

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043785**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.23

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)

(21) Номер заявки
202290331

(22) Дата подачи заявки
2020.07.23

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 7-ХЛОР-2-(4-(3-МЕТОКСИАЗЕТИДИН-1-ИЛ)ЦИКЛОГЕКСИЛ)-2,4-ДИМЕТИЛ-N-((6-МЕТИЛ-4-(МЕТИЛТИО)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗО[D][1,3]ДИОКСОЛ-5-КАРБОКСАМИДА**

(31) **62/878,012**

(56) WO-A1-2019204490
EP-A1-3121175

(32) **2019.07.24**

(33) **US**

(43) **2022.04.12**

(86) **PCT/US2020/043178**

(87) **WO 2021/016414 2021.01.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КОНСТЕЛЛЕЙШЕН
ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Банда Аламелу, Гелинг Виктор С. (US)

(74) Представитель:
**Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Парамонова К.В., Христофоров А.А.
(RU)**

(57) Данное описание относится к кристаллической форме 1 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамида, которая пригодна в качестве модулятора активности метилмодифицирующих ферментов гистона. В данном описании также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие указанную кристаллическую форму, и способы применения указанных композиций для лечения различных расстройств.

B1

043785

043785

B1

Родственные заявки

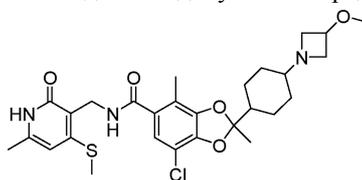
В данной заявке заявлен приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/878012, поданной 24 июля 2019 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

Эукариотический хроматин состоит из макромолекулярных комплексов, называемых нуклеосомами. Нуклеосома содержит 147 пар оснований ДНК, закрученных вокруг белкового октамера, имеющего две субъединицы каждого из гистоновых белков H2A, H2B, H3 и H4. Гистоновые белки подвергаются посттрансляционным модификациям, которые, в свою очередь, влияют на структуру хроматина и генную экспрессию. Одним из типов посттрансляционной модификации, встречающихся в гистонах, является метилирование лизиновых и аргининовых остатков. Метилирование гистона играет важнейшую роль в регуляции генной экспрессии у эукариот. Метилирование нарушает структуру хроматина и связано как с активацией, так и с репрессией транскрипции (Zhang and Reinberg, *Genes Dev.* 15:2343-2360, 2001). Ферменты, которые катализируют присоединение и удаление метальных групп из гистонов, участвуют в сайленсинге гена, эмбриональном развитии, клеточной пролиферации и других процессах.

Один класс гистонметилаз характеризуется наличием домена супрессора мозаичности Zeste Trithorax (SET), содержащего около 130 аминокислот. Эхансер гомолога Zeste 2 (EZH2) является примером метилазы, содержащей домен SET, у человека. EZH2 ассоциируется с белком EED (эмбрионального развития эктодермы) и SUZ12 (супрессором гомолога Zeste 12) с образованием комплекса, известного как PRC2 (репрессивный комплекс группы Polycomb 2), обладающего способностью триметилировать гистон H3 у лизина 27 (Cao and Zhang, *Mol. Cell* 15:57-67, 2004). Комплексы PRC2 также могут содержать субъединицы RbAp46 и RbAp48. Другим примером является родственная метилаза EZH1.

Во многих исследованиях показана онкогенная активность EZH2. В экспериментах на клеточных линиях сверхэкспрессия EZH2 вызывает клеточную инвазию, рост в мягком агаре и подвижность, тогда как нокадаун EZH2 ингибирует клеточную пролиферацию и клеточную инвазию (Kleer et al., 2003, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 100:11606-11611; Varambally et al., (2002), "The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer", *Nature* 419, 624-629). Показано, что EZH2 подавляет экспрессию нескольких опухолевых супрессоров, включая, среди прочих, E-кадгерин, DAB2IP и RUNX3. В моделях ксенотрансплантата нокадаун EZH2 замедляет рост опухоли и метастаз. Недавно было показано, что понижающая модуляция EZH2 в мышечных моделях блокирует метастаз рака предстательной железы (Min et al., "An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor- κ B", *Nat Med.* 2010 Mar; 16(3):286-94). Сверхэкспрессия EZH2 ассоциируется с агрессивностью некоторых видов рака, таких как рак молочной железы (Kleer et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 100:11606-11611, 2003). В недавних исследованиях также сделано предположение, что онкогенный белок слияния TMPRSS2-ERG, специфический для рака предстательной железы, индуцирует репрессивные эпигенетические программы в результате непосредственной активации EZH2 (Yu et al., "An Integrated Network of Androgen Receptor, Polycomb, and TMPRSS2-ERG Gene Fusions in Prostate Cancer Progression", *Cancer Cell.* 2010, 18 мая; 17(5):443-454). Соединение 1, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, представляет собой низкомолекулярный ингибитор EZH2, демонстрирующий высокий терапевтический потенциал для лечения различных патологических состояний, связанных с метил-модифицирующим ферментом, например, для лечения пролиферативных расстройств, таких как рак. Соединение 1 представлено в предварительной заявке на патент США 62/659408, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки, и имеет структуру



Разработка альтернативных форм соединения 1 представляет собой перспективную область для дальнейшего лечения заболеваний или расстройств, восприимчивых к ингибированию EZH2.

Сущность изобретения

В данном документе предложены кристаллические формы соединения 1. В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие одну или более из описанных кристаллических форм соединения 1. Дополнительно предложено применение одной или более из описанных кристаллических форм соединения 1 для лечения заболеваний или расстройств, восприимчивых к ингибированию EZH2, например рака.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен профиль рентгеновской порошковой дифракции (РПД) кристаллической формы 1 соединения 1.

На фиг. 2 представлена иллюстративная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы 1 соединения 1.

На фиг. 3 представлен профиль рентгеновской порошковой дифракции (РПД) кристаллической формы 2 соединения 1.

На фиг. 4 представлена комбинированная термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы 2 соединения 1.

На фиг. 5 представлен профиль рентгеновской порошковой дифракции (РПД) кристаллической формы 3 соединения 1.

На фиг. 6 представлена комбинированная термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы 3 соединения 1.

На фиг. 7 представлен профиль рентгеновской порошковой дифракции (РПД) аморфной формы соединения 1, полученной способами, описанными в примере 17 предварительной заявки на патент США № 62/659408.

Подробное описание изобретения

Определения

В данном контексте "кристаллическая" относится к твердой форме соединения, в которой существует дальний атомный порядок расположения атомов. Кристаллическая природа твердого вещества может быть подтверждена, например, изучением профиля рентгеновской порошковой дифракции.

Если не указано иное, кристаллические формы (форма 1, форма 2 и форма 3) соединения 1 представляют собой отдельные кристаллические формы. "Отдельная кристаллическая форма" означает, что указанное соединение, т.е. соединение 1, существует в форме монокристалла или множества кристаллов, где каждый кристалл имеет одинаковую кристаллическую форму (например, форму 1, 2 или 3). Массовый процент определенной кристаллической формы определяют как массу конкретной кристаллической формы, деленную на сумму массы конкретного кристалла, массы других присутствующих кристаллических форм и массы присутствующей аморфной формы, умноженную на 100%.

"Форма 1", "кристаллическая форма 1" или "отдельная кристаллическая форма 1" использованы взаимозаменяемо. "Форма 2", "кристаллическая форма 2" или "отдельная кристаллическая форма 2" использованы взаимозаменяемо. "Форма 3", "кристаллическая форма 3" или "отдельная кристаллическая форма 3" использованы взаимозаменяемо.

Химическая чистота относится к той степени, до которой описанная форма свободна от материалов, имеющих другие химические структуры. Химическая чистота соединения в описанных кристаллических формах означает массу соединения, деленную на сумму массы указанного соединения и материалов/примесей, имеющих другие химические структуры, умноженную на 100%, т.е. массовый процент. Термин "аморфное" относится к твердому веществу, которое находится в некристаллическом состоянии или форме. Аморфные твердые вещества имеют неупорядоченное расположение молекул и, следовательно, не имеют определенной кристаллической решетки или элементарной ячейки и, соответственно, не имеют определенного дальнего порядка. Порядок твердых веществ в твердом состоянии может быть определен стандартными технологиями, известными в данной области техники, например рентгеновской порошковой дифракцией (РПД) или дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК).

