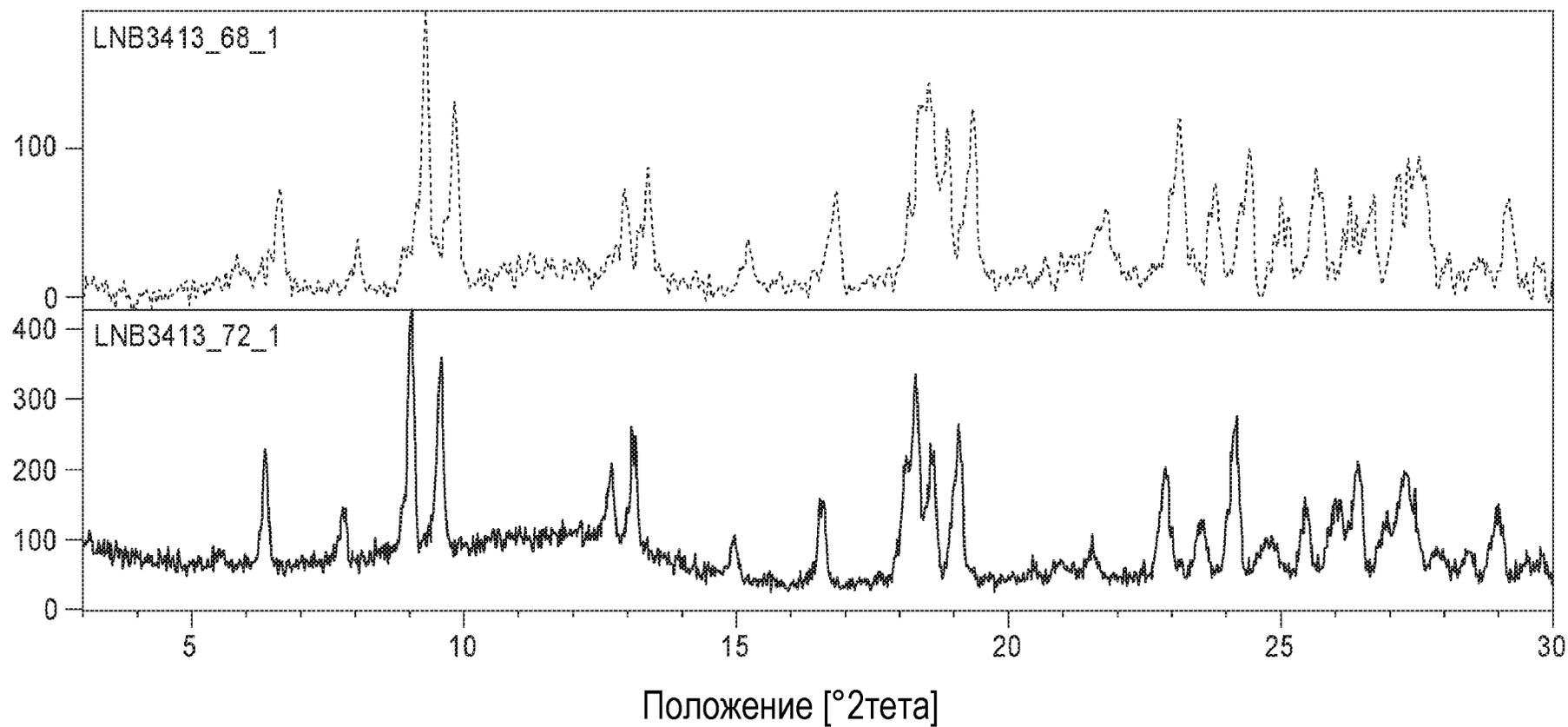
ФИГ.23

Импульсы



ФИГ.24

