

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044678**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.09.22

(21) Номер заявки
202091691

(22) Дата подачи заявки
2016.12.16

(51) Int. Cl. **C07D 239/84** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФНОЙ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ
ДИГИДРОХЛОРИДА (R)-6-(2-ФТОРФЕНИЛ)-N-(3-(2-(2-
МЕТОКСИЭТИЛАМИНО)ЭТИЛ)ФЕНИЛ)-5,6-ДИГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-2-
АМИНА**

(31) 62/268,747

(32) 2015.12.17

(33) US

(43) 2021.01.29

(62) 201891430; 2016.12.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРКБЮЛ, ИНК. (US)

(56) WO-A1-2010078421
CAIRA Mino R.: Crystalline Polymorphism
of Organic Compounds. Design of Organic Solids,
pp. 163-208, DOI:10.1007/3-540-69178-2_5, с.164,
Section 3.1 "Review of Preparative Methods"
WO-A1-1998028281
US-A-6133257

(72) Изобретатель:
Бэйтс Крейг, Рид Дэвид П. (US)

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

(57) Изобретение относится к способу получения полиморфа дигидрохлорида (R)-6-(2-фторфенил)-N-(3-(2-(2-метоксиэтиламино)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амина (соединение А), включающему: стадию а) растворение Соединения А в первом растворителе с образованием раствора; стадию b) добавление антирастворителя к раствору с образованием суспензии и стадию с) охлаждение суспензии; где первый растворитель выбирают из смеси ацетона и воды, 2-пропанола и воды и ацетонитрила и воды и где антирастворитель выбирают из ацетона, 2-пропанола и ацетонитрила, где полиморф представляет собой полиморф формы D и характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения, где приблизительно означает +/- 0.3 °2θ. Полученная полиморфная форма является стабильной.

B1

044678

044678

B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

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

Уровень техники

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

Клетки злокачественной опухоли по определению являются гетерогенными. Например, в пределах одного типа ткани или клетки сложные мутационные "механизмы" могут привести к развитию злокачественной опухоли. Таким образом, гетерогенность часто существует между клетками злокачественной опухоли, взятыми от опухолей одной и той же ткани и аналогичного типа, возникающих у разных индивидуумов. Часто наблюдаемые мутационные "механизмы", связанные с некоторыми видами злокачественной опухоли, могут различаться между одним и другим типами ткани (например, часто наблюдаемые мутационные "механизмы", приводящие к злокачественной опухоли толстой кишки, могут отличаться от часто наблюдаемых "механизмов", приводящих к лейкозам). Поэтому часто бывает трудно предсказать, будет ли конкретная злокачественная опухоль отвечать на конкретное химиотерапевтическое средство.

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

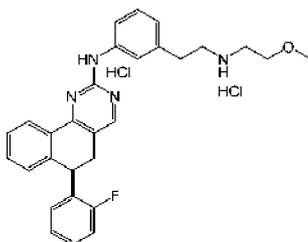
FGFR2 является членом семейства рецепторов фактора роста фибробластов, где аминокислотная последовательность является высоко консервативной между его членами и в течение развития. Члены семейства FGFR отличаются друг от друга своим родством к лиганду и распределением в тканях. Непроцессированный репрезентативный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

Изменения активности (экспрессии) гена FGFR2 связаны с некоторыми видами злокачественной опухоли. Измененная экспрессия генов может усилить несколько связанных со злокачественной опухолью событий, таких как пролиферация клеток, перенос клеток и развитие новых кровеносных сосудов, которые питают растущую опухоль. Ген FGFR2 является патологически активным (сверхэкспрессированным) при определенных типах злокачественной опухоли желудка, и эта амплификация связана с неблагоприятным прогнозом и ответом на стандартные клинические методы. Патологическая экспрессия FGFR2 также обнаружена у пациентов со злокачественной опухолью предстательной железы. Более 60% женщин со злокачественной опухолью молочной железы в Соединенных Штатах имеют по крайней мере одну мутацию в этом гене.

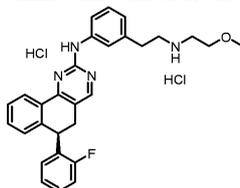
Соответственно, необходимы новые соединения и способы для модулирования FGFR2 и лечения нарушений клеточной пролиферации, включая злокачественную опухоль. Настоящая заявка удовлетворяет эти потребности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения полиморфной формы D дигидрохлорида (R)-6-(2-фторфенил)-N-(3-(2-(2-метоксиэтиламино)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амин (соединение A) следующей структуры:



Более конкретно, настоящее изобретения относится к способу получения полиморфа соединения А:



включающему:

стадию а) растворение Соединения А в первом растворителе с образованием раствора;

стадию б) добавление антирастворителя к раствору с образованием суспензии и

стадию с) охлаждение суспензии;

где первый растворитель выбирают из смеси ацетона и воды, 2-пропанола и воды и ацетонитрила и воды, и где антирастворитель выбирают из ацетона, 2-пропанола и ацетонитрила,

где полиморф представляет собой полиморф формы D и характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения, где приблизительно означает +/-0,3 °2θ.

В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг. 1, 2 или 3.

В одном из вариантов осуществления первый растворитель представляет собой ацетон и воду и антирастворитель представляет собой ацетон.

В другом варианте осуществления стадия б) включает добавление ацетона к раствору в количестве, достаточном для достижения соотношения ацетон:вода приблизительно 95:5 об/об, где приблизительно означает +/- 5%.

В другом варианте осуществления соотношение ацетон:вода на стадии а) представляет собой 85:15 об/об.

Еще в одном варианте осуществления способ дополнительно включает после стадии а) и перед стадией б), стадию а1): добавление ацетона для достижения соотношения ацетон:вода приблизительно 88,5:11,5 об/об, где приблизительно означает +/-5%.

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включает стадию d) выделение полиморфа Соединения А.

В одном из вариантов осуществления раствор, полученный на стадии а), содержит воду и на стадии б) антирастворитель добавляется для уменьшения процентного содержания воды до от приблизительно 10% до приблизительно 5% в растворе, где приблизительно означает +/- 5%.

В одном из вариантов осуществления раствор, полученный на стадии а), содержит воду и на стадии б) антирастворитель добавляется для уменьшения процентного содержания воды до приблизительно 5% в растворе, где приблизительно означает +/- 5%.

В одном из вариантов осуществления раствор, полученный на стадии а), содержит воду и после добавления антирастворителя на стадии б) процентное содержание воды в растворе составляет приблизительно или менее чем 5%, где приблизительно означает +/-5%.

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включает после стадии а) и перед стадией б): стадию а0) нагревание раствора со стадии а).

В одном из вариантов осуществления раствор нагревают до температуры приблизительно 50°C, где приблизительно означает +/- 5%.

В одном из вариантов осуществления на стадии а) Соединение А растворяют в первом растворителе при температуре по меньшей мере 50°C.

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включает добавление затравочного полиморфа Соединения А после добавления антирастворителя на стадии б), где затравочный полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения; и/или добавление антирастворителя на стадии б) после добавления затравочного полиморфа Соединения А, где затравочный полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения, где приблизительно означает +/- 0,3 °2θ.