Термин "безводный" и "ангидрат" использованы взаимозаменяемо и означают, что упомянутая кристаллическая форма по существу не содержит воду в кристаллической решетке, например, ее содержание составляет менее 1% по массе при определении анализом Карла Фишера.

Значения 2Θ на профилях рентгеновской порошковой дифракции для кристаллических форм, описанных в данном документе, могут незначительно варьироваться при записи на разных приборах, а также зависят от вариативности при получении образца и колебания состава между партиями вследствие таких факторов как колебание температуры, смещение образца и наличие или отсутствие внутреннего стандарта. Таким образом, если не указано иное, профили РПД/отнесение сигналов, представленное в данном документе, не следует толковать как абсолютные, и они могут варьироваться на $\pm 0,2^\circ$. В данной области техники известно, что такая вариабельность учитывает вышеуказанные факторы, не препятствуя бесспорной идентификации кристаллической формы. Если не указано иное, значения 2Θ , представленные в данном документе, получены с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha 1$. Температурные значения, например, для пиков ДСК, в данном документе могут незначительно варьироваться при записи на разных приборах, а также зависят от вариативности при получении образца, колебания состава между партиями и факторов окружающей среды. Таким образом, если не указано иное, температурные значения, указанные в данном документе, не следует толковать как абсолютные, и они могут варьироваться на $\pm 5^\circ$ или на $\pm 2^\circ$.

"По существу такой же профиль РПД" или "профиль рентгеновской порошковой дифракции, по существу аналогичный" определенному изображению, означает, что для целей сравнения присутствует по меньшей мере 90% представленных пиков. Кроме того, следует понимать, что для целей сравнения допустима небольшая вариабельность интенсивностей пиков относительно указанных значений, такая как $\pm 0,2^\circ$.

Количество одной кристаллической формы относительно другой кристаллической формы в образце можно оценить посредством получения серии смесей из двух кристаллических форм с известными массовыми соотношениями и записи РПД спектра для каждой из них. Например, относительное количество

кристаллической формы 1 и формы 2 в образце можно оценить посредством выбора одного или более характеристических пиков кристаллической формы 1 и формы 2, представленных на фиг. 1 и 3, соответственно, и корреляции их относительных интенсивностей в РПД образца по их относительным интенсивностям в РПД смеси.

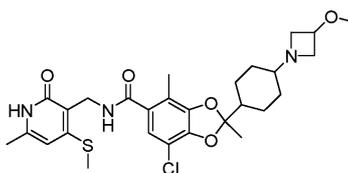
В данном контексте термины "субъект" и "пациент" могут быть использованы взаимозаменяемо, и они означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, например, домашних животных (например, собак, кошек и т.п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и т.п.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и т.п.). Обычно субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или среде, которые не оказывают неблагоприятного влияния на фармакологическую активность соединения, с которым они составлены в композицию, и которые также являются безопасными для применения человеком. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или среды, которые можно использовать в композициях по данному описанию, включают, но не ограничиваясь, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, стеарат магния, лецитин, белки сыворотки, такие как альбумин сыворотки человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, фосфат дикальция, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, поливинилпирролидон-винилацетат, вещества на основе целлюлозы (например, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы), крахмал, моногидрат лактозы, маннит, лаурилсульфат натрия и кроскармеллозу натрия, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, полиметакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин. Термины "лечит", "лечить" и "лечение" относятся к реверсированию, облегчению, снижению вероятности развития или к замедлению прогрессирования заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации лечение можно осуществлять после развития одного или более симптомов, т.е. терапевтическое лечение. В других вариантах реализации лечение можно осуществлять в отсутствие симптомов. Например, лечение можно осуществлять в отношении предрасположенного индивидуума до возникновения симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности), т.е. профилактическое лечение. Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их рецидива.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" включает такое количество соединения, описанного в данном документе, которое вызывает биологический или медицинский ответ у субъекта, например, дозу от 0,001 до 100 мг соединения 1 на кг массы тела в сутки.

Иллюстративные формы

В первом аспекте в данном документе предложена кристаллическая форма 1 соединения, имеющего структурную формулу



Во втором аспекте кристаллическая форма 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$. Альтернативно, в составе второго аспекта, кристаллическая форма 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта, кристаллическая форма 1 характеризуется по меньшей мере пятью пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта, кристаллическая форма 1 характеризуется по меньшей мере шестью пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта, кристаллическая форма 1 характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта, кристаллическая форма 1 характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ и $23,8^\circ$. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта кристаллическая форма 1 характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,8^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$,

13,3°, 14,9°, 15,3°, 16,1°, 17,4°, 20,2°, 20,8°, 21,3°, 22,2°, 22,5° и 23,8°. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта, кристаллическая форма 1 характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2 Θ , выбранных из 14,9°, 20,2° и 20,8°. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта, кристаллическая форма 1 характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2 Θ , выбранных из 10,0°, 14,9°, 20,2° и 20,8°. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта кристаллическая форма 1 характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2 Θ , выбранных из 10,0°, 14,9°, 20,2°, 20,8° и 22,2°. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта кристаллическая форма 1 характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2 Θ , выбранных из 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8° и 22,2°. В качестве другой альтернативы, в составе второго аспекта кристаллическая форма 1 характеризуется по существу таким профилем РПД (рентгеновской порошковой дифракции), как на фиг. 1.

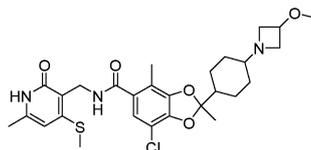
В третьем аспекте кристаллическая форма 1 характеризуется профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с резкой эндотермой при 179,5°C (температура начала) или профилем термогравиметрического анализа (ТГА) с потерей массы 1,0% между 36 и 179°C, или обоими профилями, причем кристаллическая форма 1 также может содержать пики РПД при углах 2 Θ , выбранных из любых значений, описанных во втором аспекте. В других аспектах кристаллическая форма 1 характеризуется по существу таким профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как на фиг. 2, причем кристаллическая форма 1 также может содержать пики РПД при углах 2 Θ , выбранных из любых значений, описанных во втором аспекте.

В четвертом аспекте кристаллическая форма 1 является безводной, причем кристаллическая форма 1 также может содержать пики РПД при углах 2 Θ , выбранных из любых значений, описанных во втором аспекте, и/или значения или профили ТГА или ДСК, указанные в третьем аспекте.

В пятом аспекте кристаллическая форма 1, описанная в данном документе (например, в первом, втором, третьем или четвертом аспектах) является по меньшей мере на 60% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 70% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 80% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 90% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 95% отдельной кристаллической формой или по меньшей мере на 99% отдельной кристаллической формой по массе.

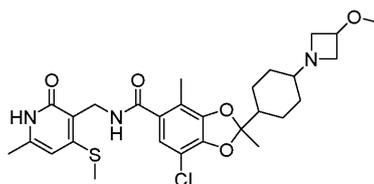
В шестом аспекте кристаллическая форма 1, описанная в данном документе (например, в первом, втором, третьем, четвертом или пятом аспектах) имеет химическую чистоту по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% по массе.

В седьмом аспекте предложена кристаллическая форма 2 соединения, имеющего структурную формулу



В восьмом аспекте кристаллическая форма 2 характеризуется по существу таким профилем РПД (рентгеновской порошковой дифракции), как на фиг. 3. В девятом аспекте кристаллическая форма 2 характеризуется профилем термогравиметрического анализа (ТГА) с потерей массы 3,48% между 46 и 114°C, а также с потерей массы 0,97% между 114 и 156°C, или профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с двумя эндотермами при 34,2 и 122,6°C (температуры начала), или обоими профилями, причем кристаллическая форма 2 также может иметь пики РПД при по существу таких углах 2 Θ , как на фиг. 3. Альтернативно, в составе девятого аспекта, кристаллическая форма 2 характеризуется по существу таким профилем термогравиметрического анализа (ТГА) или дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как на фиг. 4, причем кристаллическая форма 2 также может содержать пики РПД при по существу таких углах 2 Θ , как на фиг. 3. В десятом аспекте кристаллическая форма 2, описанная в данном документе (например, в седьмом, восьмом или девятом аспектах) является по меньшей мере на 60% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 70% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 80% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 90% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 95% отдельной кристаллической формой или по меньшей мере на 99% отдельной кристаллической формой по массе.

