

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390861** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.13

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.09.10

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА KRas G12C**

(31) 63/077,553; 63/093,673

(32) 2020.09.11; 2020.10.19

(33) US

(86) PCT/US2021/049940

(87) WO 2022/056307 2022.03.17

(71) Заявитель:
МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Андрес Патриша (US), Эндрю
Самюэль (GB), Чэнь Чэн И (US),
Ганседо Сусана Дель Рио (GB),
Гхарбаоуи Тауфик, Нельсон
Дженнифер (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам ингибитора KRas G12C и его солей. В частности, настоящее изобретение относится к кристаллическим формам ингибитора KRas GT2C 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, фармацевтическим композициям, содержащим кристаллические формы, способам получения кристаллических форм и способам их применения.

A1

202390861

202390861

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА KRAS G12C**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[0001] Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам ингибитора KRas G12C. В частности, настоящее изобретение относится к кристаллическим формам ингибитора KRas G12C 2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин -4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, фармацевтическим композициям, содержащим кристаллические формы, способам получения кристаллических форм и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 [0002] Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2 («KRas») представляет собой небольшую ГТФазу и является членом семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, который циклически переключается между неактивным (связанным с ГДФ) и активным (связанным с ГТФ) состояниями для передачи предшествующих клеточных сигналов, поступающих от нескольких тирозинкиназ, на
15 последующие эффекторы каскада, регулирующие разнообразные процессы, включая пролиферацию клеток (например, см. Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401).

[0003] Влияние активированного KRas на злокачественные образования было замечено более тридцати лет назад (например, см. Santos et al., (1984) Science 223:661-664). Нарушение
20 экспрессии KRas происходит примерно в 20% от всех случаев раковых заболеваний, и онкогенные мутации KRas, которые стабилизируют связывание ГТФ и приводят к конститутивной активации KRas и последующей сигнальной системы, отмечаются примерно в 20–30% случаев аденокарциномы легкого. (Например, см. Samatar and Poulikakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Однуклеотидные замены, которые
25 вызывают миссенс-мутации в кодонах 12 и 13 первичной аминокислотной последовательности KRas, составляют примерно 40% от указанных драйверных мутаций KRas при аденокарциноме легкого, причем трансверсия G12C является наиболее распространенной активирующей мутацией (например, see Dogan et al., (2012) Clin Cancer Res. 18(22):6169-6177, опубликованной в сети Интернет 26 сентября 2012 г. doi: 10.1158/1078-
30 0432.CCR-11-3265).

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0004] Хорошо изученная роль KRas при злокачественных образованиях и обнаружение указанных распространенных мутаций KRas при разных типах опухолей сделали KRas крайне привлекательной мишенью для терапии рака в фармацевтической промышленности. Несмотря на ведущиеся в течение тридцати лет крупномасштабные исследовательские работы по разработке ингибиторов KRas для лечения рака, ни один ингибитор KRas не продемонстрировал достаточную безопасность и/или эффективность для получения одобрения регулирующими органами (например, см. McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8):1797-1801).

[0005] Недавно были описаны необратимые ковалентные ингибиторы, которые нацелены на KRas G12C (например, см. Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551). Например, предварительная заявка на патент США серийный номер 62/586,775 того же заявителя описывает высокоактивные пероральные биологически доступные соединения, которые необратимо связываются с KRas G12C для лечения видов рака, опосредованных KRas G12C.

[0006] Ковалентный необратимый ингибитор KRas G12C представляет собой 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил, также известный как MRTX849. Аморфная форма этих соединений описана в международной патентной заявке PCT/US2018/061060, поданной 14 ноября 2018 г., опубликованной как WO2019/099524A1 23 мая 2019 г., в примере 478 и в Fell et al. (2020) J. Med. Chem. 63, 6679-6693.