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включает стадию добавления антирастворителя на стадии b) после стадии a2): добавление затравочного полиморфа Соединения А, где затравочный полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой содержащей пики приблизительно при 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения, и дополнительно содержащий после стадию a2) и перед стадией b) стадию a3): старение суспензии. В одном из вариантов осуществления суспензию выдерживают в течение от 30 до 60 мин.

В одном из вариантов осуществления суспензию охлаждают до температуры приблизительно 20°C, где приблизительно означает +/- 5%.

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включает одну или более стадий, выбранных из следующего: перемешивание суспензии, фильтрование и сушку суспензии для получения полиморфа Соединения А.

В одном из вариантов осуществления полиморф Соединения А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 10,6, 14,9, 23,1, 23,8, и 24,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения.

В одном из вариантов осуществления полиморф Соединения А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой содержащей пики при приблизительно 10,6, 11,6, 13,9, 14,9, 19,0, 21,8, 22,3, 23,1, 23,8, 24,8, 25,3, 28,1, 28,2 и 28,7 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения.

В одном из вариантов осуществления полученная полиморфная модификация формы D соединения А характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой от приблизительно 110 до приблизительно 123°C, что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, полиморфная модификация формы D характеризуется термограммой DTA, по существу аналогичной той, которая представлена на любой из фиг. 6, 7, 8 и 9.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же самое значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которому относится настоящее изобретение. В описании, формы единственного числа также включают множественное число, если в контексте явно не указано иное. Хотя способы и вещества, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы в практике или исследованиях настоящего изобретения, подходящие способы и вещества описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, указанные в настоящем документе, включены посредством ссылки. Приведенные в настоящем документе источники не относятся к уровню техники в отношении настоящей заявки. В случае разногласий настоящее описание, включая определения, будет определяющим. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не рассматриваются как ограничивающие объем настоящего изобретения.

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

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы D.

На фиг. 2 представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы D до сушки (верхняя панель) и после сушки (нижняя панель).

На фиг. 3 представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы D до сушки (верхняя панель) и после сушки (нижняя панель).

На фиг. 4 представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы D в различных указанных условиях хранения.

На фиг. 5 представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы формы D до и после проведения GVS.

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

На фиг. 7 представлен термический анализ методом DTA и TG формы D.

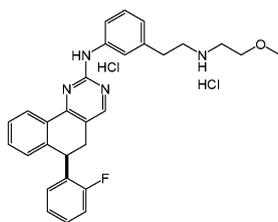
На фиг. 8 представлен термический анализ методом DTA и TG формы D.

На фиг. 9 представлен термический анализ методом DTA и TG формы D.

На фиг. 10 представлены порошковые рентгеновские дифрактограммы монокристалла соединения А (смоделированная, верхняя) и формы D (экспериментальная, нижняя).

Подробное описание

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



Форма D

В одном из вариантов осуществления полученная олиморфная модификация формы D соединения А ("форма D"), характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8°2θ, при использовании Си-Кα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,6, 14,9, 23,1, 23,8 и 24,8 °2θ, при использовании Си-Кα-излучения. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при углах приблизительно 10,6, 11,6, 13,9, 14,9, 19,0, 21,8, 22,3, 23,1, 23,8, 24,8, 25,3, 28,1, 28,2 и 28,7 °2θ, при использовании Си-Кα-излучения. В одном из вариантов осуществления форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно в положениях, показанных в таблице ниже:

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

В одном из вариантов осуществления форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг. 1, 2 или 3. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг. 1.

В одном из вариантов осуществления форма D характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой от приблизительно 110 и приблизительно 123°C, что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления, форма D характеризуется эндотермическим событием с начальной температурой приблизительно 110°C, 112°C, 114°C, 115°C или 123°C, что определено методом DTA или DSC. В одном из вариантов осуществления форма D характеризуется термограммой DTA, по существу аналогичной той, которая представлена на любой из фиг. 6, 7, 8 и 9.

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

около 80 до около 130°C, что определено методом TGA. В одном из вариантов осуществления форма D демонстрирует потерю массы, составляющую приблизительно 4,6% в диапазоне температуры от около 90 до около 160°C, что определено методом TGA.

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

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

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

Согласно настоящему изобретению форму D получают способом, включающим растворение соединения A в первом растворителе с образованием раствора; добавление антирастворителя с образованием суспензии и охлаждение суспензии; и, необязательно, выделение формы D.

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

В одном из вариантов осуществления антирастворителем является ацетон, 2-пропанол или ацетонитрил. В одном из вариантов осуществления антирастворителем является ацетон. В одном из вариантов осуществления после добавления антирастворителя процентное содержание воды в растворе снижается. В одном из вариантов осуществления после добавления антирастворителя процент воды в растворе составляет примерно или менее 5%. В одном из вариантов осуществления после добавления антирастворителя раствор содержит смесь ацетона и воды с соотношением приблизительно 95:5. В одном из вариантов осуществления после добавления антирастворителя образуется суспензия.

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

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

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

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

Термины "кристаллические полиморфы", "кристаллические полиморфы", "кристаллические формы", "полиморфы" или "полиморфные формы" означают кристаллические структуры, в которых соединение (например, его свободное основание, соли или сольваты) может быть упаковано в кристалле по-разному при одном и том же элементарном составе. Различные кристаллические формы обычно имеют разные дифракционные рентгенограммы, инфракрасные спектры, точки плавления, плотность, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость.

Кристаллизующий растворитель, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений могут быть получены кристаллизацией в различных условиях. Кроме того, кристаллический

полиморфизм может присутствовать, но не является ограничивающим, однако любая кристаллическая форма может представлять собой одну форму или смесь кристаллических форм или безводную или гидратированную кристаллическую форму.

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

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

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

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

Используемый в настоящем документе термин "сольват" означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать молекулы растворителя в кристаллическом твердом состоянии так, что они присутствуют в фиксированном молярном отношении, образуя, таким образом, сольват. В случае, если растворителем является вода, образовавшийся сольват представляет собой гидрат, в случае, если растворителем является спирт, образовавшийся сольват представляет собой алкоголь. Гидраты образуются путем сочетания одной или нескольких молекул воды с одним из веществ, в которых вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O , причем такое сочетание способно образовывать один или несколько гидратов. Например, сольват может представлять собой ДМСО-сольват, сольват дихлорметана (DCM), метилэтилкетон (сольват МЕК) или сольват тетрагидрофурана (ТГФ).

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

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

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

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

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

В случае, когда термины "приблизительно" и "около" используются при описании пиков XRPD, эти

термины относятся к описанному пику порошковой рентгеновской дифракции $\pm 0,3$ °2 θ , $\pm 0,2$ °2 θ или $\pm 0,1$ °2 θ . В другом варианте осуществления термины "приблизительно" и "около" относятся к описанному пику порошковой рентгеновской дифракции $\pm 0,2$ °2 θ . В другом варианте осуществления термины "приблизительно" и "около" относятся к описанному пику порошковой рентгеновской дифракции $\pm 0,1$ °2 θ .

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

Способы и исследования

Синтез соединения А.

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

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

Биологические исследования

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

Предпочтительно, исследуемая киназа представляет собой тирозинкиназу (например, FGFR).