В одиннадцатом аспекте кристаллическая форма 2, описанная в данном документе (например, в седьмом, восьмом, девятом или десятом аспектах) имеет химическую чистоту по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% по массе. В двенадцатом аспекте предложена кристаллическая форма 3 соединения, имеющего структурную формулу

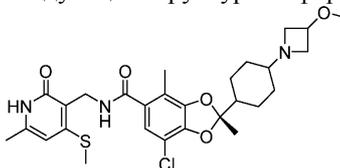


В тринадцатом аспекте кристаллическая форма 3 характеризуется по существу таким профилем РПД (рентгеновской порошковой дифракции), как на фиг. 5. В четырнадцатом аспекте кристаллическая форма 3 характеризуется профилем термогравиметрического анализа (ТГА) с потерей массы 5,93% между 43 и 143°C или профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с двумя эндотермами при 34,5 и 107,0°C (температуры начала) и одной экзотермой при 249,0°C (температура начала), или обоими профилями, причем кристаллическая форма 3 также может содержать профили РПД при по существу таких углах 2 θ , как на фиг. 5. Альтернативно, в составе четырнадцатого аспекта, кристаллическая форма 3 характеризуется по существу таким профилем термогравиметрического анализа (ТГА) или дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как на фиг. 6, причем кристаллическая форма 3 также может содержать профили РПД при по существу таких углах 2 θ , как на фиг. 5.

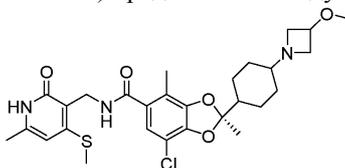
В пятнадцатом аспекте кристаллическая форма 3, описанная в данном документе (например, в двенадцатом, тринадцатом или четырнадцатом аспектах) является по меньшей мере на 60% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 70% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 80% отдельной кристаллической формой, по меньшей мере на 90% отдельной кристаллической формой или по меньшей мере на 95% отдельной кристаллической формой или по меньшей мере на 99% отдельной кристаллической формой по массе.

В шестнадцатом аспекте кристаллическая форма 3, описанная в данном документе (например, в двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом аспектах), имеет химическую чистоту по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% по массе.

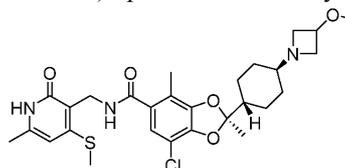
В семнадцатом аспекте кристаллическая форма 1, описанная в данном документе (например, в первом, втором, третьем, четвертом или пятом аспектах), кристаллическая форма 2, описанная в данном документе (например, в седьмом, восьмом, девятом, десятом или одиннадцатом аспектах), или кристаллическая форма 3 (например, описанная в двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом аспектах) представлена следующей структурной формулой:



Альтернативно, в составе семнадцатого аспекта, кристаллическая форма 1, описанная в данном документе (например, в первом, втором, третьем, четвертом или пятом аспектах), кристаллическая форма 2, описанная в данном документе (например, в седьмом, восьмом, девятом, десятом или одиннадцатом аспектах), или кристаллическая форма 3 (например, описанная в двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом аспектах) представлена следующей структурной формулой:



Альтернативно, в составе семнадцатого аспекта, кристаллическая форма 1, описанная в данном документе (например, в первом, втором, третьем, четвертом или пятом аспектах), кристаллическая форма 2, описанная в данном документе (например, в седьмом, восьмом, девятом, десятом или одиннадцатом аспектах), или кристаллическая форма 3 (например, описанная в двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом аспектах) представлена следующей структурной формулой:



имеющей химическое название (2R)-7-хлор-2-(транс-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид.

Применение, составление лекарственных форм и введение

Кристаллические формы, описанные в данном документе, и их композиции пригодны для лечения заболеваний или расстройств, восприимчивых к ингибированию EZH2. Такие заболевания и расстройства включают те, которые связаны с клеточной пролиферацией. В некоторых вариантах реализации кристаллические формы и их композиции, описанные в данном документе, пригодны для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с нарушенной регуляцией клеточного цикла или репарацией ДНК. В некоторых вариантах реализации кристаллические формы и их композиции, описанные в данном документе, пригодны для лечения рака. Иллюстративные типы рака включают, например, рак надпочечников, ацинозно-клеточную карциному, невриному слухового нерва, акральную лентигозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, аденосквамозную карциному, неоплазму жировой ткани, карциному коры надпочечников, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых, агрессивный лейкоз НК-клеток, лимфому, связанную со СПИДом, альвеолярную рабдомиосаркому, альвеолярную саркому мягких частей, амелобластную фиброму, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, астроцитому, атипичную тератоидную рабдоидную опухоль, В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфому В-клеток, базально-клеточную карциному, рака желчных путей, рак мочевого пузыря, blastому, рак костей, опухоль Бреннера, опухоль Брауна, лимфому Беркитта, рак молочной железы, рак мозга, карциному, карциному *in situ*, карциносаркому, опухоль хрящей, цементому, миелоидную саркому, хондрому, хордому, хориокарциному, папиллома сосудистого сплетения, светлоклеточную саркому почек, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, рак шейки матки, колоректальный рак, болезнь Дегоса, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную В-крупноклеточную лимфому, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, дисгерминому, эмбриональную карциному, опухоль эндокринных желез, опухоль эндодермального синуса, Т-клеточную лимфому, связанную с энтеропатией, рак пищевода, включенного плода, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, ганглионейрому, желудочно-кишечный рак, опухоль половых клеток, гестационную хориокарциному, гигантоклеточную фибробластому, гигантоклеточную опухоль костей, глиальную опухоль, молтиформную глиобластому, глиому, глиоматоз мозга, глюкагоному, гонадобластому, гранулесоклеточную опухоль, гинандробластому, рак желчного пузыря, рак желудка, лейкоз ворсистых клеток, гемангиобластому, рак головы и шеи, гемангиоперицитому, гематологические злокачественные опухоли, гепатобластому, Т-клеточную лимфому печени и селезенки, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, инвазивную дольковую карциному, рак кишечника, рак почек, рак гортани, злокачественное лентиго, злокачественную срединную карциному лица, лейкоз, опухоль клеток Лейдига, липосаркому, рак легких, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфому, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, MALT-лимфому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, злокачественную тритон-опухоль, лимфому мантийных клеток, В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лейкоз мастоцитов, медиастиальную эмбрионально-клеточную опухоль, медуллярную карциному молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, меланому, менингиому, рак клеток Меркеля, мезотелиому, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мюллеровую опухоль, муцинозную опухоль, множественную миелому, неоплазму мышечной ткани, грибовидный микоз, миксоидную липосаркому, миксому, миксосаркому, рак носоглотки, невриному, нейробластому, нейрофиброму, невриному, нодулярную меланому, рак глаз, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки оптического нерва, опухоль оптического нерва, рак ротовой полости, остеосаркому, рак яичников, опухоль Панкоста, папиллярный рак щитовидной железы, парагангиому, пинеалобластому, пинеоцитому, питуцитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитому, полиэмбриому, предшественник Т-лимфобластной лимфомы, первичную лимфому центральной нервной системц, первичную выпотную лимфому, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, псевдомиксому брюшины, почечно-клеточную карциному, медуллярную карциному почек, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, рак прямой кишки, саркому, шванноматоз, семиному, опухоль из клеток Сертоли, опухоль стромы полового тяжа яичников, перстневидно-клеточную карциному, мелкокруглоклеточную опухоль из синих клеток, мелкоклеточную карциному, саркому мягких тканей, соматостатиному, рак трубочистов, рак спинного мозга, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, синовиальную саркому, болезнь Сезари, мелкоклеточный рак кишечника, плоскоклеточный рак, рак желудка, Т-клеточную лимфому, тестикулярный рак, текому, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак, рак горла, рак мочевого протока, мочеполовой рак, уротелиальную карциному, увеальную меланому, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, светлоклеточную карциному яичников, рак матки, бородавчатую карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, рак влагалища, макроглобули-

немию Вальденстрема, опухоль Уортина и опухоль Вильмса.

