

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043764**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.06.21**

**(21)** Номер заявки  
**202190696**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.09.05**

**(51)** Int. Cl. **A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)

---

**(54) НОВЫЕ ГИДРОХЛОРИДНЫЕ СОЛЕВЫЕ ФОРМЫ СУЛЬФОАМИДНОГО СТРУКТУРИРОВАННОГО ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ**

---

**(31)** 20185743

**(32)** 2018.09.06

**(33)** FI

**(43)** 2021.06.16

**(86)** PCT/FI2019/050629

**(87)** WO 2020/049217 2020.03.12

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ОРИДЖИН ДИСКАВЕРИ  
ТЕКНОЛОДЖИЗ ЛИМИТЕД (IN)**

**(72)** Изобретатель:  
**Йонайтис Дэвид (US), Карьялайнен  
Оскар (FI)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** WO-A1-2013053983  
MINO R. CAIRA ED - MONTCHAMP  
JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic  
Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY;  
[TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER,  
BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01),  
pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022,  
DOI: 10.1007/3-540-69178-2\_5 [retrieved on  
1999-02-26], page 165, 166, page 177-180

---

**(57)** Данное изобретение относится к новым гидрохлоридным солевым формам N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I). Соединение формулы (I) является селективным ингибитором семейств киназ FGFR/VEGFR и может использоваться при лечении рака.

---

**B1**

**043764**

**043764**

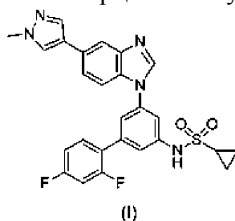
**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым гидрохлоридным солевым формам N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I) и к их получению. Кроме того, настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, содержащим такие новые солевые формы.

### Уровень техники изобретения

Соединение N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида формулы (I) и его производные были описаны в WO 2013/053983. Соединение формулы (I) является селективным ингибитором семейств киназ FGFR/VEGFR и может использоваться при лечении различных видов рака, особенно тех, для которых сообщалось об аномальной передаче сигнала FGFR, таких как множественная миелома, рак желудка, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак молочной железы, холангиокарцинома и уротелиальная карцинома.



Соединение (I) практически нерастворимо в воде в физиологическом диапазоне pH и имеет очень низкую биодоступность после перорального введения. Оно также является плохим солеобразователем и, по-видимому, является нейтральным в физиологическом диапазоне pH. Была предпринята попытка приготовления соли с различными кислотами, такими как лимонная, L-яблочная, метансульфоновая, янтарная и L-винная кислоты, и основаниями, такими как гидроксид калия, гидроксид натрия, L-аргинин и ацетат магния. Однако либо соль не образовывалась вообще, либо была химически или физически нестабильной. Поэтому образование соли не является перспективным подходом для разработки стабильного фармацевтического продукта для перорального введения соединения (I) с повышенной биодоступностью.

### Сущность изобретения

Обнаружено, что соединение (I) может существовать в гидрохлоридных солевых формах, которые подходят для использования при производстве стабильных фармацевтических продуктов и которые проявляют повышенную растворимость в воде и значительно лучшую биодоступность после перорального введения. В частности, были обнаружены кристаллические полиморфные модификации гидрохлоридной соли, которые являются химически и физически стабильными в различных условиях производства и хранения, обладают низкой гигроскопичностью, могут быть получены надежным способом, и которые не находятся в форме органических сольватов, что делает их особенно подходящими в качестве фармацевтических ингредиентов.

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение предлагает гидрохлоридную соль N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I).

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает кристаллическую гидрохлоридную соль N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I).