[0007] Разработка технологических процессов для фармацевтических композиций играет важную роль для твердых фармацевтических соединений в обеспечении баланса желаемых фармакологических свойств терапевтического агента. Например, определение подходящих кристаллических форм и солевых форм твердого терапевтического агента может благоприятно повлиять на скорость растворения, растворимость, биодоступность, производство, упаковку и/или срок хранения фармацевтической композиции. Кроме того, кристаллические формы могут быть спрессованы в таблетки для пероральной доставки, в отличие от аморфных, для которых необходимо использовать капсулы или распыляемую сухую форму.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0008] По всем вышеизложенным причинам существует потребность в получении твердой кристаллической соли или солевых форм ингибитора KRas G12C, в частности соединения 2-[[*(2S)*]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, что
 5 обеспечивает повышенную скорость растворения, растворимость, биодоступность, улучшение производства и/или продлевает срок хранения фармацевтической композиции. Настоящее изобретение преимущественно решает одну или более из этих потребностей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе предложены
 10 кристаллические формы ингибитора KRas G12C 2-[[*(2S)*]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила.

[0010] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму А. В одном варианте осуществления кристаллическая форма А
 15 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД), содержащую по меньшей мере один характеристический пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из $8,6\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$ и $18,3 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления присутствует только один характеристический пик. В некоторых вариантах осуществления присутствуют два характеристических пика. В некоторых вариантах осуществления присутствуют три
 20 характеристических пика. В некоторых вариантах осуществления присутствуют четыре характеристических пика.

[0011] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,8\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$,
 25 $21,2\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$.

[0012] В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,8\pm 0,2$, $7,1\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

21,8±0,2, 22,7±0,2, 23,0±0,2, 23,5±0,2, 23,9±0,2, 24,9±0,2, 25,5±0,2, 26,2±0,2, 26,4±0,2, 27,2±0,2, 28,0±0,2, 28,2±0,2 и 29,6±0,2.

[0013] В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более пиков при значениях $^{\circ}2\theta$: 8,6±0,2, 14,6±0,2, 16,9±0,2 и 18,3 ±0,2.

[0014] В других вариантах осуществления кристаллическая форма А имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 1А или ФИГ. 1В.

[0015] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется началом эндотермического пика при примерно 107 °С с теплотой плавления 46 Дж/г при измерении с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 2.

[0016] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется началом эндотермического пика при примерно 119 °С с теплотой плавления 58 Дж/г при измерении с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 11.

[0017] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из 8,6 ±0,2, 14,6±0,2, 16,9±0,2 и 18,3 ±0,2.

[0018] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,8±0,2, 8,6±0,2, 12,3±0,2, 13,0±0,2, 14,2±0,2, 14,6±0,2, 16,0±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 18,3±0,2, 20,4±0,2, 21,2±0,2, 23,9±0,2 и 25,5±0,2.

[0019] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется малой потерей массы до начала распада при примерно 200 °С при измерении путем

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

термогравиметрического анализа (ТГА). В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 3.

[0020] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,8±0,2, 8,6±0,2, 12,3±0,2, 13,0±0,2, 14,2±0,2, 14,6±0,2, 16,0±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 18,3±0,2, 20,4±0,2, 21,2±0,2, 23,9±0,2 и 25,5±0,2. В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из 8,6 ±0,2, 14,6±0,2, 16,9±0,2 и 18,3 ±0,2.

[0021] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется наличием наблюдаемого прироста массы от примерно 0,1% при 40% относительной влажности (ОВ) до 0,6% при 90% ОВ, что полностью теряется при десорбции до 0% ОВ. Циклические повторы демонстрируют небольшой гистерезис или его отсутствие при измерении путем динамической сорбции паров (ДСП).

[0022] В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет по существу изотерму ДСП, как показано на ФИГ. 4.

[0023] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ДСП, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,8±0,2, 8,6±0,2, 12,3±0,2, 13,0±0,2, 14,2±0,2, 14,6±0,2, 16,0±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 18,3±0,2, 20,4±0,2, 21,2±0,2, 23,9±0,2 и 25,5±0,2.

[0024] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ДСП, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 8,6 ±0,2, 14,6±0,2, 16,9±0,2 и 18,3 ±0,2.

[0025] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А по существу не содержит остаточных органических растворителей.

[0026] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму В.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0027] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$ и $18,8\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления присутствует только один характеристический пик. В некоторых вариантах осуществления присутствуют два характеристических пика. В некоторых вариантах осуществления присутствуют три характеристических пика.