В одном аспекте рак, который можно лечить кристаллическими формами и их композициями, описанными в данном документе, выбран из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, почечно-клеточной карциномы, мультиформной глиобластомы, рака мочевого пузыря, меланомы, бронхиального рака, лимфомы, рака печени, множественной миеломы, лимфомы, рака яичника, NSCL, рака поджелудочной железы, злокачественной рабдоидной опухоли, синовиальной саркомы и глиомы.

В другом аспекте данного описания предложено применение одной или более кристаллических форм, описанных в данном документе, для производства лекарственного средства для применения для лечения расстройства или заболевания, указанного в данном документе. Другой объект данного описания представляет собой одну или более кристаллических форм или композиций, описанных в данном документе, для применения для лечения расстройства или заболевания, указанного в данном документе.

Также предложены фармацевтические композиции, содержащие одну или более описанных кристаллических форм и фармацевтически приемлемый носитель.

Композиции, описанные в данном документе, могут быть введены перорально, парентерально, посредством ингаляции спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный", используемый в данном документе, включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, интрасиновиальный, интрастернальный, интраклеточный, внутривенный, внутритканевый и внутричерепной способ введения инъекций или инфузий.

Количество предложенной кристаллической формы, которое можно комбинировать с материалами носителя с получением композиции в единичной лекарственной форме, варьируется в зависимости от пациента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Предложенные композиции могут быть составлены так, что пациент, принимающему указанные композиции, может быть введена доза от 0,001 до 100 мг ингибитора на кг массы тела в сутки.

Также следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для конкретного пациента зависят от различных факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество предложенной кристаллической формы в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

Примеры

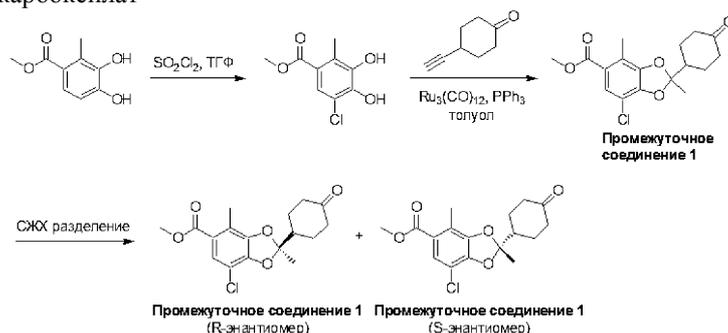
Как показано в следующих примерах, кристаллические формы получали в соответствии со следующими общими способами.

Получение аморфного соединения 1

Аморфную форму соединения 1 получали в виде одного энантиомера, одного геометрического изомера с применением следующего способа, описанного ниже.

Профиль РПД аморфного продукта, полученного в данном способе, представлен на фиг. 7.

Промежуточное соединение 1: метил-7-хлор-2,4-диметил-2-(4-оксоциклогексил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилат



Стадия 1: Синтез метил-5-хлор-3,4-дигидрокси-2-метилбензоата

К раствору метил-3,4-дигидрокси-2-метилбензоата (5,11 г, 27,9 ммоль) в тетрагидрофуране (199 мл) при -20°C по каплям добавляли сульфурилхлорид (2,45 мл, 30,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 3 ч, затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл). Требуемый продукт экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент от 0 до 60% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (4,117 г, выход 68%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 217,0; найдено 217,1 (профиль изотопа Cl).

Стадия 2: Синтез метил-7-хлор-2,4-диметил-2-(4-оксоциклогексил)-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата

Смесь метил-5-хлор-3,4-дигидрокси-2-метилбензоата (1,2 г, 5,53 ммоль), додекакарбонилтрирутения (176 мг, 276 мкмоль) и трифенилфосфина (145 мг, 553 мкмоль) дегазировали под вакуумом и продували азотом (3 цикла). Добавляли толуол (8,1 мл) и нагревали реакционную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор 4-этинилциклогексан-1-она (1,34 г, 11,0 ммоль) в толуоле (17 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 23 ч при кипении с обратным холодильником. Наконец, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент от 0 до 60% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,327 г, выход 70%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[M+Na]^+$ m/z: расч. 361,1; найдено 361,1 (профиль изотопа Cl).

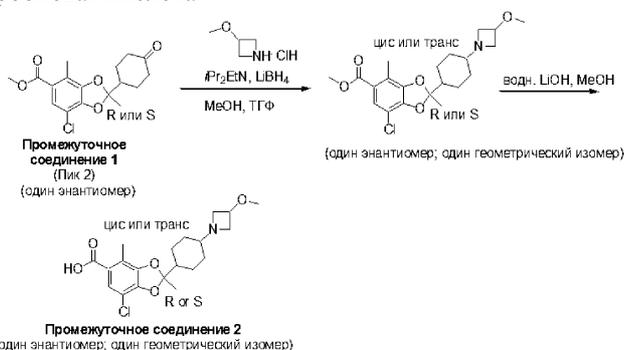
Стадия 3: Разделение метил-(R)-7-хлор-2,4-диметил-2-(4-оксоциклогексил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата и метил-(S)-7-хлор-2,4-диметил-2-(4-оксоциклогексил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата

Рацемическую смесь метил-7-хлор-2,4-диметил-2-(4-оксоциклогексил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата (4,4 г, 13 ммоль) разделяли с помощью препаративной СЖХ [колонка: ChiralPak AY производства компании Daicel Chemical Industries (250 мм × 50 мм внутр. диам., 10 мкм). Подвижная фаза А: CO₂ / подвижная фаза В: 0,1% NH₄OH в метаноле. Изократическое элюирование (85% подвижной фазы А и 15% подвижной фазы В). Скорость потока: 80 мл/мин. Температура колонки: 40°C]. Промежуточное соединение 1 (пик 1) (нежелательный энантиомер/дистомер): Время удерживания = 6,2 мин. Извлечение = 1,4 г, 4,05 ммоль, выход 31%, э.и. 90%, чистота 98% (желтое твердое вещество).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,48 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,44-2,36 (м, 2H), 2,35-2,25 (м, 6H), 2,19 (тдд, J=2,8, 5,6, 13,1 Гц, 2H), 1,70-1,57 (м, 5H). Промежуточное соединение 1 (пик 2) (желательный энантиомер/эутомер): Время удерживания = 7,0 мин. Извлечение = 1,1 г, 3,08 ммоль, выход 23,75%, э.и. 99%, чистота 95% (желтое твердое вещество).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,49 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,44-2,36 (м, 2H), 2,36-2,25 (м, 6H), 2,20 (тдд, J=2,8, 5,6, 13,1 Гц, 2H), 1,72-1,59 (м, 5H). Аналитический метод СЖХ: [колонка: ChiralPak AY-3 (150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм). Подвижная фаза А: CO₂ / подвижная фаза В: 0,05% Et₂NH в iPrOH. Градиент: от 5 до 40% подвижной фазы В (за 5,5 мин). Скорость потока: 2,5 мл/мин. Температура колонки: 40°C]. Промежуточное соединение 1 (пик 1 - нежелательный энантиомер/дистомер): Время удерживания = 2,853 мин. Промежуточное соединение 1 (пик 2 - желательный энантиомер/эутомер): Время удерживания = 2,979 мин.

Промежуточное соединение 2: 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота



Стадия 1: Синтез метил-7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата

Раствор гидрохлоридной соли 3-метоксиазетидина (8 г, 64,75 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (12 мл, 68,9 ммоль) в метаноле (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли другой раствор метил-7-хлор-2,4-диметил-2-(4-оксоциклогексил)-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 1 - пик 2) (4,1 г, 12,10 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до -70°C. Добавляли боргидрид лития (500 мг, 22,96 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при -70°C в течение 30 мин [или до полного расходования исходного материала, по данным ТСХ, этилацетат/метанол 5:1]. Затем объединяли две реакционные смеси и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (120 мл) при 0°C, и экстрагировали требуемый продукт дихлорметаном (200 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент от 0 до 14% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (8,05 г, выход 67%, чистота 83%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. Образец (50 мг) дополнительно очищали препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат:метанол 15:1). ЖХМС $[M+H]^+$ m/z: расч. 410,2; найдено 410,1.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,39 (с, 1H), 3,95-3,91 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,59-3,51 (м, 2H), 3,16