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает гидрохлоридную соль N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I) в кристаллической форме 1.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает гидрохлоридную соль N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I) в кристаллической форме 3.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает гидрохлоридную соль N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I) в кристаллической форме 5.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает гидрохлоридную соль N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I) в кристаллической форме 8. В другом аспекте указанная кристаллическая форма 8 находится в форме моногидрата.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает любое из вышеуказанных соединений для применения при лечении рака, характеризующегося аномальной передачей сигнала FGFR, в частности множественной миеломы, рака желудка, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака молочной железы, холангиокарциномы и уротелиальной карциномы.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения рака, характеризующегося

аномальной передачей сигнала FGFR, в частности множественной миеломы, рака желудка, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака молочной железы, холангиокарциномы и уроэпителиальной карциномы, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из указанных выше соединений.

#### Краткое описание фигур

На фиг. 1 показана порошковая рентгенодифрактограмма кристаллической формы 1 гидрохлоридной соли соединения (I), полученной в примере 1.

На фиг. 2 показана порошковая рентгенодифрактограмма кристаллической формы 3 гидрохлоридной соли соединения (I), полученной в примере 2.

На фиг. 3 показана порошковая рентгенодифрактограмма кристаллической формы 5 гидрохлоридной соли соединения (I), полученной в примере 3.

На фиг. 4 показана порошковая рентгенодифрактограмма кристаллической формы 8 гидрохлоридной соли соединения (I), полученной в примере 4.

#### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает гидрохлоридную соль N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I). В частности, настоящее изобретение предлагает гидрохлоридную соль соединения (I) в кристаллической форме.

Кристаллические формы 1, 3, 5 и 8 гидрохлоридной соли соединения (I) охарактеризованы с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD).

Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму 1 гидрохлоридной соли соединения (I), имеющую порошковую рентгенодифрактограмму, содержащую характеристические пики при примерно 4,6, 9,6, 18,7, 19,2, 23,5, 25,0 и 26,9° 2 $\theta$ .

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму 3 гидрохлоридной соли соединения (I), имеющую порошковую рентгенодифрактограмму, содержащую характеристические пики при примерно 7,2, 9,2, 11,6, 16,1, 18,5, 25,9 и 27,9° 2 $\theta$ .

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму 5 гидрохлоридной соли соединения (I), имеющую порошковую рентгенодифрактограмму, содержащую характеристические пики при примерно 8,3, 9,5, 18,5, 19,8, 21,1, 23,9, 25,1 и 27,4° 2 $\theta$ .

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму 8 гидрохлоридной соли соединения (I), имеющую порошковую рентгенодифрактограмму, содержащую характеристические пики при примерно 4,7, 14,2, 16,1, 18,0, 21,2, 23,5 и 26,5° 2 $\theta$ . В другом аспекте указанная кристаллическая форма 8 находится в форме моногидрата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму 1 гидрохлоридной соли соединения (I), имеющую порошковую рентгенодифрактограмму, содержащую характеристические пики при примерно 4,6, 9,6, 11,6, 12,6, 14,4, 16,2, 17,4, 18,7, 19,2, 22,5, 23,1, 23,5, 25,0, 26,9 и 27,2° 2 $\theta$ . В дополнительном аспекте кристаллическая форма 1 дополнительно характеризуется порошковой рентгенодифрактограммой, как показано на фиг. 1.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму 3 гидрохлоридной соли соединения (I), имеющую порошковую рентгенодифрактограмму, содержащую характеристические пики при примерно 7,2, 9,2, 11,6, 15,8, 16,1, 18,5, 21,2, 22,5, 23,6, 24,4, 25,9 и 27,9° 2 $\theta$ . В дополнительном аспекте кристаллическая форма 3 дополнительно характеризуется порошковой рентгенодифрактограммой, как показано на фиг. 2.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму 5 гидрохлоридной соли соединения (I), имеющую порошковую рентгенодифрактограмму, содержащую характеристические пики при примерно 8,3, 9,5, 12,6, 14,0, 15,5, 17,7, 18,5, 19,8, 20,4, 21,1, 23,9, 25,1, 27,4 и 29,6° 2 $\theta$ . В дополнительном аспекте кристаллическая форма 5 дополнительно характеризуется порошковой рентгенодифрактограммой, как показано на фиг. 3.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму 8 гидрохлоридной соли соединения (I), имеющую порошковую рентгенодифрактограмму, содержащую характеристические пики при примерно 4,7, 9,4, 14,2, 16,1, 16,9, 18,0, 18,5, 19,0, 21,2, 23,5, 24,0, 24,4, 25,3, 26,5, 27,5 и 29,5° 2 $\theta$ . В дополнительном аспекте кристаллическая форма 8 дополнительно характеризуется порошковой рентгенодифрактограммой, как показано на фиг. 4. В еще одном аспекте кристаллическая форма 8 представляет собой моногидрат.