[0028] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,8\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$ и $24,7\pm 0,2$.

[0029] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,8\pm 0,2$, $9,1\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$, $26,7\pm 0,2$, $27,3\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $28,6\pm 0,2$, $29,4\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$ и $30,0\pm 0,2$.

[0030] В другом варианте осуществления кристаллическая форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более следующих пиков при $^{\circ}2\theta$: $5,8\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$ и $24,7\pm 0,2$.

[0031] В другом варианте осуществления кристаллическая форма В имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 5А или на ФИГ. 5В.

[0032] В другом варианте осуществления кристаллическая форма В, измеренная с помощью ДСК, как показано на ФИГ. 12, характеризуется началом эндотермического пика при примерно 122°C с теплотой плавления 61 Дж/г .

[0033] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В, измеренная с помощью ДСК, характеризуется началом эндотермического пика при примерно 109°C с теплотой

плавления 49 Дж/г. В одном варианте осуществления кристаллическая форма В имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 6.

[0034] В другом варианте осуществления форма В имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,8±0,2, 13,3±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 23,1±0,2, 23,7±0,2 и 24,7±0,2.

[0035] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В, измеренная с помощью ТГА, характеризуется потерей массы на 0,6% при изменении температуры от 25 до 150 °С без дальнейших событий до начала распада при ~200 °С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма В имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 7.

[0036] В другом варианте осуществления форма В имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,8±0,2, 13,3±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 23,1±0,2, 23,7±0,2 и 24,7±0,2.

[0037] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В, измеренная с помощью ДСП, как показано на ФИГ. 8, характеризуется наличием прироста массы от примерно 0,6% при 60% ОВ до 2,9% при 70% ОВ с дополнительным увеличением до 2,5% при ОВ 90%. После потери массы до 2,2% при изменении ОВ от 90% до 70%, быстрая потеря массы наблюдается при изменении ОВ от 70 до 50% с изменением массы от 2,2% до 0,4%. Наблюдается постоянное плавное снижение массы до 0% при изменении ОВ от 50 до 0%. Циклические повторы демонстрируют небольшой гистерезис.

[0038] В другом варианте осуществления форма В имеет: 1) одну или более характеристик ДСП, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,8±0,2, 13,3±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 23,1±0,2, 23,7±0,2 и 24,7±0,2.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0039] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В по существу не содержит остаточных органических растворителей.

[0040] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С.

5 [0041] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из $16,4\pm 0,2$ и $19,7\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления присутствует только один характеристический пик. В некоторых вариантах осуществления присутствуют два характеристических пика.

10 [0042] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,7\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$.

15 [0043] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,7\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $17,1\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$, $26,7\pm 0,2$, $27,2\pm 0,2$, $28,1\pm 0,2$, $29,0\pm 0,2$, $29,4\pm 0,2$ и $29,8\pm 0,2$.

20 [0044] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более следующих пиков при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,7\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$.

25 [0045] В другом варианте осуществления кристаллическая форма С имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 9.

[0046] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С, измеренная с помощью ДСК, характеризуется началом небольшого эндотермического пика при примерно 58°C и интенсивного эндотермического пика при примерно 118°C . В одном варианте

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

осуществления кристаллическая форма С имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 10.

[0047] В другом варианте осуществления форма С имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,7 \pm 0,2, 13,3 \pm 0,2, 13,9 \pm 0,2, 14,2 \pm 0,2, 15,5 \pm 0,2, 16,4 \pm 0,2, 17,8 \pm 0,2, 18,0 \pm 0,2, 19,7 \pm 0,2, 23,2 \pm 0,2, 23,7 \pm 0,2, 24,4 \pm 0,2 и 26,7 \pm 0,2.

[0048] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С, измеренная с помощью ТГА, характеризуется ступенчатой потерей массы на примерно 1,2% при изменении температуры от примерно 45 $^{\circ}$ С до примерно 86 $^{\circ}$ С до начала распада при примерно 260 $^{\circ}$ С.

10 В другом варианте осуществления кристаллическая форма С имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 10.