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

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

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

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

Режим с плоским образцом

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

Источник необработанных данных	Siemens-binary V2
	(.RAW)
Начальная позиция [$^{\circ}2$ тета]	3,0000
Конечная позиция [$^{\circ}2$ тета]	30,0000
Размер сканирующего шага [$^{\circ}2$ тета]	0,0200
Время шага сканирования [с]	1
Тип сканирования	Непрерывный
Смещение [$^{\circ}2$ тета]	0,0000
Тип щели расходимости	Фиксированный
Размер щели расходимости [мм]	2,0000
Длина образца [мм]	Различная
Размер щели перед детектором [мм]	0,2000
Температура измерения [$^{\circ}C$]	20,00
Материал анода	Cu
K-Альфа1 [\AA]	1,54060
K-Альфа2 [\AA]	1,54443
K-Бета [\AA]	1,39225
Отношение K-A2/K-A1	0,50000 (номинальное)
Режим работы генератора	40 мА, 40 кВ
Тип дифрактометра	d5000
Номер дифрактометра	0
Радиус гониометра [мм]	217,50
Монохроматор падающего луча	Нет
Монохроматор дифрагированного луча	(графит)
Вращение	Нет

Капиллярный способ

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

Источник необработанных данных	BRUKER-binary V3 (.RAW)
Ось сканирования	Gonio
Начальная позиция [$^{\circ}$ тета]	2,0000
Конечная позиция [$^{\circ}$ тета]	50,0000
Размер сканирующего шага [$^{\circ}$ тета]	0,0800
Время шага сканирования [с]	5
Тип сканирования	непрерывный
Смещение [$^{\circ}$ тета]	0,0000
Тип дивергенционной щели	фиксированный
Размер дивергенционной щели [$^{\circ}$]	1,0000
Длина образца [мм]	10,00
Размер щели перед детектором [мм]	0,1000
Температура измерения [$^{\circ}$ C]	25,00
Материал анода	Cu
K- Альфа 1 [\AA]	1,54060
K-Альфа2 [\AA]	1,54443
K-Бета [\AA]	1,39225
Отношение K-A2/K-A1	0,50000
Режим работы генератора	40 мА, 40 кВ
Тип дифрактометра	D8
Номер дифрактометра	0
Радиус гониометра [мм]	280,00
Расстояние от фокуса до щели расходимости [мм]	91,00
Монохроматор падающего луча	Нет
Вращение	Да

Bruker AXS C2 GADDS

Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА), автоматизированной XYZ стадии, лазерного видеомикроскопа для автоматического позиционирования образцов и двухмерного площадного приемника HiStar. Рентгеновская оптика состоит из одного многослойного зеркала Гобеля, соединенного с точечным коллиматором 0,3 мм. Ежедневную проверку рабочих характеристик выполняли с использованием сертифицированного стандартного образца NIST 1976 Corundum (плоская пластина).

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

Условия окружающей среды

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

Условия, отличные от условий окружающей среды

Образцы, которые исследовали в условиях, отличных от условий окружающей среды, закрепляли

на кремниевой пластине с теплопроводящим веществом. Затем образцы нагревали до соответствующей температуры со скоростью 10°/мин и далее температуру поддерживали постоянной в течение примерно 1 мин до момента начала сбора данных.

Микроскопия в поляризованном свете (PLM)

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

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

Высокотемпературная микроскопия (HSM)

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

Альтернативно, высокотемпературную микроскопию осуществляли с использованием оптического поляризованного микроскопа Leica LM/DM в сочетании с высокотемпературным столиком Mettler-Toledo MTFP82HT и цифровой видеокамерой для захвата изображения. Небольшое количество каждого образца помещали на предметное стекло с разделением индивидуальных частиц, настолько, насколько это возможно. Образец рассматривали с подходящим увеличением и в частично поляризованном свете, совмещенном с λ -искусственным цветовым фильтром, при нагревании в то же время от температуры окружающей среды обычно при 10-20°C мин⁻¹ в течение 1 мин).

Термический гравиметрический/дифференциальный термический анализ (TG/DTA)

Приблизительно 5 мг материала взвешивали в открытой алюминиевой емкости и загружали в объединенный термический гравиметрический/дифференциальный термический анализатор (TG/DTA) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10°C/мин от 25°C до 300°C, в процессе чего регистрировали изменение массы образца вместе с любыми дифференциальными тепловыми событиями (DTA). Азот использовался в качестве продувочного газа при скорости 100 см³/мин.

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

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

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

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

Альтернативно, модулированные данные DSC получали на приборе TA Instruments Q2000, оборудованном 50-позиционным автоматическим пробоотборником. Калибровку по тепловой мощности осуществляли с использованием сапфира, и калибровали с использованием сертифицированного образца индия по энергии и температуре калибровку для получения энергии и температуры проводили с использованием сертифицированного индия.

Модулированную температуру DSC проводили с использованием базовой скорости нагрева 2°C/мин и параметров модуляции температуры $\pm 1,27$ °C/мин и 60 с.

Кулонометрическое титрование по Карлу Фишеру (KF)

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

титратора Mettler Toledo C30 Compact. Содержание воды определяли в виде процентов и данные распечатывали.

Динамическая сорбция паров (DVS)

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

Гравиметрическая сорбция пара (GVS)

Изотермы сорбции получали с использованием анализатора сорбции паров SMS DVS Intrinsic, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control v1.0.0.30. Температуру образца поддерживали при 25°C с помощью измерительных приборов.

Влажность контролировали смешиванием потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли калиброванным зондом Rotronic (динамический диапазон 1,0-100% относительной влажности), расположенного рядом с образцом. Изменение массы (релаксация массы) образца как функцию от относительной влажности постоянно контролировали при помощи микровесов (точность $\pm 0,005$ мг). Как правило, 5-20 мг образца помещали в тарированную сетчатую корзину из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при 40% относительной влажности и температуре 25°C (обычные условия окружающей среды). Изотерму сорбции влаги строили, как описано ниже (2 скана, дающих 1 полный цикл). Стандартную изотерму строили при 25°C с интервалами 10% относительной влажности в диапазоне 0-90% относительной влажности. Анализ данных выполняли в Microsoft Excel с использованием DVS Analysis Suite V6.0.0.7.

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

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

¹H Ядерный магнитный резонанс (¹H ЯМР)

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

Измерения коэффициента отражения сфокусированного луча (FBRM)

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

Инфракрасная спектроскопия (IR)

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

Разрешение: 4 см⁻¹

Время фонового сканирования: 16 сканов

Время сканирования образца: 16 сканов

Сбор данных: 4000 до 400 см⁻¹

Полученный спектр: коэффициент пропускания

Программное обеспечение: OPUS версия 6

Ионнообменная хроматография

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

Оборудование: хроматографическая система Dionex

Колонка: Dionex IonPac AS14A-5mkm, 3×150 мм

Предколлонка: Dionex IonPac AG14A-5 мкм, 3×30 мм

Подвижная фаза: 15 мМ гидроксид калия
 Скорость потока: 0,6 мл/мин
 Время проведения анализа: 25 мин
 Подавление детектора: 50 мА, водный регенерирующий раствор при необходимости
 Температура колонки: 30°C
 Вводимый объем: 25 мкл

Высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектированием (ВЭЖХ-УФД)

Чистоту определяли с помощью первоначального разбавления образцов в смеси ацетонитрил:вода (50%) до 100 мг/мл;

растворимость определяли путем разбавления 100 мкл насыщенного раствора в 900 мкл смеси ацетонитрил:вода (50%). Затем образцы анализировали с использованием следующих экспериментальных условий:

Параметры 1:
 Прибор: Agilent 1100
 Колонка: Phenomenex Luna C18 5μ, 150×4,6 мм LC/031
 Температура колонки: 25°C
 Температура автодозатора: 20°C
 Длина волны УФ излучения: 255 нм
 Вводимый объем: 5 мкл
 Линейная скорость потока: 1 мл/мин
 Подвижная фаза А: 0,1% ТФУ
 Подвижная фаза В: 0,085% ТФУ в ацетонитриле
 Градиентная программа:

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

Параметры 2: Прибор: Agilent 1100

Колонка: Phenomenex Luna C18 5μ 150×4,6 мм LC/031 Температура колонки: 25°C Температура автодозатора: комнатная Длина волны УФ излучения: 280 нм Вводимый объем: 5 мкл Линейная скорость потока: 1 мл/мин

Подвижная фаза А: 95:5:01% об/об/об/Н₂О:Метанол:ТФУ

Подвижная фаза В: 95:5:01% об/об/об/Метанол:Н₂О: ТФУ

Градиентная программа:

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

Монокристаллическая рентгеновская дифрактометрия (SCXRD)

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

Термодинамическая растворимость в воде

Растворимость в воде определяли посредством суспендирования достаточного количества композиции в воде, чтобы получить максимальную конечную концентрацию ≥10 мг/мл исходной свободной

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

Полученное соединение по настоящему изобретению можно вводить субъекту различными хорошо известными способами, используемыми в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Например, для лечения злокачественных заболеваний, соединение по настоящему изобретению может вводиться непосредственно в опухоли, вводиться в кровоток или полости организма, или приниматься перорально или наносится на кожу с помощью пластырей. Способы получения и введения описанных соединений по изобретению можно найти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном из вариантов осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, используются в фармацевтических препаратах в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

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

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

Используемый в настоящем документе термин "нарушение клеточной пролиферации" относится к состояниям, при которых неконтролируемый или патологический рост клеток, или оба эти фактора, могут приводить к развитию нежелательного состояния или заболевания, которое может быть злокачественным или может не быть злокачественным. Типичное нарушение клеточной пролиферации включает ряд состояний, при которых деление клеток дезориентировано. Типичное нарушение клеточной пролиферации включает, но ими не ограничивается, неоплазмы, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, преинвазивные состояния, опухоли *in situ*, инкапсулированные опухоли, метастатические опухоли, жидкие опухоли, твердые опухоли, иммунологические опухоли, гематологические опухоли, злокачественные образования, карциномы, лейкемии, лимфомы, саркомы и быстро делящиеся клетки. Термин "быстро делящаяся клетка", используемый в настоящем документе, относится к любой клетке, которая делится со скоростью, которая превышает или больше ожидаемой или наблюдаемой скорости среди соседних или расположенных рядом клеток в пределах одной и той же ткани.

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

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

Иллюстративные неканцерозные состояния или расстройства включают, но ими не ограничиваются, ревматоидный артрит; воспаление; аутоиммунное заболевание; лимфопролиферативные состояния; акромегалия; ревматоидный спондилит; остеоартрит; подагру, другие артритные состояния; сепсис; септический шок; эндотоксический шок; граммотрицательный сепсис; синдром токсического шока; астму; респираторный дистресс-синдром у взрослых; хроническое обструктивное заболевание легких; хроническое воспаление легких; воспалительное заболевание кишечника; болезнь Крона; псориаз; экзему; язвенный колит; фиброз поджелудочной железы; фиброз печени; острую и хроническую почечную недостаточность; синдром раздраженной толстой кишки; жар; респираторный, церебральную малярию; инсульт и ишемическое поражение; нейронную травму; болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; острую и хроническую боль; аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; хроническую

сердечную недостаточность; острый коронарный синдром; кахексии; малярию; лепру; лейшманиоз; болезнь Лайма; синдром Рейтера; острый синовит; мышечную дегенерацию, бурсит; тендинит; тендовагинит; синдром грыжи, разрыва или выпадения межпозвоночного диска; остеопетроз; тромбоз; рестеноз; силикоз; патологическое разрастание мягких тканей легкого; заболевание, связанное с резорбцией кости, такие как остеопороз; реакцию трансплантата против хозяина; рассеянный склероз; волчанку; фибромиалгию; СПИД и другие вирусные заболевания, такие как опоясывающий герпес, простой герпес типа I или II, вирус гриппа и цитомегаловирус и сахарный диабет.

Типичные виды злокачественной опухоли включают, но ими не ограничиваются, аденокарциномы, связанные со СПИДом злокачественные опухоли, ассоциированную с СПИДом лимфому, злокачественную опухоль ануса, анарктальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль анального канала, злокачественную опухоль аппендикса, детскую астроцитому мозжечка, детскую астроцитому головного мозга, базально-клеточную карциному, злокачественную опухоль кожи (не меланому), злокачественную опухоль желчевыводящих путей, злокачественную опухоль внепеченочного желчного протока, злокачественную опухоль внутрипеченочного желчного протока, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль кости и суставов, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную опухоль головного мозга, опухоль головного мозга, глиому ствола головного мозга, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому/злокачественную глиому, эпендимому, медуллобластому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, глиому зрительного пути и гипоталамической области, злокачественную опухоль молочной железы, бронхиальные аденомы/карциномы, карциномную опухоль, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественную опухоль нервной системы, лимфому нервной системы, злокачественную опухоль центральной нервной системы, лимфому центральный нервной системы, злокачественную опухоль шейки матки, детскую злокачественную опухоль, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронические миелолиферативные расстройства, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишки, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоидное новообразование, грибковые микозы, синдром Сезари, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль внепеченочного желчного протока, злокачественную опухоль глаза, внутриглазную меланому, ретинобластому, злокачественную опухоль желчного пузыря, злокачественную опухоль ЖКТ (желудка), гастроинтестинальную карциномную опухоль, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), эмбрионально-клеточную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, гестационную трофобластическую опухоль-глиому, злокачественную опухоль головы и шеи, гепатоцеллюлярную (печеночную) злокачественную опухоль, лимфому Ходжкина, гипофарингиальную злокачественную опухоль, внутриглазную меланому, глазную злокачественную опухоль, опухоли островков поджелудочной железы (эндокринной части поджелудочной железы), саркому Капоши, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль гортани, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, лейкоз ворсистых клеток, злокачественную опухоль губ и полости рта, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легких, мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, СПИД-ассоциированную лимфому, неходжкинскую лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы, макроглобулинемию Вальденстрама, медуллобластому, меланому, внутриглазную (глазную) меланому, карциному Меркеля, злокачественную мезотелиому, мезотелиому, метастатическую плоскоклеточную злокачественную опухоль шеи, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль языка, синдром множественной эндокринной неоплазии, грибковые микозы, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные заболевания, хронический миелолейкоз, острый миелоидный лейкоз, множественную миелому, хронические миелолиферативные расстройства, злокачественную опухоль носоглотки, нейробластому, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль ротовой полости, злокачественную опухоль носоглотки, злокачественную опухоль яичников, эпителиальную злокачественную опухоль яичников, пограничная опухоль яичников, злокачественную опухоль поджелудочной железы, рак островков клеток поджелудочной железы, злокачественную опухоль параназального синуса и носовой полости, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль полового члена, фарингеальную злокачественную опухоль, феохромоцитому, пинеобластому и супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, плеврорлегочную бластому, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, почечной лоханки и мочеточника, злокачественную опухоль переходных клеток, ретинобластому, рабдомиосаркому, злокачественную опухоль слюнных желез, опухоли семейства саркомы Юинга, саркому Капоши, саркому мягких тканей, саркому матки, злокачественную опухоль матки, саркому матки, злокачественную опухоль кожи (не меланому), злокачественную опухоль кожи (меланому), карциному Меркеля, злокачественную опухоль тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли,

злокачественную опухоль яичек, злокачественную опухоль горла, тимому, тимому и карциному вилочковой железы, злокачественную опухоль щитовидной железы, злокачественную опухоль переходных клеток почечной лоханки и мочеточников и других органов мочевого выделения, болезнь трофобласта, злокачественную опухоль уретры, злокачественную опухоль эндометрия матки, саркому матки, злокачественную опухоль тела матки, вагинальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль вульвы и опухоль Вильма.