XRPD-измерения проводились на порошковом рентгеновском дифрактометре PANalytical X'Pert PRO при комнатной температуре, с использованием заполненной медью рентгеновской трубки (45 кВ×40 мА) в качестве источника рентгеновского излучения, фиксированной 1° антирассеивающей щели, программируемой щели расходимости с облучаемой длиной 10 мм, и работающего в режиме реального времени многополосного детектора X'Celerator. Сбор данных производился с шагом 0,017° при скорости сканирования 0,1% в диапазоне 3-40° 2 $\theta$ .

Вышеуказанные кристаллические формы гидрохлоридной соли соединения (I) обычно получают в виде сольватированной формы (гидратов). Содержание воды в кристаллических формах может изме-

няться в различных соотношениях в зависимости от применяемых условий. Таким образом, каждая кристаллическая форма может включать стехиометрические или нестехиометрические количества молекул воды в пределах своей кристаллической структуры. Кристаллическая форма может содержать до 5 молекул воды на молекулу гидрохлоридной соли соединения (I), находящейся в различных гидратированных состояниях, включая кристаллы полугидрата, моногидрата, дигидрата и тригидрата, кристаллы промежуточных гидратов и их смеси. В частности, соотношение может находиться в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 5 молекул воды на 1 молекулу гидрохлоридной соли соединения (I), более конкретно от примерно 1 до примерно 3 молекул воды на 1 молекулу гидрохлоридной соли соединения (I).

Кристаллическая форма 1 гидрохлоридной соли соединения (I) может быть в подходящем случае получена путем контактирования соединения (I) со смесью водной соляной кислоты и ацетона и выделения кристаллического продукта. В частности, кристаллическую форму 1 гидрохлоридной соли соединения (I) можно получить, например, путем перемешивания суспензии, содержащей соединение (I) и смесь ацетона и водного раствора HCl. В подходящем случае используются эквимолярные количества HCl и соединения (I). Например, в качестве жидкой фазы можно использовать смесь ацетона и 37% водной HCl. Отношение ацетона к 37% водной HCl может составлять, например, от 500:1 до 300:1, например, 400:1. Суспензию подходящим образом перемешивают примерно при комнатной температуре в течение периода времени, достаточного для превращения соединения (I) в форму его гидрохлоридной соли 1, например, в течение 1-3 дней. Кристаллическая форма 1 гидрохлорида может быть получена, например, фильтрованием и высушена при пониженном давлении.

Кристаллическая форма 3 гидрохлоридной соли соединения (I) может быть в подходящем случае получена путем контактирования соединения (I) со смесью водной соляной кислоты и этанола и выделения кристаллического продукта. В частности, кристаллическую форму 3 гидрохлоридной соли соединения (I) можно получить, например, путем перемешивания суспензии, содержащей соединение (I) и смесь этанола и водного раствора HCl. В подходящем случае используются эквимолярные количества HCl и соединения (I). Например, в качестве жидкой фазы можно использовать смесь этанола и 37% водной HCl. Отношение этанола к 37% водной HCl может составлять, например, от 200:1 до 50:1, например 90:1. Суспензию в подходящем случае перемешивают примерно при комнатной температуре в течение периода времени, достаточного для превращения соединения (I) в форму 1 его гидрохлоридной соли, например, в течение периода времени от 16 ч до 2 дней. Кристаллическая форма 3 гидрохлорида может быть получена, например, фильтрованием и высушена при пониженном давлении.