[0049] В другом варианте осуществления форма С имеет и: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,7 \pm 0,2, 13,3 \pm 0,2, 13,9 \pm 0,2, 14,2 \pm 0,2, 15,5 \pm 0,2, 16,4 \pm 0,2, 17,8 \pm 0,2, 18,0 \pm 0,2, 19,7 \pm 0,2, 23,2 \pm 0,2, 23,7 \pm 0,2, 24,4 \pm 0,2 и 26,7 \pm 0,2.

[0050] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С представляет собой гидрат.

[0051] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму D.

[0052] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик.

[0053] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую характеристический пик при значении $^{\circ}2\theta$ при 4,4 \pm 0,2.

[0054] В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: 4,4 \pm 0,2,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

13,6±0,2, 13,8±0,2, 15,2±0,2, 16,3±0,2, 17,7±0,2, 18,0±0,2, 20,9±0,2, 22,6±0,2, 23,0±0,2 и 27,6±0,2.

[0055] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: 4,4±0,2, 8,9±0,2, 10,0±0,2, 11,2±0,2, 12,3±0,2, 12,7±0,2, 13,4±0,2, 13,6±0,2, 13,8±0,2, 14,3±0,2, 15,2±0,2, 16,1±0,2, 16,3±0,2, 16,9±0,2, 17,7±0,2, 18,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 20,1±0,2, 20,9±0,2, 21,2±0,2, 21,8±0,2, 22,6±0,2, 23,0±0,2, 23,5±0,2, 24,2±0,2, 24,7±0,2, 25,2±0,2, 26,1±0,2, 26,3±0,2, 27,2±0,2, 27,6±0,2, 27,9±0,2, 28,3±0,2, 29,0±0,2 и 29,2±0,2.

[0056] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более следующих пиков при значении $^{\circ}2\theta$: 4,4±0,2, 13,6±0,2, 13,8±0,2, 15,2±0,2, 16,3±0,2, 17,7±0,2, 18,0±0,2, 20,9±0,2, 22,6±0,2, 23,0±0,2 и 27,6±0,2.

[0057] В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 13.

[0058] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D характеризуется эндотермическим пиком с максимальным значением при примерно 84 °С и другим эндотермическим пиком с максимальным значением при примерно 110 °С при измерении путем дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0059] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 14.

[0060] В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 4,4±0,2, 13,6±0,2, 13,8±0,2, 15,2±0,2, 16,3±0,2, 17,7±0,2, 18,0±0,2, 20,9±0,2, 22,6±0,2, 23,0±0,2 и 27,6±0,2.

[0061] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D, измеренная с помощью ТГА, характеризуется ступенчатой потерей массы на примерно 4,3% при изменении температуры от примерно 45 °С до примерно 116 °С до начала распада при примерно 260 °С.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0062] В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 14. В одном варианте осуществления кристаллическая форма D представляет собой гидрат.

5 [0063] В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $4,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.

10 [0064] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму E.

[0065] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик.

15 [0066] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,2\pm 0,2$ и $10,2\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления присутствует только один характеристический пик. В некоторых вариантах осуществления присутствуют два характеристических пика.

20 [0067] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$.

25 [0068] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,2\pm 0,2$, $9,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $15,4\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,8\pm 0,2$, $27,2\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$, $27,9\pm 0,2$, $28,6\pm 0,2$ и $29,0\pm 0,2$.

[0069] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более следующих пиков при значении $^{\circ}2\theta$: $5,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0070] В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 15.

[0071] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E, измеренная с помощью ДСК, характеризуется началом эндотермического пика при примерно 99 °С с теплотой плавления 47 Дж/г.

[0072] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 16.

[0073] В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,2±0,2, 10,2±0,2, 11,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 16,9±0,2, 17,7±0,2, 20,3±0,2, 20,5±0,2 и 21,9±0,2.

[0074] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E, измеренная с помощью ТГА, характеризуется малой потерей массы для кристаллической формы E до температуры примерно 94 °С до начала распада при примерно 240 °С.

[0075] В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 17.

[0076] В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,2±0,2, 10,2±0,2, 11,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 16,9±0,2, 17,7±0,2, 20,3±0,2, 20,5±0,2 и 21,9±0,2.