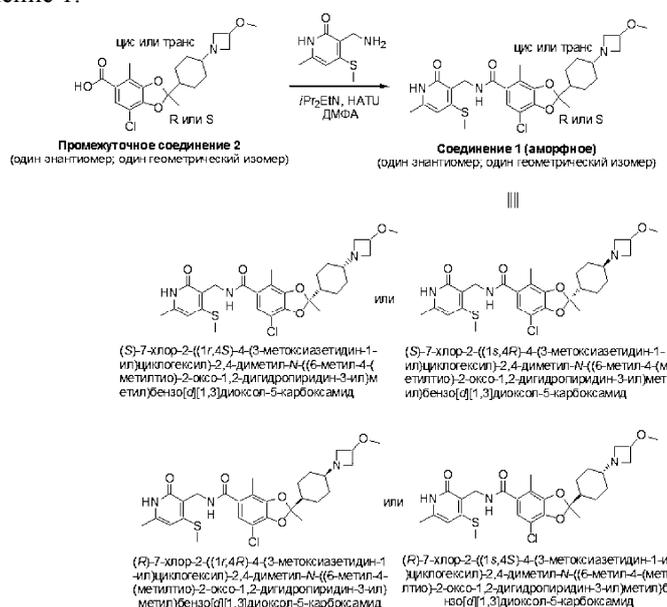
(с, 3H), 2,97 (шдд, J=6,4, 8,0 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,91-1,73 (м, 5H), 1,54 (с, 3H), 1,22-1,12 (м, 2H), 0,98-0,86 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез 7-хлор-2-(4-(3-метоксиэтизидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

К раствору метил-7-хлор-2-(4-(3-метоксиэтизидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата (4 г, 9,75 ммоль) в метаноле (48 мл) добавляли раствор гидрата гидроксида лития (4,03 г, 96,06 ммоль) в воде (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, затем объединяли две партии и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (500 мл) и доводили pH до 6 с помощью насыщенного водного раствора лимонной кислоты при 0°C. Требуемый продукт экстрагировали 3:1 смесью дихлорметана и изопропанола (300 мл × 5). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г, неочищенное) в виде почти белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H]⁺ m/z: расч. 396,2; найдено 396,1.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,07 (с, 1H), 4,05-4,10 (м, 2H), 3,76-3,88 (м, 1H), 3,67 (шдд, J=10, 3,6 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,71-2,81 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,91-1,99 (м, 4H), 1,75-1,85 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,18-1,28 (м, 2H), 1,06-1,14 (м, 2H).

Аморфное соединение 1.



К раствору 7-хлор-2-(4-(3-метоксиэтизидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 2, один энантиомер и геометрический изомер) (5 г, 12,63 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (5,7 г, 14,99 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (11 мл, 63,15 ммоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 30 мин, затем добавляли гидрохлоридную соль 3-(аминометил)-6-метил-4-(метилтио)пиридин-2(1H)-она (промежуточное соединение 1) (4,2 г, 19,03 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 1,5 ч, затем фильтровали. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini C18 (250 мм × 50 мм, 10 мкм). Подвижная фаза А: вода (0,04% гидроксида аммония об./об. и 10 мМ бикарбоната аммония) / подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент (от 75 до 44% подвижной фазы А / от 25 до 56% подвижной фазы В за 23 мин). Температура колонки: 30°C] с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г, выход 60%, чистота 96%), в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]⁺ m/z: расч. 562,2; найдено 562,2.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 6,91 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,01 (квин, J=6 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=8,8, 6,4 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,92-3,02 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,01-2,11 (м, 1H), 1,79-2,00 (м, 5H), 1,62 (с, 3H), 1,19-1,34 (м, 2H), 0,91-1,08 (м, 2H). Профиль РПД аморфного продукта, полученного в данном способе, представлен на фиг. 7.

Список сокращений

Сокращение	Значение
% мас./мас.	Массовый процент
¹ H-ЯМР	Протонный ядерный магнитный резонанс
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ДСП	Динамическая сорбция паров
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ГСП	Гравиметрическая сорбция паров
H ₂ O	вода
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HCl	Хлористоводородная кислота
ИХ	Ионная хроматография
IPA	пропан-2-ол
KF	Карл Фишер
MAS	Вращение под магическим углом
МДСК	Модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия
МЭК	метилэтилкетон
MeOH	метанол
Н/П	Не применимо
PLM	Микроскопия в поляризованном свете
ОВ	Относительная влажность
комн. т-ра	Комнатная температура
МК-РД	Рентгеновская дифракция монокристалла
СЭМ	Сканирующий электронный микроскоп
ТФК	трифторуксусная кислота
Tg	Температура стеклования
ТГФ	Термогравиметрический анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолет
ПТ-РПД	Рентгеновская порошковая дифракция при переменной температуре
РПД	Рентгеновская порошковая дифракция

1. Подробная информация о приборах и методах

Рентгеновская порошковая дифракция (РПД):

Дифрактограммы РПД записывали на приборе Bruker AXS C2 GADDS, Bruker AXS D8 Advance или PANalytical Empyrean, как подробно описано ниже. Bruker AXS C2 GADDS

Запись РПД на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS осуществляли с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА), автоматизированной платформы XYZ, лазерного видеомикроскопа для автоматического размещения образца и 2-мерного площадного детектора Vântec-500. Рентгеновская оптика состояла из одного многослойного зеркала Göbel, соединенного с коллиматором с точечной апертурой 0,3 мм. Расходимость пучка, т.е. эффективный размер рентгеновского пучка на образце составлял приблизительно 4 мм. Использовали режим непрерывного сканирования θ - θ с расстоянием между образцом и детектором 20 см, в результате чего получали эффективный диапазон 2θ 1,5°-32,5°. Обычно образец облучали рентгеновским пучком в течение 120 с. Программное обеспечение, использованное для сбора и анализа данных, представляло собой GADDS для Win7/XP и Diffrac Plus EVA, соответственно. Образцы, которые испытывали в условиях окружающей среды, получали в форме плоских пластинчатых образцов, используя порошок в том виде, в котором он был получен, без измельчения. Образцы получали и анализировали на предметном стекле или на стеклофритте. Образцы слегка прессовали на предметном стекле с получением плоской поверхности для анализа. Стеклокерамический фильтровальный блок использовали для выделения твердых веществ из суспензий и их анализа посредством добавления небольшого количества суспензии непосредственно на стеклофритту перед фильтрованием под слабым вакуумом. Для экс-

периментов с переменной температурой (ПТ) образцы устанавливали на нагревательный столик Anton Paar DHS 900 в условиях окружающей среды. Затем образец нагревали до соответствующей температуры со скоростью 10°C/мин и затем изотермически выдерживали в течение 1 мин, затем начинали сбор данных. Получали и анализировали образцы на кремниевой пластине, смонтированной на нагревательном столике с помощью теплопроводного компаунда. Bruker AXS D8 Advance РПД на дифрактомере Bruker D8 записывали с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА) и гониометра θ -2 θ , оснащенного Ge монохроматором. Падающий пучок пропускали через 2,0 мм щель расходимости, затем через 0,2 мм антирассеивающую щель и ножевую призму. Дифрагированный пучок проходил через 8,0 мм приемную щель с 2,5° щелями Соллера, затем на детектор Lynxeye. Программное обеспечение, использованное для сбора и анализа данных, представляло собой Diffrac Plus XRD Commander и Diffrac Plus EVA, соответственно. Образцы испытывали в условиях окружающей среды в форме плоских пластинчатых образцов, используя порошок в том виде, в котором он был получен. Образец получали на отполированной кремниевой пластине с нулевым фоном (510), слегка прессуя его на плоской поверхности или укладывая его в вырезанную полость. Образец вращали в его плоскости. PANalytical Empyrean РПД на дифрактомере PANalytical Empyrean записывали с использованием излучения Cu K α (45 кВ, 40 мА) в геометрии пропускания. Для падающего пучка использовали 0,5° щель, 4 мм экран и 0,04 рад щели Соллера с фокусирующим зеркалом. Детектор PIXcel3D, установленный для дифрагированного пучка, был оснащен приемной щелью и 0,04 рад щелями Соллера. Программное обеспечение, использованное для сбора данных, представляло собой X'Pert Data Collector с интерфейсом X'Pert Operator Interface. Данные анализировали и представляли с помощью Diffrac Plus EVA или HighScore Plus. Образцы получали и анализировали на металлической пластине или на 96-луночном планшете Millipore в режиме пропускания. Использовали рентгенопрозрачную пленку между металлическими листами на металлическом планшете с лунками и порошком (приблизительно 1-2 мг), который использовали в том виде, в котором он был получен. Планшет Millipore использовали для выделения твердых веществ из суспензий и их анализа посредством добавления небольшого количества суспензии непосредственно на планшет перед фильтрованием под слабым вакуумом.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Данные ДСК записывали на приборе TA Instruments Q2000, оснащенный 50-точечным автоматическим пробоотборником. Обычно нагревали 0,5-3 мг каждого образца в алюминиевом тигле с точечным отверстием со скоростью 10°C/мин от 25 до 300°C. Над образцом поддерживали постоянный поток сухого азота со скоростью 50 мл/мин. ДСК с модулированной температурой проводили с использованием базовой скорости нагрева 2°C/мин и параметров модулирования температуры $\pm 0,318^\circ\text{C}$ (амплитуда) каждые 60 секунд (период). В качестве управляющего программного обеспечения прибора использовали Advantage для серии Q и Thermal Advantage, и анализировали данные с помощью Universal Analysis или TRIOS.