Кристаллическая форма 5 гидрохлоридной соли соединения (I) может быть в подходящем случае получена путем измельчения любой кристаллической формы гидрохлоридной соли соединения (I) в присутствии воды и выделения кристаллического продукта. Было установлено, что достаточно относительно небольшого количества воды. Например, было обнаружено, что подходящим массовым отношением воды к гидрохлоридной соли соединения (I) (любой кристаллической формы) является 1:1. Смесь подходящим образом измельчают, например, в шаровой мельнице, при примерно комнатной температуре в течение периода времени, достаточного для превращения исходной кристаллической формы гидрохлоридной соли соединения (I) в кристаллическую форму 5, например, от 15 мин до 16 ч. Кристаллическая форма 5 гидрохлоридной соли может быть получена, например, высушиванием измельченного материала при пониженном давлении.

Кристаллическая форма 8 гидрохлоридной соли соединения (I) может быть в подходящем случае получена способом, который включает (i) растворение соединения (I) в смеси воды и 2-пропанола в присутствии соляной кислоты и муравьиной кислоты при повышенной температуре, (ii) охлаждение смеси и (iii) выделение кристаллического продукта. В частности, кристаллическая форма 8 гидрохлоридной соли соединения (I) может быть получена путем растворения соединения (I) в смеси воды и 2-пропанола при повышенной температуре, например при температуре 50-70°C, предпочтительно при температуре 55-65°C, в присутствии соляной кислоты, например 30% водной HCl, и муравьиной кислоты. Отношение воды к 2-пропанолу в подходящем случае составляет примерно 1:1, и молярное количество HCl в подходящем случае составляет 1,5 экв. по отношению к соединению (I). Соотношение муравьиной кислоты и 30% водной HCl в подходящем случае составляет от 15:1 до 10:1, например, 12:1. Раствор в подходящем случае фильтруют в горячем состоянии. После этого можно добавить больше смеси вода/2-пропанол, опять же в подходящем соотношении примерно 1:1, сохраняя при этом температуру 55-65°C. В раствор может быть необязательно внесена затравка для кристаллизации при необходимости. Можно снова добавить больше смеси вода/2-пропанол, опять же в подходящем соотношении примерно 1:1, сохраняя при этом температуру 55-65°C. Смесь перемешивают, давая ей остыть примерно до комнатной температуры в течение нескольких часов, например, в течение 4-10 ч. Смесь можно дополнительно охладить до 0-10°C и после этого перемешивать в течение примерно 1 ч. Кристаллическую форму 8 можно выделить, например, фильтрованием, промыванием и сушкой при нормальном или пониженном давлении и повышенной температуре, в подходящем случае при 40-60°C, например при 50°C. Этот способ дает кристаллическую форму 8, как правило, в виде моногидрата.

В качестве альтернативы, кристаллическая форма 8 может быть получена путем растворения со-

единения (I) в тетрагидрофуране и добавления подкисленного простого эфира (1 н HCl в простом диэтиловом эфире) к смеси. Осажденные твердые вещества извлекают, например, фильтрованием и сушат, например, с помощью продувки сухим воздухом в течение ночи.

Кристаллические формы гидрохлоридной соли соединения (I) могут быть включены в фармацевтические лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошки или суспензии, вместе с эксципиентами, которые известны в данной области.

Изобретение далее проиллюстрировано следующими не ограничивающими примерами.

Пример 1. Получение N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида гидрохлорида, кристаллическая форма 1

200,9 мг N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида и 15 мл ацетона объединяли в 20 мл флаконе. Во флакон добавляли 1 мл подкисленного ацетона (195,9 мг 37% водной HCl, смешанной с ацетоном, до общего объема 5 мл). Это приблизительно 1 экв. HCl. Суспензию перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение 3 дней. Полученные твердые вещества отделяли вакуум-фильтрацией и хранили в стеклянном флаконе.