[0077] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E, измеренная с помощью ДСП, характеризуется постепенным приростом массы на 1,2% при изменении ОВ от 5% до 95%. Во время десорбции прирост массы терялся из-за некоторого гистерезиса.

[0078] В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет по существу изотерму ДСП, как показано на ФИГ. 18.

[0079] В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет: 1) одну или более характеристик ДСП, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую

дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,2±0,2, 10,2±0,2, 11,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 16,9±0,2, 17,7±0,2, 20,3±0,2, 20,5±0,2 и 21,9±0,2.

[0080] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E по существу не содержит остаточных органических растворителей.

- 5 [0081] Аморфное основание без 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 19, и модулированную термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 20.

- 10 [0082] В другом варианте осуществления смесь кристаллических форм А и В имеет профиль РПД по существу как показано на нижнем графике на ФИГ. 21.

[0083] В одном варианте осуществления кристаллические формы по настоящему изобретению являются на меньшей мере 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% кристаллическими.

- 15 [0084] В другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции для применения в способах, включающие терапевтически эффективное количество кристаллической формы ингибитора KRas G12C 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

- 20 [0085] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму А. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму В. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму D. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму Е. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь
25 любых двух или более форм А–Е. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых двух или более форм А–Е с аморфной формой.

[0086] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат 95% кристаллической формы 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-

1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила или его солей. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 95% кристаллической формы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 90% кристаллической формы. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 80% кристаллической формы. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 70% кристаллической формы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 60% кристаллической формы. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 50% кристаллической формы. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму А. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму В. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму D. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму Е. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых двух или более форм А–Е. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых двух или более форм А–Е с аморфной формой.

[0087] В одном аспекте изобретения в данном документе предложены способы ингибирования активности KRas G12C в клетке, включающие приведение клетки, в которой требуется ингибирование активности KRas G12C, в контакт с терапевтически эффективным количеством кристаллической формы по настоящему изобретению отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или разбавителями. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму А. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму В. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму D. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму Е. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых двух или более форм А–Е. В другом варианте

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых двух или более форм А–Е с аморфной формой.

[0088] В одном аспекте настоящего изобретения в настоящем документе предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту 5 терапевтически эффективного количества кристаллической формы ингибитора KRAS G12C по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак, связанный с G12C KRAS. В одном варианте осуществления рак, связанный с G12C KRas, представляет собой рак легкого. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму А. В другом варианте осуществления кристаллическая форма 10 представляет собой форму В. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму D. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму Е. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых двух или более форм А–Е. В другом варианте 15 осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых двух или более форм А–Е с аморфной формой.

[0089] В данном документе также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает (а) определение того, что рак связан с 20 мутацией KRas G12C (например, рак, связанный с KRas G12C) (например, как определено с использованием одобренного регуляторным органом, таким как FDA, анализа или набора); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества кристаллической формы ингибитора KRAS G12C по настоящему изобретению или его солей отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными 25 веществами и/или разбавителем. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму А. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму В. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму D. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму Е. В одном варианте осуществления кристаллическая форма 30 представляет собой смесь любых двух или более форм А–Е. В другом варианте

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых двух или более форм А–Е с аморфной формой.

[0090] В одном варианте осуществления субъект представляет собой взрослого пациента. В одном варианте осуществления субъект представляет собой пациента педиатрического
5 профиля.

[0091] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, перед лечением композицией или способами по настоящему изобретению пациент проходил лечение с использованием одного или более из следующего: химиотерапия, целевое противораковое средство, лучевая терапия и хирургическое
10 вмешательство, и, необязательно, предшествующее лечение не было успешным; и/или пациенту проводили хирургическое вмешательство, и, необязательно, хирургическое вмешательство не было успешным; и/или пациента лечили химиотерапевтическим агентом на основе платины, и, необязательно, ранее было установлено, что пациент не реагирует на лечение химиотерапевтическим агентом на основе платины; и/или пациента лечили
15 ингибитором киназы, и, необязательно, предшествующее лечение ингибитором киназы не было успешным; и/или пациента лечили одним или более другими терапевтическими агентами.