Данные ДСК также записывали на приборе TA Instruments Discovery DSC, оснащенный 50-точечным автоматическим пробоотборником. Обычно нагревали 0,5-3 мг каждого образца в алюминиевом тигле с точечным отверстием со скоростью 10°C/мин от 25 до 300°C. Над образцом поддерживали постоянный поток сухого азота со скоростью 50 мл/мин. В качестве управляющего программного обеспечения прибора использовали TRIOS и анализировали данные с помощью TRIOS или Universal Analysis.

Термогравиметрический анализ (ТГА)

Данные ТГА записывали на приборе TA Instruments Q500 TGA, оснащенный 16-точечным автоматическим пробоотборником. Обычно загружали 5-10 мг каждого образца в предварительно взвешенный алюминиевый тигель для ДСК и нагревали со скоростью 10°C/мин от комнатной температуры до 300°C. Над образцом поддерживали постоянный поток азота со скоростью 60 мл/мин. В качестве управляющего программного обеспечения прибора использовали Advantage для серии Q и Thermal Advantage, и анализировали данные с помощью Universal Analysis или TRIOS. Данные ТГА также записывали на приборе TA Instruments Discovery TGA, оснащенный 25-точечным автоматическим пробоотборником. Обычно загружали 5-10 мг каждого образца в предварительно взвешенный алюминиевый тигель для ДСК и нагревали со скоростью 10°C/мин от комнатной температуры до 300°C. Над образцом поддерживали постоянный поток азота со скоростью 25 мл/мин. В качестве управляющего программного обеспечения прибора использовали TRIOS и анализировали данные с помощью TRIOS или Universal Analysis.

2. Общие способы кристаллизации

Способы отбора для кристаллизации описаны в способах, представленных ниже.

Созревание/выдержка суспензии

В камере для созревания: Суспензии для созревания помещали в инкубатор на шейкере с платформой (Heidolph Titramax/Incubator 1000, фиг. 2) и подвергали серии циклов нагревания-охлаждения от комнатной температуры до приблизительно 50°C. Это обеспечивали включением или выключением нагревания каждые 4 ч. Встряхивание продолжали на протяжении всего времени.

В реакторе Polar Bear: Суспензии перемешивали (500 об./мин) в реакторе Polar Bear (дизайн реакто-

ра компании Cambridge) в течение различного времени при 50°C.

Затем образцы охлаждали до 25°C со скоростью 0,1°C/мин и перемешивали еще 4 ч. После этого образцы снова нагревали до 50°C со скоростью 0,1°C/мин. Затем повторяли цикл.

Кристаллизация при охлаждении

Охлаждали растворы до 5°C со скоростью 0,1°C/мин в реакторе Polar Bear и перемешивали при указанной температуре в течение различного времени. Все твердые вещества отфильтровывали и сушили с отсосом в течение 10 мин и первоначально анализировали с помощью РПД. Растворы дополнительно охлаждали до -20°C в течение 16 ч и затем проводили обработку возможно образовавшихся новых твердых веществ, как описано выше. Оставшиеся растворы выпаривали (см. ниже способ 3).

Контролируемое выпаривание

Растворы, помещенные во флаконы, выпаривали в условиях окружающей среды посредством снятия крышек с флаконов или посредством вставки иглы в резиновую диафрагму крышек флаконов. Образцы оставляли медленно выпариваться досуха или до появления твердого вещества в условиях окружающей среды.

Осаждение/кристаллизация посредством добавления антирастворителя В растворы по каплям добавляли антирастворитель при 50°C до появления мути. Затем образцы охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и выдерживали изотермически. При необходимости в суспензии добавляли дополнительное количество антирастворителя. Твердые вещества отфильтровывали и сушили с отсосом в течение 10 минут, и проводили первоначальный анализ остатков с помощью РПД.

3. Способы отбора

Образцы аморфной формы соединения 1 с различными примесями, один с чистотой 95,2% (30 мг), а другой с чистотой 97,6% (20 мг) суспендировали или растворяли в 10-30 об. данного растворителя при комнатной температуре. Через 5 мин уравнивания при комнатной температуре все образцы (растворы и суспензии) нагревали до 50°C в течение 10 мин и обрабатывали полученные образцы следующим образом: Суспензии оставляли созревать при температуре от 60 до 5°C в течение 72 ч (по 4 ч при каждой температуре). Растворы охлаждали до 50 до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и выдерживали при 5°C в течение 72 ч. Если твердое вещество не было получено, то растворы оставляли выпариваться при комнатной температуре. Все полученные твердые вещества анализировали с помощью РПД, а затем соответствующими технологиями. См. табл. 1-3, где представлены способы сортировки и результаты анализов.

На основании анализа РПД, сортировка полиморфных форм с использованием аморфной формы соединения 1 с чистотой 95,2% обеспечивала получение трех кристаллических форм, обозначенных в данном документе как форма 1, форма 2 и форма 3 (табл. 1 и 2). Форма 1 была преобладающей формой, которая была получена из различных систем растворителей. Форму 3 наблюдали только один раз при получении из растворителя 2-бутанола. Сортировка полиморфных форм с использованием аморфной формы соединения 1 с чистотой 97,6% обеспечивала получение формы 1 и формы 2, но не формы 3 (табл. 3). Форма 1 встречалась чаще, чем форма 2. Характеристики форм 1-3 представлены ниже.

Таблица 1. Сортировка полиморфных форм с использованием аморфной формы соединения 1 с чистотой 95.2% (30 мг)

Растворитель	10 об.	20 об.	30 об.	Наблюдение при 50 °C	Обработка	Выпаривание при комн. т-ре	РПД
н-Гептан	x	x	x	Суспензия	Созревание 60/5 °C	Н/П	Форма 1
Ацетон	✓	-		Раствор	Охлаждение при 5 °C	Н/П	Форма 1
2-Пропанол	✓	-		Раствор	Охлаждение при 5 °C	Стекловидное/смолистое вещество	Н/П
Этанол	✓	-		Раствор	Охлаждение при 5 °C	Стекловидное/смолистое вещество	Н/П
Этилацетат	x	-		Суспензия	Созревание 60/5 °C	Н/П	Форма 2
Изопропилацетат	x	✓x		Суспензия	Созревание 60/5 °C	Н/П	Форма 1
трет-Бутилметилловый эфир	x	✓x		Суспензия	Созревание 60/5 °C	Н/П	Форма 1
Метил-изобутилкетон	x	x		Суспензия	Созревание 60/5 °C	Н/П	Форма 1
Диметилсульфоксид	✓	-		Раствор	Охлаждение при 5 °C	Твердое вещество	Аморфный
Анизол	✓	-		Раствор	Охлаждение при 5 °C	Стекловидное/смолистое вещество	Н/П
Метанол	✓	-		Раствор	Охлаждение при 5 °C	Твердое вещество	Аморфный
Толуол	x	✓x	✓x	Суспензия	Созревание 60/5 °C	Н/П	Форма 2

Ключ: ✓ = прозрачный раствор; ✓x = мутный; x = суспензия; Н/П = не проводили

Таблица 2. Сортировка полиморфных форм с использованием аморфной формы соединения 1 с чистотой 95,2% (30 мг)