Пример 2. Получение N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида гидрохлорида, кристаллическая форма 3

2,9995 г N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида и 49 мл чистого этанола помещали в 125 мл колбу Эрленмейера. В колбу добавляли 0,998 мл подкисленного этанола (17,604 г 37% водной HCl, смешанной с чистым этанолом, до общего объема 30 мл). Это приблизительно 1 экв. HCl. Суспензию перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение ночи. Полученные твердые вещества отделяли вакуум-фильтрацией и хранили в стеклянном флаконе.

Пример 3. Получение N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида гидрохлорида, кристаллическая форма 5

102,1 мг N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида гидрохлорида, кристаллическая форма 3, помещали в пластмассовую размольную чашку с последующим добавлением 0,1 мл воды. В чашку добавляли шарик из нержавеющей стали. Чашку помещали на мельницу Ретша (Retsch) и размалывали в течение 20 мин при 100% мощности. Полученные твердые вещества соскребали с размольной чашки и хранили в стеклянном флаконе.

Пример 4. Получение N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида гидрохлорида, кристаллическая форма 8

125,4 мг N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида растворяли в 60 мл тетрагидрофурана в лабораторном стакане. В лабораторный стакан добавляли 248 мкл подкисленного простого эфира (1 н. HCl в простом диэтиловом эфире). Это приблизительно 1 экв. HCl. Сразу выпадал твердый осадок. Лабораторный стакан продували сухим воздухом в течение ночи. Полученные твердые вещества соскребали из лабораторного стакана и хранили в стеклянном флаконе.

Пример 5. Получение N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида гидрохлорида, кристаллическая форма 8 (альтернативный способ)

В колбу с инертным газом (N<sub>2</sub>) добавляли воду (23,5 мл), 2-пропанол (23,5 мл), муравьиную кислоту (66 мл) и соляную кислоту (5,21 мл, 30 мас.%, 1,5 экв.). В данный раствор добавляли N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид (18,9 г). Смесь нагревали до 60±5°C. Раствор осветляли фильтрованием в горячем состоянии. К фильтрату добавляли 60 мл смеси 1:1 воды и 2-пропанола при сохранении температуры на уровне 60±5°C. В раствор вносили затравку, после чего добавляли еще 70 мл смеси 1:1 вода/2-пропанол, поддерживая температуру на уровне 60±5°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего давали смеси остыть до 20±5°C в течение нескольких часов. Затем массу охлаждали до 5±5°C и перемешивали в течение 1 ч перед выделением путем фильтрования. Осадок промывали изопропиловым спиртом (50 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50°C с получением 17,88 г (93,0%) кристаллической формы 8 в виде моногидрата.

Пример 6. Стабильность кристаллических форм в различных условиях активности воды

Стабильность кристаллических форм в различных условиях активности воды изучалась в экспериментах с суспензиями, в которых кристаллические формы 1 и 3 перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре в смесях воды и метанола в присутствии HCl для поддержания кислых условий. Результаты показаны в табл. 1.

Таблица 1. Стабильность кристаллических форм в различных условиях активности воды

Исходный материал	Растворитель <sup>a</sup>	Активность воды	Полученная кристаллическая форма
Форма 1	MeOH	0	Форма 3
	4,7% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,17	Форма 3
	10% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,31	Форма 3
	16% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,44	Форма 3+Форма 8
	26,6% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,59	Форма 3+Форма 8
	45,2% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,75	Форма 8
	71,5% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,88	Форма 5
Форма 3	MeOH	0	Форма 3
	4,7% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,17	Форма 3
	10% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,31	Форма 3
	16% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,44	Форма 3+Форма 8
	26,6% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,59	Форма 3+Форма 8
	45,2% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,75	Форма 8
	71,5% H <sub>2</sub> O в MeOH	0,88	Форма 5

<sup>a</sup> MeOH - метанол, 80 мкл HCl в MeOH добавляли к каждому образцу

Результаты показывают, что кристаллическая форма 3 предпочтительна в условиях более низкой активности воды (от условий окружающей среды до примерно 0,3), кристаллическая форма 8 предпочтительна в условиях средней активности воды (от примерно 0,4 до примерно 0,8), и кристаллическая форма 5 предпочтительна в условиях повышенной активности воды (примерно 0,9).