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

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

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

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

Используемый в настоящем документе термин "признак" также определяется как указание того, что "что-то не так" в организме. Однако признаки определяются как проявления, которые могут увидеть врач, медсестра или другой специалист в области здравоохранения.

Примеры

Пример 1. Исследование гидратации твердых форм по настоящему изобретению

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

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

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

	0,20	форма D		форма D	
	0,30	форма D		форма D	
	0,50	форма D		форма D	
	0,70	форма D		форма D	
	0,90	форма D		форма D	
2-Пропанол					
Температура (°C)	Водн. активность	Жидкая взвесь		Густая взвесь	
10	0,20	форма D		форма D	
	0,40	форма D		форма D	
	0,52	форма D		форма D	
	0,60	форма D		форма D	
	0,70	форма D		форма D	
	0,91	форма D		форма D	
25	0,20	форма D		форма D	
	0,35	форма D		форма D	
	0,53	форма D		форма D	
	0,60	форма D		форма D	
	0,70	форма D		форма D	
	0,91	форма G		форма G	
50	0,20	форма A	форма D	форма A	форма D
	0,29	форма A	форма D	форма D	
	0,51	форма D		форма D	
	0,60	форма D		форма D	
	0,71	форма G		форма G	
	0,91	форма G		форма G	
Ацетонитрил					
Температура (°C)	Водн. активность	Жидкая взвесь		Густая взвесь	
10	0,11	форма D		форма D	
	0,24	форма D		форма D	
	0,40	форма D		форма D	
	0,59	форма D		форма D	
	0,69	форма D		форма D	
	0,89	форма G	форма D	форма D	
25	0,11	форма D		форма D	
	0,23	форма D		форма D	
	0,39	форма D		Аморфная	
	0,57	форма D		Аморфная	
	0,72	форма D		форма D	
	0,90	форма G	форма D	форма D	
50	0,10	форма A		форма D	
	0,21	форма D		форма D	
	0,36	форма D		форма D	
	0,53	форма D		форма D	
	0,73	форма D		форма D	
	0,90	форма D		форма D	

Пример 2. Получение и анализ формы D

Получение в количестве 600 мг и анализ

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

XRPD формы D представлен на фиг. 1 или 2. Термический анализ TGA показал одну потерю массы, составляющую 3,6% при температуре от около 80°C до около 130°C, что соответствует примерно 1 моль эквиваленту воды (3,3%) (фиг. 6). Термический анализ DTA показал одну эндотерму с начальной темпе-

ратурой приблизительно 109,9°C (пик приблизительно 127°C), что соответствует обнаруженной потере массы (фиг. 6). Кулонометрическое титрование KF определяло содержание воды приблизительно 3,9% ($\pm 0,5\%$), что соответствует примерно потере массы, наблюдаемой посредством TG/DTA. Ионная хроматография показала, что отношение HCl к свободному основанию составляло приблизительно 1,8:1.

Получение формы D и анализ

Альтернативно, приблизительно 139,5 мг соединения А растворяли в 2 мл смеси ацетон: вода (85:15%) при 50°C.

Приблизительно 4 мл ацетона медленно добавляли при 50°C для достижения композиции ацетон:вода, 95:5%. Небольшую часть взвеси фильтровали при 50°C и концентрацию определяли с помощью ВЭЖХ-анализа; выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD и PLM. Затем реакционную смесь охлаждали до 20°C в течение 1 ч. Небольшую часть взвеси фильтровали при 20°C, и концентрацию вновь определяли с помощью ВЭЖХ-анализа; выделенное твердое вещество характеризовали XRPD и PLM.

Таблица 4. Результаты растворимости и полиморфной формы

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

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

Около 8,0 г соединения А помещали в 1 л-овый контролируемый лабораторный реактор (CLR) и в реактор добавляли 114,70 мл смеси ацетон:вода (85:15%). Реакционную смесь перемешивали при 270-275 об./мин и нагревали до 50°C для растворения вещества. При 50°C первоначально добавляли антирастворитель (ацетон) со скоростью 6,25 об./час (50 мл/час). С композицией ацетон:вода (88,5:11,5%) в смесь вводили 1% затравочный кристалл (форма D, немикронизированная). После добавления затравочного кристалла добавление антирастворителя прекращали и смесь выдерживали приблизительно 30 мин. Затем добавляли дополнительное количество антирастворителя со скоростью 3,75 объем/час (30 мл/час) для обеспечения роста кристаллов. Наконец, после получения композиции ацетон:вода (92,9:7,08%) добавляли антирастворитель со скоростью 7,5 объем/ч (60 мл/ч) до получения композиции ацетон:вода 95:5%. Затем смесь охлаждали с 50 до 20°C со скоростью 0,25°C/мин. После достижения 20°C взвесь выдерживали в течение 15 мин перед фильтрованием. Фильтрование осуществляли на воронке Бюхнера, имеющей диаметр пластины 80 мм и диаметр перфорированной поверхности 55 мм с использованием фильтровальной бумаги Whatman 1. Фильтрование осуществляли очень быстро, затрачивая около 1 мин 20 с на фильтрование около 344 мл реакционной смеси. Влажный осадок представлял собой взвесь, промытую на фильтре с использованием 50 мл (6,25 об.) ацетона. Отфильтрованное вещество затем высушивали на фильтре, после чего его сушили в вакууме при температуре окружающей среды (около 22°C) приблизительно 40 ч с перемешиванием с перерывами.

PLM-анализ осуществляли на разных этапах кристаллизации и он показал значительный рост на кристаллах в момент затравки. В конце кристаллизации получали большие палочкообразные кристаллы с длиной более 150 мкм. XRPD анализ, проведенный в различные моменты кристаллизации, показал, что форму D наблюдали в течение всего процесса кристаллизации. Термический анализ TG после сушки показал одну потерю массы, составляющую 4,3% при температуре в диапазоне около 90-160°C (1 моль эквивалент воды: 3,3%) (фиг. 7), подтверждая образование формы D. Термический анализ DTA показал широкую эндотерму с начальной температурой приблизительно 113,9°C (пик около 135,8°C), что соответствует потере массы (фиг. 7). ВЭЖХ анализ чистоты показал чистоту 99,87%. Выход выделенного продукта составлял 86%, при этом выход по ВЭЖХ составлял 91%. Анализ по Карлу Фишеру показал содержание воды 3,97 ($\pm 30,5\%$).