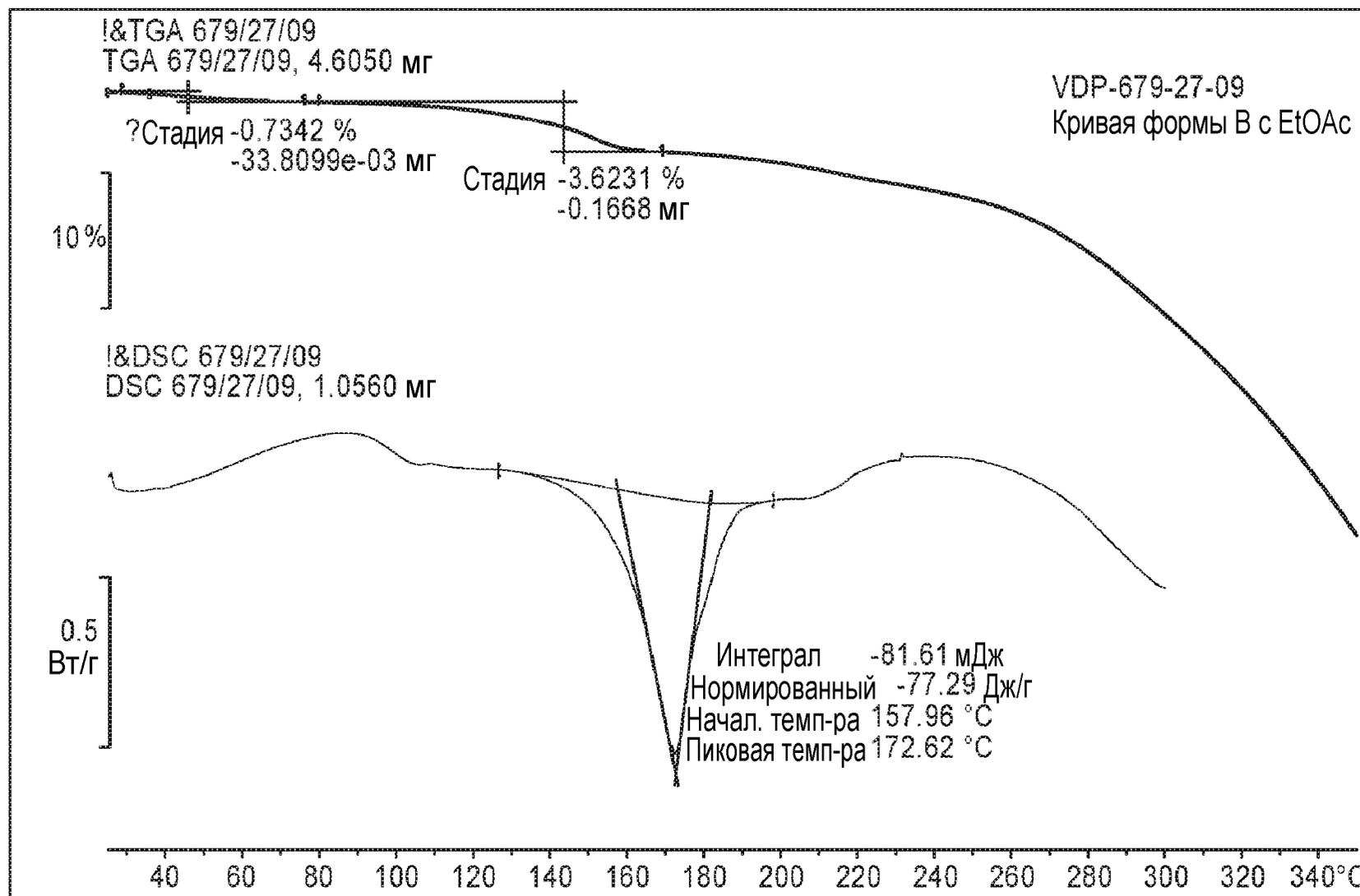
Импульсы



ФИГ.25



ФИГ.26



ФИГ.27