Пример 7. Долговременная стабильность форм 3 и 8 в различных условиях хранения

Исследовалась долговременная стабильность кристаллических форм 3 и 8 в различных условиях хранения. Условия были следующими: а) 25°C/RH 60% в закрытом сосуде, б) 40°C/RH 75% в закрытом сосуде, в) 40°C/RH 75% в открытом сосуде и д) 25°C/RH 100% в открытом сосуде. Результаты показаны в табл. 2.

Таблица 2. Долговременная стабильность форм 3 и 8 в различных условиях хранения

Условия хранения	Кристаллическая форма 3	Кристаллическая форма 8
25°C/RH 60% закрытый сосуд	Стабильна до 36 месяцев	Стабильна до по меньшей мере 36 месяцев
40°C/RH 75% закрытый сосуд	Стабильна до 12 месяцев	Стабильна до по меньшей мере 6 месяцев
40°C/RH 75% открытый сосуд	Изменение в форму 8 через 1 день	Стабильна до по меньшей мере 1 месяца
25°C/RH 100% открытый сосуд	Изменение в форму 5 через 1 неделю	Стабильна до по меньшей мере 2 месяцев

Кристаллическая форма 8 показывает хорошую стабильность при всех условиях хранения, тогда как форма 3 превращается в форму 8 и 5 в условиях открытого хранения при 40°C/RH 75% и 25°C/RH 100%, соответственно.

Пример 8. Гигроскопичность (динамическая сорбция паров)

Гигроскопичность кристаллических форм 1, 3, 5 и 8 оценивали с использованием оборудования для определения динамической сорбции паров DVS-1 (Surface Measurement Systems Ltd., London, UK). 5-10 мг каждой кристаллической формы уравнивали при 20% RH. Изменение массы (%) регистрировали при 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% и 90% RH при T=25°C. Условия равновесия в каждой точке были  $dm/dt \leq 0,0003$ .

Результаты представлены на фиг. 5. Формы 1, 5 и 8 показывают особенно низкую гигроскопичность при 20-90% RH, форма 8 является практически негигроскопичной.

Пример 9. Термогравиметрический анализ (TGA)

Термограммы TGA для кристаллических форм 1, 3, 5 и 8 получали на оборудовании для TGA (TA Instruments). Газы, извлеченные во время каждого цикла, анализировали с помощью масс-спектропии в свободном пространстве (система Agilent GS). Измерение позволило зарегистрировать температуру, при которой начиналось быстрое испарение ионов Cl (диспропорционирование).

Температуру начала диспропорционирования для кристаллических форм 1, 3, 5 и 8 определяли на основании измерений TGA. Результаты показаны в табл. 3. Кристаллическая форма 8 показала наиболее высокую термическую стабильность к диспропорционированию.

Таблица 3. Температура начала диспропорционирования кристаллических форм

Кристаллическая форма	Температура начала диспропорционирования (°C)
1	148
3	171
5	145
8	187

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое представляет собой гидрохлоридную соль N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (I) в кристаллической форме 8, характеризующейся порошковой рентгендифрактограммой, имеющей пики при 4,7, 14,2, 16,1, 18,0, 21,2, 23,5 и 26,5° 2 $\theta$ .

2. Соединение по п.1, характеризующееся порошковой рентгендифрактограммой, имеющей пики при 4,7, 9,4, 14,2, 16,1, 16,9, 18,0, 18,5, 19,0, 21,2, 23,5, 24,0, 24,4, 25,3, 26,5, 27,5 и 29,5° 2 $\theta$ .

3. Соединение по п.1 или 2, которое является моногидратом.