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

Приблизительно 8,0 г соединения А помещали в 1 л-овый контролируемый лабораторный реактор и в реактор добавляли 114,70 мл смеси ацетон:вода (85:15%). Реакционную смесь перемешивали при 270-275 об./мин. Для растворения вещества реакционную смесь нагревали до 50°C. При 50°C в процессе всей кристаллизации добавляли антирастворитель (ацетон) со скоростью 12,5 объем/ч (100 мл/ч). При композиции ацетон:вода (88,5:11,5%) в смесь вводили 1% затравочный кристалл (форма D, немикронизированная). После добавления затравочного кристалла, добавление антирастворителя прекращали и смесь выдерживали приблизительно 60 мин. Затем добавляли дополнительное количество антирастворителя со скоростью 12,5 объем/ч (100 мл час) до получения композиции ацетон:вода (95:5%). Затем смесь охлаждали с 50 до 20°C со скоростью 0,25°C/мин. После достижения 20°C взвесь выдерживали в течение 60 мин перед фильтрованием. Фильтрование осуществляли на воронке Бюхнера с диаметром пластины 80 мм и диаметром перфорированной поверхности 55 мм с использованием фильтровальной бумаги What-

тап 1. Фильтрацию осуществляли очень быстро, затрачивая около 1 мин 20 с на фильтрацию около 344 мл реакционной смеси. Влажный осадок представлял собой взвесь, промытую на фильтре с использованием 50 мл (6,25 об.) ацетона. Отфильтрованное вещество затем высушивали на фильтре, после чего его сушили в вакууме при температуре окружающей среды (около 22°C) приблизительно 40 ч с перемешиванием с перерывами.

PLM-анализ осуществляли на разных этапах кристаллизации и он показал значительный рост на кристаллах с момента затравки. В конце кристаллизации получали большие палочкообразные кристаллы с длиной более 150 мкм. XRPD анализ, проведенный в различные моменты кристаллизации, показал, что форму D наблюдали в течение всего процесса кристаллизации. Термический анализ TG показал одну потерю массы, составляющую 4,4% в диапазоне температуры около от 90 до 160°C (1 моль эквивалент воды: 3,3%) (фиг. 8), подтверждая образование формы D. Термический анализ DTA показал широкую эндотерму, с начальной температурой приблизительно 111,7°C (пик приблизительно 134,0°C), что соответствует потере массы (фиг. 8). ВЭЖХ анализ чистоты показал чистоту 99,86%. Выход выделенного продукта составлял 86%, при этом выход по ВЭЖХ составлял 92%. Анализ по Карлу Фишеру показал содержание воды 4,73 ($\pm 0,5$)%.

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

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

PLM-анализ осуществляли на разных этапах кристаллизации и он показал значительный рост на кристаллах с момента затравки. В конце кристаллизации получали палочкообразные кристаллы, которые были меньше, чем те, которые получали в результате Кристаллизации 1 и Кристаллизации 2. XRPD анализ, проведенный в различные моменты кристаллизации, показал, что форму D наблюдали в течение всего процесса кристаллизации. Термический анализ TG показал одну потерю массы, составляющую 4,6% в диапазоне температуры от около 90 до 160°C (1 моль эквивалент воды: 3,3%) (фиг. 9), подтверждая образование формы D. Термический анализ DTA показал широкую эндотерму с начальной температурой приблизительно 114,8°C (пик около 132,6°C), что соответствует потере массы (фиг. 9). ВЭЖХ-анализ чистоты показал чистоту 99,89%. Выход выделенного продукта составлял 89%, при этом выход по ВЭЖХ составлял 92%. Анализ по Карлу Фишеру показал содержание воды 4,45 ($\pm 0,5$)%.

Стабильность формы D

Форму D выдерживали во влажной камере при 40°C/75% относительной влажности и 25°C/96% относительной влажности в течение шести дней и анализировали методом XRPD (фиг. 4). На рентгенограмме любого образца не наблюдали каких-либо существенных изменений. В образце, выдерживаемом при 40°C/75% относительной влажности, вероятно, возникла некоторая аморфизация, но это, как полагают, было связано с получением образца, а не с отсутствием стабильности при этих условиях. Гигроскопичность формы D

Гигроскопичность формы D оценивали посредством анализа GVS. Эксперимент начинали при 40% относительной влажности. Поглощение влаги в диапазоне от 40% до 70% относительной влажности было ниже 0,1% мас./мас., при этом значительное увеличение поглощения влаги наблюдали в диапазоне от 70% до 90% относительной влажности (1,6% мас./мас.). Однако в процессе цикла десорбции содержание воды вернулось обратно на исходный уровень. Анализ методом XRPD до и после GVS эксперимента показал, что существенных изменений в рентгенограмме кристалла образца (фиг. 5) не произошло.

Пример 9. Монокристаллическая рентгеновская структура соединения А

Монокристаллическую рентгеновскую структуру моногидрата соединения А определяли по кристаллам, выращенным перекристаллизацией из масла, полученным медленным упариванием в N-метилпирролидоне (NMP). Структура является моноклинной пространственной группой P21 с двумя независимыми молекулами соединения А и двумя независимыми молекулами воды гидратации в асимметричной единице, связанной псевдоцентром симметрии. Абсолютную стереохимию определяли как R в C7A и C7B, молекулы А и В соответственно, исходя из параметра Флэка, который определяли равным 0,006 (12).

Таблица 12. Параметры образца и кристалла.

Код идентификации	РНХ-10-035	
Номер соединения	VDF-679-14-18	
Проект/Программа/Все этапы	P1585	
Лабораторный журнал	VDF-679-14-18	
химика		
Лабораторный журнал лучевого исследования	РНХ-10-035	
Лабораторный журнал исследования кристаллизации	VDF-679-14-18	
Растворители для кристаллизации	NMP	
Способ кристаллизации	Перекристаллизация из масла	
Эмпирическая формула	$C_{29}H_{33}Cl_2FN_4O_2$	
Молекулярная масса по формуле соединения	559,49	
Температура	100(1) К	
Длина волны	1,5418 Å	
Размер кристалла	0,20 × 0,08 × 0,02 мм	
Габитус кристалла	Желтая пластина	
Кристаллическая система	Моноклинная	
Пространственная группа	$P2_1$	
Постоянные решетки	$a=9,70320(10)$ Å	$\alpha=90^\circ$
	$b=16,5616(3)$ Å	$\beta=92,322(2)^\circ$
	$c=16,8628(3)$ Å	$\gamma=90^\circ$
Объем ячейки	$2707,64(7)$ Å ³	
Z	4	
Плотность (вычисленная)	1,373 мг/м ³	
Коэффициент поглощения	2,498 мм ⁻¹	
F(000)	1176	

Таблица 13. Сбор данных и уточнение структуры

Дифрактометр	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas
Источник излучения	SuperNova (Cu) X-ray Source, CuK α
Метод сбора данных	Сканирования по углам ϕ и ω
Тета диапазон для сбора данных	3,74-62,20°
Диапазоны индекса	$-11 \leq h \leq 10, -18 \leq k \leq 18, -16 \leq l \leq 19$
Отражения, собранные	15483
Количество независимых отражений	8250 [R(int)=0,0327]
Охват независимых отражений	99,1%
Вариация контрольных отражений	N/A
Поправка на поглощение	Полуэмпирическая, по эквивалентам
Максимальное и минимальное пропускание	1,00000 и 0,83454