[0092] В другом аспекте настоящего изобретения в данном документе предложен способ получения кристаллических форм ингибитора KRas G12C. В одном варианте осуществления
20 способ описывает получение кристаллической формы А. В одном варианте осуществления способ описывает получение кристаллической формы В. В одном варианте осуществления способ описывает получение кристаллической формы С. В одном варианте осуществления способ описывает получение кристаллической формы D. В одном варианте осуществления способ описывает получение кристаллической формы Е.

25

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0093] На ФИГ. 1А и ФИГ. 1В представлены рентгеновские порошковые дифрактограммы свободного основания кристаллической формы А 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в соответствии с примерами 1А и 1В соответственно.

[0094] На ФИГ. 2 представлен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы А, полученной в соответствии с примером 1А.

- 5 [0095] На ФИГ. 3 представлен комбинированный профиль термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы А, полученной в соответствии с примером 1А.

[0096] На ФИГ. 4 представлен профиль изотермы динамической сорбции паров (ДСП) кристаллической формы А, полученной в соответствии с примером 1.

- 10 [0097] На ФИГ. 5А представлен профиль РПД кристаллической формы В, полученной в соответствии с примером 2D. На ФИГ. 5В представлен дополнительный профиль РПД кристаллической формы В.

[0098] На ФИГ. 6 представлен профиль ДСК кристаллической формы В, полученной в соответствии с примером 2В.

- 15 [0099] На ФИГ. 7 представлен комбинированный профиль ДСК и ТГА кристаллической формы В, полученной в соответствии с примером 2В.

[0100] На ФИГ. 8 представлен профиль изотермы ДСП кристаллической формы В, полученной в соответствии с примером 2В.

- 20 [0101] На ФИГ. 9 представлен профиль РПД кристаллической формы С, полученной в соответствии с примером 3.

[0102] На ФИГ. 10 представлен комбинированный профиль ДСК и ТГА кристаллической формы С, полученной в соответствии с примером 3.

[0103] На ФИГ. 11 представлен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы А, полученной в соответствии с примером 1В.

- 25 [0104] На ФИГ. 12 представлен профиль ДСК кристаллической формы В, полученной в соответствии с примером 2С.

- [0105] На ФИГ. 13 представлен профиль РПД кристаллической формы D, полученной в соответствии с примером 4.
- [0106] На ФИГ. 14 представлен профиль ДСК и профиль ТГА кристаллической формы D, полученной в соответствии с примером 4.
- 5 [0107] На ФИГ. 15 представлен профиль РПД кристаллической формы E, полученной в соответствии с примером 5.
- [0108] На ФИГ. 16 представлен профиль ДСК кристаллической формы E, полученной в соответствии с примером 5.
- [0109] На ФИГ. 17 представлен профиль ТГА кристаллической формы E, полученной в
10 соответствии с примером 5.
- [0110] На ФИГ. 18 представлен профиль изотермы ДСП кристаллической формы E.
- [0111] На ФИГ. 19 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) аморфного свободного основания 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила.
15
- [0112] На ФИГ. 20 представлен модулированный профиль ДСК аморфного свободного основания 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в соответствии со сравнительным примером 3.
- 20 [0113] На ФИГ. 21 представлен профиль РПД смеси кристаллической формы А и формы В в сравнении с профилем РПД аморфного свободного основания 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, полученного в соответствии со сравнительным примером 4.
- 25 [0114] На ФИГ. 22 представлен профиль ДСК кристаллической формы В, полученной в соответствии с примером 2D.
- [0115] На ФИГ. 23 представлено изображение, полученное методом поляризационной микроскопии, 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-

дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, полученного из изопропанол-гептана при 40 °С. Для определения структуры формы В использовали пластинообразный кристалл, а для определения структуры формы А использовали небольшой игольчатый кристалл.

5 [0116] На ФИГ. 24 представлено наложение смоделированных профилей РПД формы А (снизу), формы В (b) и общей массы исходного вещества (с), показывающее, что общая масса представляла собой смесь формы А и формы В2.

[0117] На ФИГ. 25 представлена форма и структура элементарной ячейки в кристаллической структуре 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в форме А, содержащей две молекулы (сверху), и в форме В, содержащей четыре молекулы (снизу).