Растворитель	10 об.	20 об.	30 об.	Наблюдение при 50 °С	Обработка	Наблюдение после обработки (72 часа)	Выпаривание при комн. т-ре	РПД
Тetraгидрофуран	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Стекловидное/смолистое вещество	Н/П
Дихлорметан	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Стекловидное/смолистое вещество	Н/П
Ацетонитрил	✓	-	-	Суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
10% вода/EtOH	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Стекловидное/смолистое вещество	Н/П
10% вода/ПА	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Стекловидное/смолистое вещество	Н/П
10% вода/ТГФ	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Стекловидное/смолистое вещество	Н/П
МЭК	x	✓	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 2
Вода	x	x	x	Смолистая суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
2-Бутанол	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 3
Изобутилацетат	x	x	✓	Тонкодисперсная суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
Циклогексан	x	x	x	Суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1 + два дополнительных пика
1,4-Диоксан	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Твердое вещество	Аморфный

Ключ: ✓ = прозрачный раствор; ✓ x = мутный; x = суспензия; Н/П = не проводили

Таблица 3. Сортировка полиморфных форм с использованием аморфной формы соединения 1 с чистотой 97,6% (20 мг)

Растворитель	10 об.	20 об.	30 об.	Наблюдение при 50 °С	Обработка	Наблюдение после обработки (72 часа)	Выпаривание при комн. т-ре	РПД
н-Гептан	x	x	x	Суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
Ацетон	x	✓	✓	Суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
2-Пропанол	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Стекловидное/	Н/П

Этанол	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	смолистое вещество Стекловидно с/ смолистое вещество	Н/П
Этилацетат	х	х	х	Суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
Изопропилацетат	х	х	х	Суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
трет-Бутилметилловый эфир	х	х	х	Суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
МЭК	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
Толуол	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Твердое вещество	Похожа на форму 2
Тетрагидрофуран	✓	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Твердое вещество	Похожа на форму 2
Ацетонитрил	х	х	х	Суспензия	Созревание 60/5 °С	Суспензия	Н/П	Форма 1
10% вода/ПА	-	-	-	Раствор	Охлаждение при 5 °С	Раствор	Стекловидно с/ смолистое вещество	Н/П

Ключ: ✓ = прозрачный раствор; ✓х = мутный; х = суспензия; Н/П = не проводили

4. Выбор новых кристаллических форм

Для дальнейшего анализа выбирали формы 1 и 2, поскольку форма 3 показала слабокристаллическую фазу. Для формы 1 образец, полученный из ацетонитрила, имел наибольшую чистоту (97,4%) и содержал лишь следовое количество растворителя. Масштабирование экспериментов с формой 1 проводили так, как описано ниже. Для формы 2 образец, полученный из МЭК, имел наибольшую чистоту (97,2%) и содержал лишь небольшое количество остаточного МЭК. Масштабирование экспериментов с формой 1 проводили так, как описано ниже.

Масштабирование получения кристаллической формы 1 и формы 2 Эксперименты масштабирования получения формы 1 в ацетоне и формы 2 в МЭК проводили в соответствии со следующим способом. Аморфную форму соединения 1, которую получали способами, описанными в патенте США 62/659408 (1 г), взвешивали в двух сцинтилляционных пробирках объемом 20 мл и растворяли в 20 объемах (20 мл) ацетона или в 20 объемах (20 мл) МЭК при 50°С при перемешивании. Затем растворы охлаждали до 5°С со скоростью 0,1°С/мин и выдерживали при указанной температуре в течение 20 ч. Оба образца образовывали белые суспензии, которые фильтровали и сушили в воронке Бюхнера под вакуумом. Твердые вещества оставляли сушиться на воздухе в течение часа, затем описывали оба варианта, используя различные технологии (обобщение представлено в таблицах 4 и 5 и на фиг. 1-4). Для выделенных твердых веществ также рассчитывали выход.

Для масштабированного получения формы 1 с помощью РПД подтверждали, что твердый образец является кристаллической формой 1 (табл. 4 и фиг. 1). Чистота, установленная по ВЭЖХ, составила 96,6%. По ¹Н ЯМР образец соответствовал эталонному материалу, аморфной форме соединения 1 с небольшим содержанием остаточного ацетона (0,04 экв.), оставшегося в образце. Термический анализ показал небольшую потерю массы 1,0% мас./мас. (что соответствует 0,32 экв. воды), что согласуется с данными анализа КФ. Анализ ДСК показал резкую эндотерму при 179,5°С (начало) (фиг. 2). Анализ ГСП показал, что материал является слабо гигроскопичным с поглощением 1,7% мас./мас. воды в диапазоне ОВ от 0 до 90%. Образец сохранялся в форме 1 после анализа ГСП или хранения в течение 5 дней в условиях повышенной ОВ. Морфология формы 1, установленная с помощью РЛМ и СЭМ, представляла собой агломераты небольших кристаллических частиц. Указанные агломераты могут варьироваться по размеру и форме (от 20 до 650 мкм), а кристаллические частицы являются мелкими и имеют неправильную форму (до 20 мкм). В целом, установлено, что форма 1 является безводной (См. также табл. 5, где представлено обобщение свойств формы 1).

Для масштабированного получения формы 2 с помощью РПД подтверждали, что твердый образец является кристаллической формой 2 (фиг. 3). Однако дальнейшее получение характеристик позволило предположить, что форма 2 является менее стабильной кристаллической формой, чем форма 1. Например, в отличие от формы 1, сохраняющей исходную кристаллическую форму, анализ РПД показал, что форма 2 становится аморфной после анализа ГСП или хранения в течение 5 дней в условиях повышенной ОВ. В отличие от формы 1, демонстрирующей резкую эндотерму (фиг. 2), форма 2 демонстрировала два эндотермических события в анализе ДСК (фиг. 4). Форма 2 также демонстрировала более высокую общую потерю массы, чем форма 1, в анализе ТГА. Форма 1 встречалась чаще, чем форма 2, во время сортировки полиморфных форм и в конкурентных экспериментах в суспензии, что дополнительно под-

тверждает, что форма 1 является более стабильной, чем форма 2.

Таблица 7. РПД кристаллической формы 1

Угол 2-тета, °	Интенсивность, %
10,0	61,1
10,2	37,5
11,0	21,9
11,4	23,9
11,8	20,4
12,3	24,7
12,7	27,6
13,3	52,8
14,9	85,3
15,3	24,8
16,1	22,5
17,4	18,5
20,2	100,0
20,8	63,9
21,3	43,1
22,2	52,9
22,5	49,2
23,8	28,4

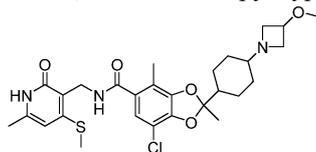
Таблица 8. Характеристика кристаллической формы 1

Анализ	Масштабированное получение формы 1
РПД	Кристаллическая форма 1 (свободное основание)
¹ H-ЯМР	Соответствует эталонному материалу. 0,04 экв. остаточного ацетона
ВЭЖХ	96,6 %
ТГФ	Потеря массы 1,0% от 36 до 179 °С (соответствует 0,32 экв. воды)
ДСК	Эндотерма при 179,5 °С (начало, 61 Дж/г)
КФ	1,0% мас./мас. (0,32 экв. воды).
ГСП	Поглощение ~1,7% мас./мас. воды в диапазоне ОВ от 0 до 90%. Нет гистерезиса. РПД после ГСП показала, что материал сохранил профиль 1.
Выход	54,1% (часть материала прошла через фильтр. Фактический выход должен быть существенно выше).
Статическая стабильность при 40 °С/ОВ 75% (5 дней)	РПД: Небольшое снижение кристалличности, сохранение профиля 1, ВЭЖХ: 96,5 %.
Статическая стабильность при 25 °С/ОВ 97% (5 дней)	РПД: Небольшое снижение кристалличности, сохранение профиля 1, ВЭЖХ: 96,8 %.
PLM	Агломераты небольших кристаллических частиц. Агломераты существенно варьируются по размеру и форме от 20 мкм до 650 мкм в длину. Кристаллические частицы длиной до 20 мкм неправильной формы.
СЭМ	Агломераты различного размера, состоящие из мелких кристаллических частиц неправильной формы.