Методика расшифровки структуры	прямая
Программа расшифровки структуры	Bruker SHELXTL
Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов по F^2
Программа уточнения	Bruker SHELXTL
Функция минимизированная	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Данные/ограничения/параметры	8250/1/731
Критерий согласия по F^2	1,007
$D/\sigma_{\text{макс.}}$	0,000
Конечные индексы 7179 данные; $I > 2\sigma(I)$ все данные	$R1=0,0381$, $wR2=0,0967$ $R1=0,0490$, $wR2=0,1080$
Схема взвешивания	Вычисл. $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,00730P)^2 + 0,2000P]$ где $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
Абсолютный структурный параметр	0,006(12)
Наибольший дифракционный пик и впадина	0,268 и -0,310 е \AA^{-3}

Краткая сводка уточнений:

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

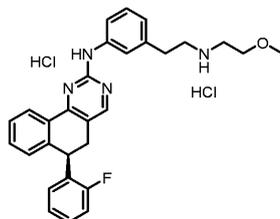
Как показано на фиг. 10, моделированная XRPD монокристаллического соединения А соответствует XRPD формы D.

Эквиваленты

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения полиморфа соединения А



включающий:

стадию а) растворение Соединения А в первом растворителе с образованием раствора;

стадию б) добавление антирастворителя к раствору с образованием суспензии и

стадию с) охлаждение суспензии;

где первый растворитель выбирают из смеси ацетона и воды, 2-пропанола и воды и ацетонитрила и воды и где антирастворитель выбирают из ацетона, 2-пропанола и ацетонитрила,

где полиморф представляет собой полиморф формы D и характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения, где приблизительно означает +/- 0,3 °2θ.

2. Способ по п.1, где первый растворитель представляет собой ацетон и воду и антирастворитель представляет собой ацетон.

3. Способ по п.2, где стадия б) включает добавление ацетона к раствору в количестве, достаточном для достижения соотношения ацетон:вода приблизительно 95:5 об/об, где приблизительно означает +/- 5%.

4. Способ по п.2, где соотношение ацетон:вода на стадии а) представляет собой 85:15 об/об.

5. Способ по п.2, дополнительно включающий после стадии а) и перед стадией б), стадию а1) добавление ацетона для достижения соотношения ацетон:вода приблизительно 88,5:11,5 об/об, где приблизительно означает +/- 5%.

6. Способ по любому из пп.1, 2, дополнительно включающий стадию d) выделение полиморфа Соединения А.

7. Способ по любому из пп.1, 2, где раствор содержит воду и на стадии б) антирастворитель добавляется для уменьшения процентного содержания воды до от приблизительно 10% до приблизительно 5% в растворе, где приблизительно означает +/- 5%.

8. Способ по любому из пп.1, 2, где раствор содержит воду и на стадии б) антирастворитель добавляется для уменьшения процентного содержания воды до приблизительно 5% в растворе, где приблизительно означает +/- 5%.

9. Способ по любому из пп.1, 2, где раствор содержит воду и после добавления антирастворителя на стадии б) процентное содержание воды в растворе составляет приблизительно или менее чем 5%, где приблизительно означает +/- 5%.

10. Способ по любому из пп.1, 2, дополнительно включающий после стадии а) и перед стадией б) стадию а0) нагревание раствора со стадии а).

11. Способ по п.10, где раствор нагревают до температуры приблизительно 50°C, где приблизительно означает +/- 5%.

12. Способ по любому из пп.1, 2, где на стадии а) Соединение А растворяют в первом растворителе при температуре по меньшей мере 50°C.

13. Способ по любому из пп.1, 2, дополнительно включающий добавление затравочного полиморфа Соединения А после добавления антирастворителя на стадии б), где затравочный полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения; и/или

добавление антирастворителя на стадии б) после добавления затравочного полиморфа Соединения А, где затравочный полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения, где приблизительно означает +/- 0.3 °2θ.

14. Способ по любому из пп.1, 2, дополнительно включающий стадию добавления антирастворителя на стадии б) после стадии а2) добавление затравочного полиморфа Соединения А, где затравочный полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно при 14,9, 23,1 и 23,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения, и дополнительно содержащий после стадии а2) и перед стадией б) стадию а3) старение суспензии, где приблизительно означает +/- 0.3 °2θ.

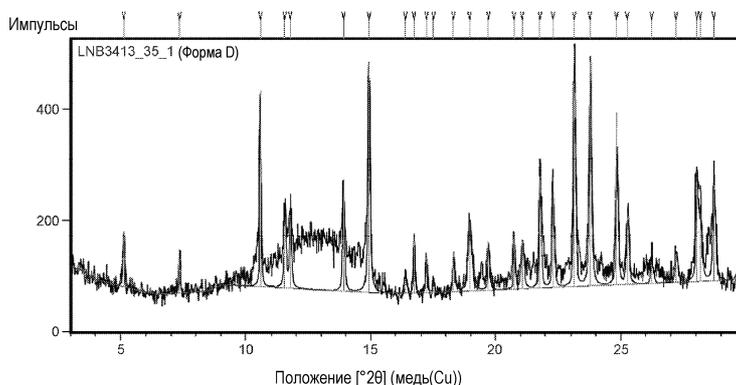
15. Способ по п.14, где суспензию выдерживают в течение от 30 до 60 мин.

16. Способ по п.13, где суспензию охлаждают до температуры приблизительно 20°C, где приблизительно означает +/- 5%.

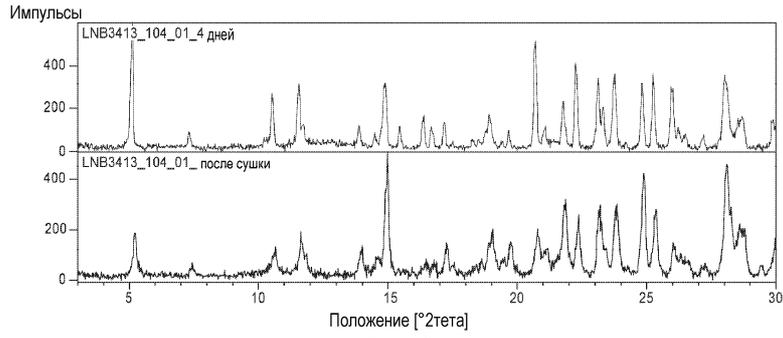
17. Способ по п.13, дополнительно включающий одну или более стадий, выбранных из следующего: перемешивание суспензии, фильтрование и сушку суспензии для получения полиморфа Соединения А.

18. Способ по любому из пп.1-17, где полиморф Соединения А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 10,6, 14,9, 23,1, 23,8 и 24,8 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения, где приблизительно означает +/- 0.3 °2θ.