4. Способ получения соединения по любому из пп.1-3, включающий:

(i) растворение соединения (I) в смеси воды и 2-пропанола в присутствии соляной кислоты и муравьиной кислоты при повышенной температуре,

(ii) охлаждение смеси и

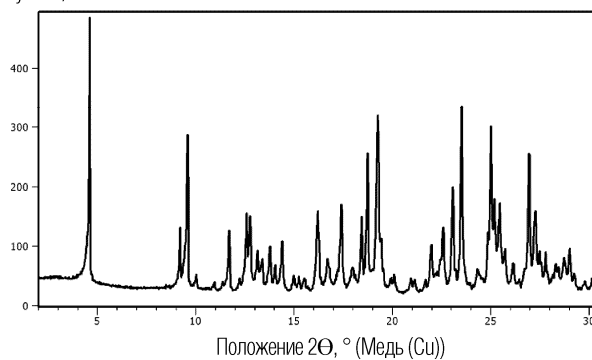
(iii) выделение кристаллического продукта.

5. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая соединение по любому из пп.1-3.

6. Применение соединения по любому из пп.1-3 для лечения рака, характеризующегося аномальной передачей сигнала FGFR.

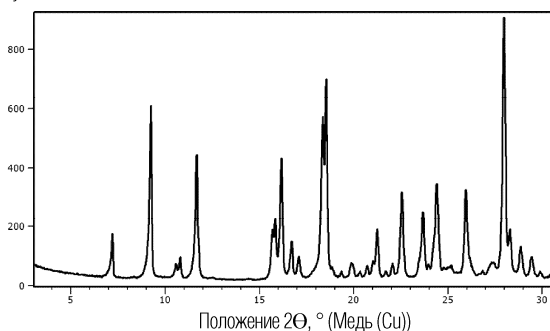
7. Применение по п.6, где рак, характеризующийся аномальной передачей сигнала FGFR, представляет собой множественную миелому, рак желудка, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак молочной железы, холангиокарциному и уроэпителиальную карциному.

Импульсы/сек

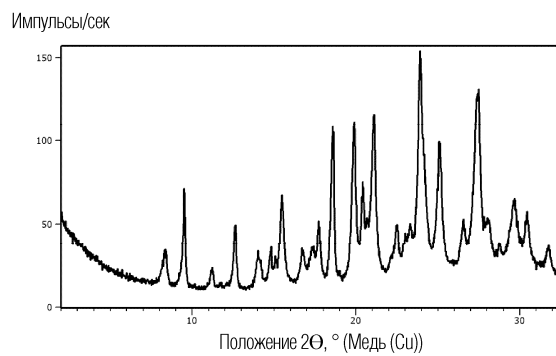


Фиг. 1  
XPRD, форма 1

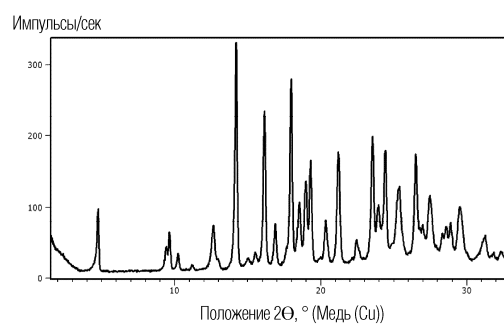
Импульсы/сек



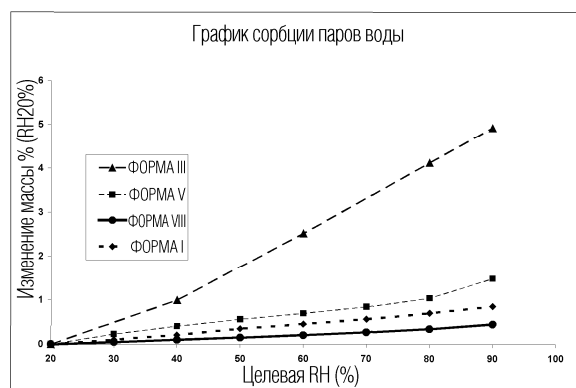
Фиг. 2  
XPRD, форма 3



Фиг. 3  
XPRD, форма 5



Фиг. 4  
XPRD, форма 8



Фиг. 5