Несмотря на то, что описаны многие варианты реализации данного изобретения, очевидно, что приведенные базовые примеры могут быть изменены с обеспечением других вариантов реализации, в которых использованы соединения и способы по данному описанию. Таким образом, следует понимать, что объем данного изобретения следует определять прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые представлены в качестве примера. Полное содержание всех ссылок (включая литературные ссылки, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и патентные заявки, находящиеся на рассмотрении), цитируемых в данной заявке, в явном виде включено в данный документ посредством ссылки. При отсутствии иного определения все технические и научные термины, использованные в данном документе, соответствуют обычному значению, известному специалистам в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма 1 соединения, имеющего структурную формулу



2. Кристаллическая форма 1 по п.1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере тремя пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$.

3. Кристаллическая форма 1 по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$.

4. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере пятью пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$.

5. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере шестью пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$.

6. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$.

7. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ и $23,8^\circ$.

8. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,8^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $16,1^\circ$, $17,4^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ и $23,8^\circ$.

9. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется по существу таким профилем РПД, как на фиг. 1.

10. Кристаллическая форма 1 по п.1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ и $20,8^\circ$.

11. Кристаллическая форма 1 по п.1 или 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ и $20,8^\circ$.

12. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1, 10 или 11, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ и $22,2^\circ$.

13. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1, 10-12, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ и $22,2^\circ$.

14. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-13, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма является безводной.

15. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-14, отличающаяся тем, что кристаллическая форма 1 представляет собой одну кристаллическую форму по меньшей мере на 90% по массе.

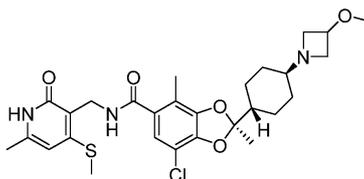
16. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-15, отличающаяся тем, что кристаллическая форма 1 представляет собой одну кристаллическую форму по меньшей мере на 95% по массе.

17. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-16, отличающаяся тем, что указанное соединение имеет химическую чистоту по меньшей мере 90% по массе.

18. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-17, отличающаяся тем, что указанное соединение имеет химическую чистоту по меньшей мере 95% по массе.

19. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-18, отличающаяся тем, что указанное соединение имеет химическую чистоту по меньшей мере 99% по массе.

20. Кристаллическая форма 1 по любому из пп.1-19, отличающаяся тем, что указанное соединение имеет структурную формулу

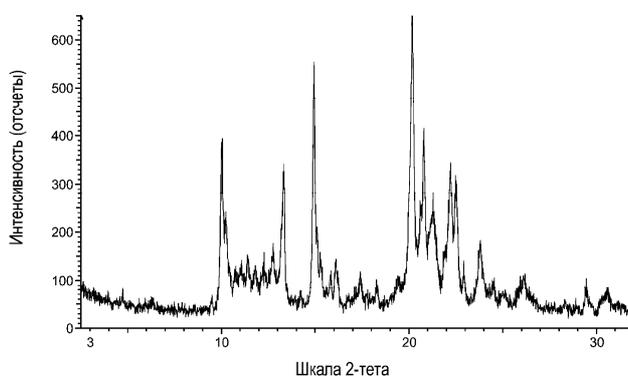


21. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.1-20 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

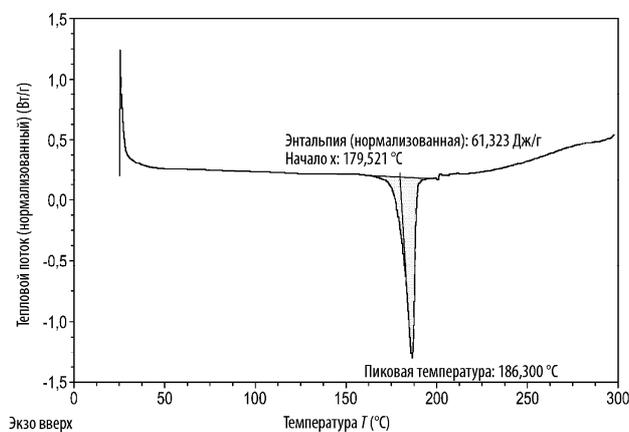
22. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с клеточной пролиферацией, у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту кристаллической формы по любому из пп.1-20 или композиции по п.21.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой рак.

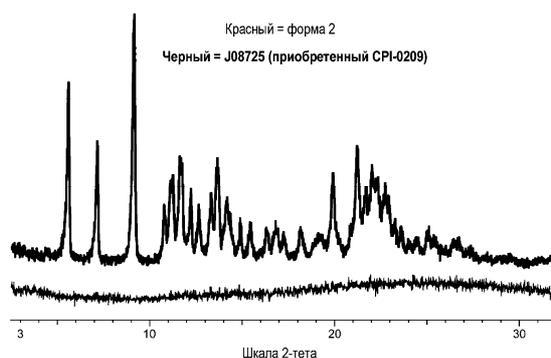
24. Способ по п.23, отличающийся тем, что рак выбран из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, почечно-клеточной карциномы, мультиформной глиобластомы, рака мочевого пузыря, меланомы, бронхиального рака, лимфомы, рака печени, множественной миеломы, лимфомы, рака яичника, NSCL, рака поджелудочной железы, злокачественной рабдоидной опухоли, синовиальной саркомы, глиомы.



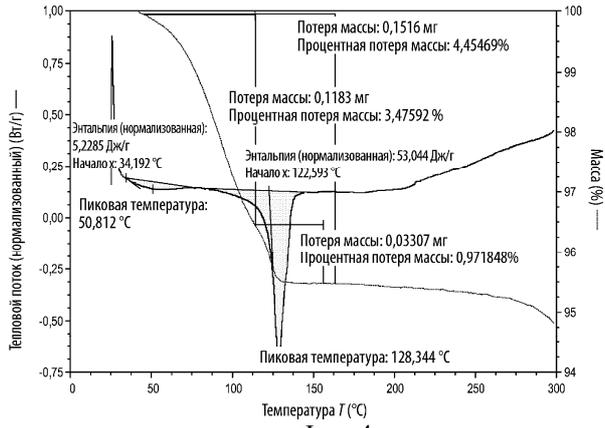
Фиг. 1



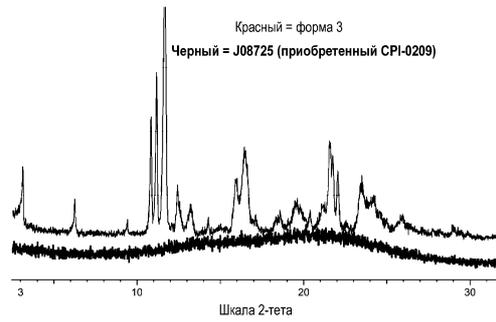
Фиг. 2



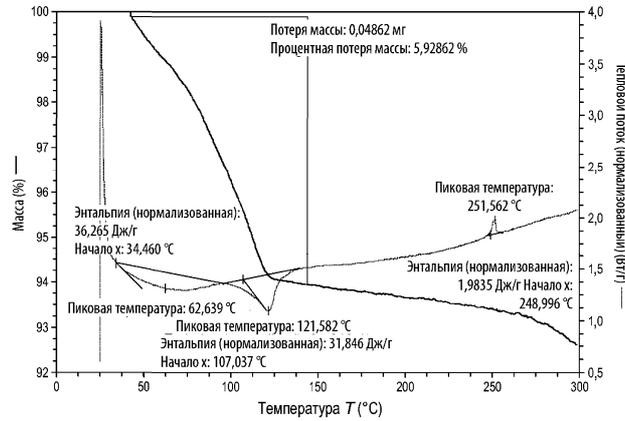
Фиг. 3



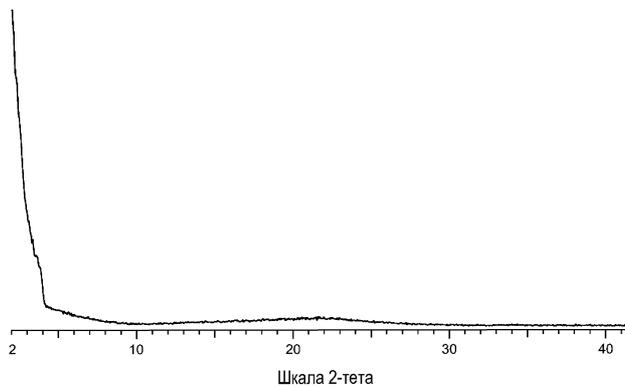
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