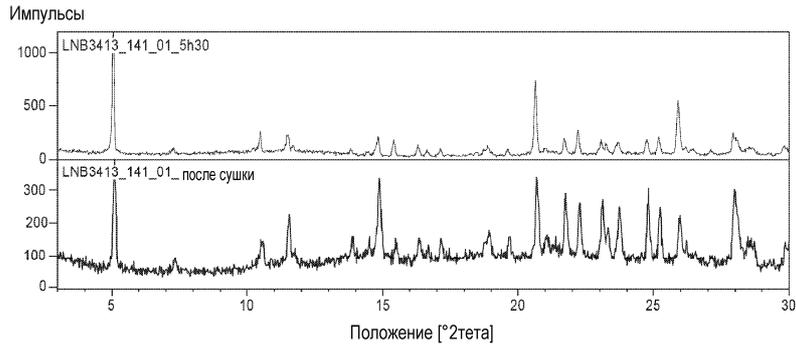
19. Способ по любому из пп.1-17, где полиморф Соединения А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 10,6, 11,6, 13,9, 14,9, 19,0, 21,8, 22,3, 23,1, 23,8, 24,8, 25,3, 28,1, 28,2 и 28,7 °2θ при использовании Cu-Kα-излучения, где приблизительно означает +/- 0.3 °2θ.



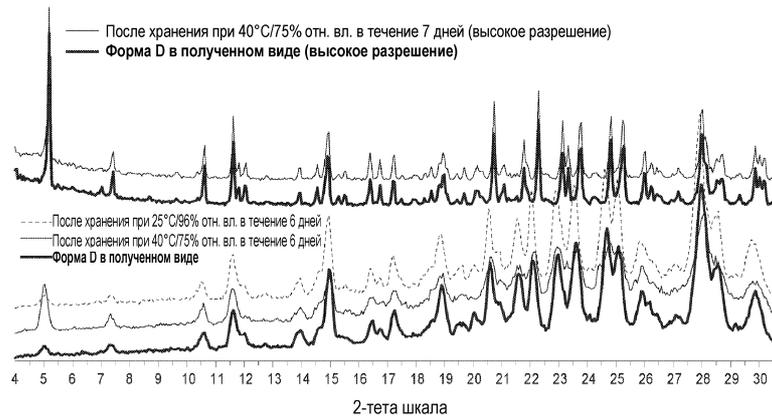
Фиг. 1



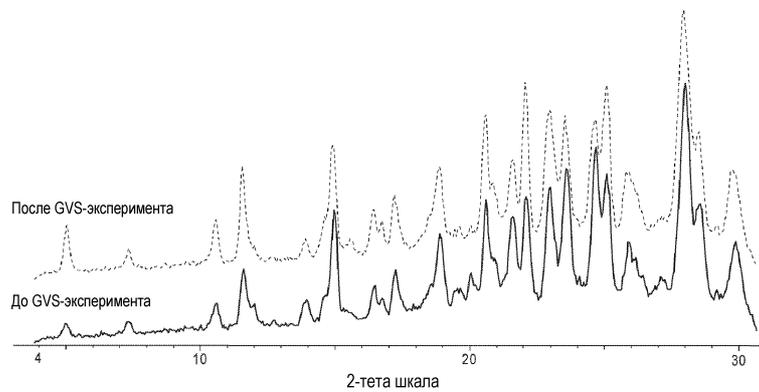
Фиг. 2



Фиг. 3

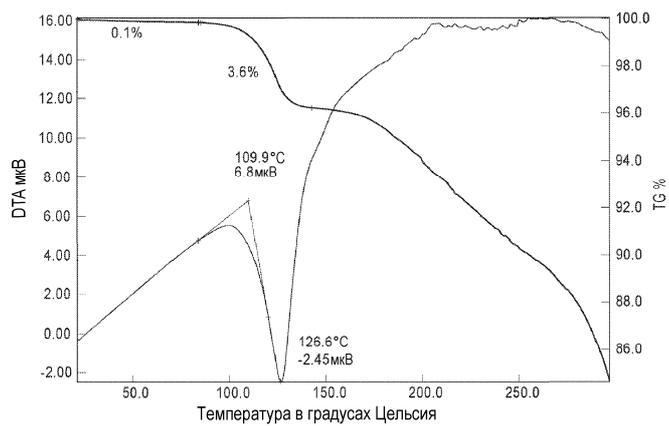


Фиг. 4

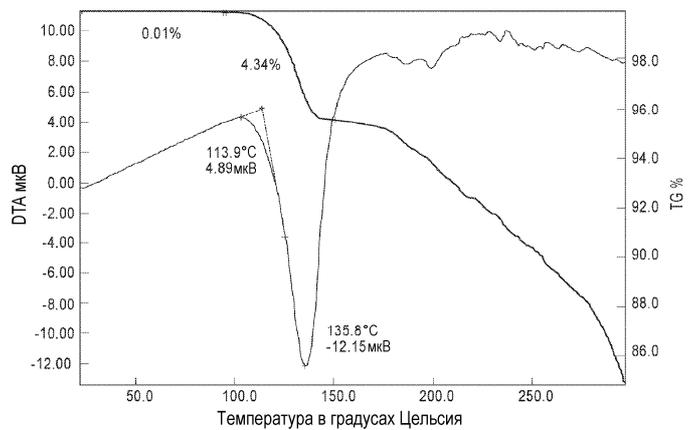


Фиг. 5

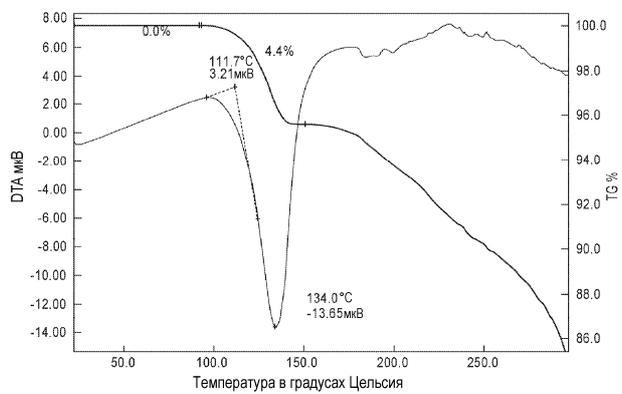
044678



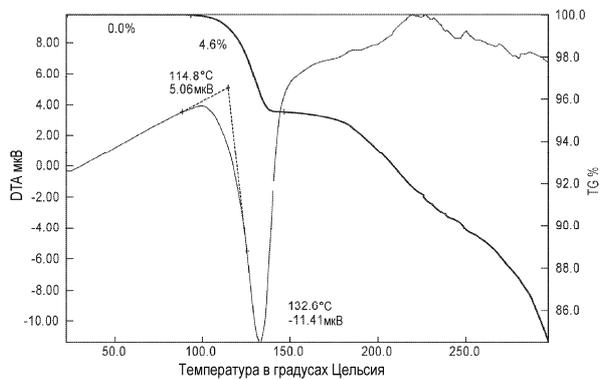
Фиг. 6



Фиг. 7

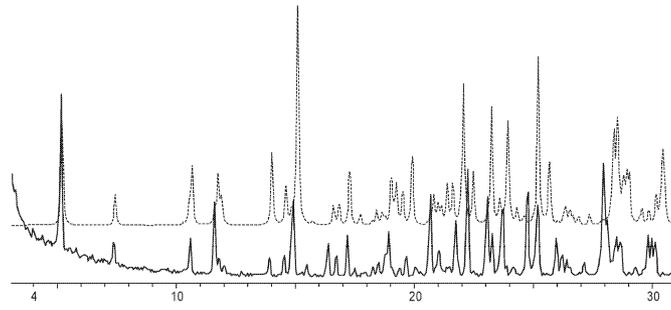


Фиг. 8



Фиг. 9

044678



2-тета шкала

Фиг. 10



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