10

[0118] На ФИГ. 26 представлено изображение, полученное методом поляризационной микроскопии, 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, полученного из смеси изопропанол-вода. Структуру определяли как форму С.

15

[0119] На ФИГ. 27 представлена форма и структура элементарной ячейки в кристаллической структуре 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в форме С (сверху) и в форме В (снизу).

20

[0120] На ФИГ. 28 представлен профиль РПД кристаллической формы В, полученной в соответствии с примером 2F.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 [0121] Настоящее изобретение относится к кристаллической форме ингибитора KRas G12C 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила и кристаллической форме его фармацевтически приемлемой соли. В частности, настоящее изобретение относится к кристаллическим формам ингибитора KRas G12C 2-[(2S)-4-[7-(8-

хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин -4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, фармацевтическим композициям, содержащим кристаллические формы, способам получения кристаллических форм и способам их применения.

5 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0122] Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины в настоящем документе имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки.

10 [0123] В настоящем документе «KRas G12C» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: вариант p.Gly12Cys.

15 [0124] В настоящем документе «ингибитор KRas G12C» относится к ингибитору KRas G12C настоящего изобретения: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил и его новая соль согласно описанию в данном документе. Указанное соединение способно к отрицательной модуляции или ингибированию, полному
20 или частичному, ферментативной активности KRas G12C. Ингибитор KRas G12C согласно настоящему изобретению взаимодействует с KRas G12C и необратимо связывает его, образуя ковалентный аддукт с сульфгидрильной боковой цепью цистеинового остатка в положении 12, что приводит к ингибированию ферментативной активности KRas G12C.

[0125] Используемый в данном документе термин «форма А» или «кристаллическая
25 форма А» при использовании отдельно относится к 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо [3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрилу формы А.

[0126] Используемый в данном документе термин «форма В» или «кристаллическая форма В» при использовании отдельно относится к 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрилу формы В.

[0127] Используемый в данном документе термин «форма С» или «кристаллическая форма С» при использовании отдельно относится к 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрилу формы С.

[0128] Используемый в данном документе термин «форма D» или «кристаллическая форма D» при использовании отдельно относится к 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо [3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрилу формы D.

[0129] Используемый в данном документе термин «форма E» или «кристаллическая форма E» при использовании отдельно относится к 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрилу формы E.

[0130] Используемый в данном документе термин «сольват» относится к кристаллической форме ингибитора KRas G12C, который содержит растворитель.

[0131] Используемый в данном документе термин «гидрат» относится к сольвату, в котором растворитель содержит воду.

[0132] Используемый в данном документе термин «остаточные органические растворители» относится к органическим летучим химическим веществам, используемым или полученным в процессе кристаллизации/производства, которые не полностью удалены во время способа изготовления.

[0133] Используемый в данном документе термин «по существу не содержит остаточных органических растворителей» означает, что изготовленный фармацевтический препарат, например фармацевтический препарат, содержащий кристаллическую форму 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, содержит менее 1,0 масс. % остаточных органических растворителей, содержит менее 0,5 масс. % остаточных органических растворителей, содержит менее 0,4 масс. % остаточных органических

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

растворителей, содержит менее 0,3 масс. % остаточных органических растворителей, содержит менее 0,2 масс. % остаточных органических растворителей или содержит менее 0,1 масс. % остаточных органических растворителей.

[0134] «Заболевание или нарушение, связанное с G12C KRas» в настоящем документе относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с или опосредованным или имеющим мутацию G12C KRas. Неограничивающим примером заболевания или нарушения, связанного с G12C KRas, является рак, связанный с G12C KRas.

[0135] В настоящем документе термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и человек. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект ощущал и/или отмечал по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, которое лечат и/или предотвращают. В некоторых вариантах осуществления у субъекта выявлен или диагностирован рак, имеющий мутацию G12C KRas (например, при определении с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет опухоль, которая положительна по мутации G12C KRas (например, при определении с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом). Субъект может представлять собой субъекта с опухолью(ями), имеющей(ими) положительный статус мутации KRas G12C (например, при определении с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA). Субъект может представлять собой субъекта, у которого опухоли имеют мутацию KRas G12C (например, при определении с использованием набора или анализа, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA). В некоторых вариантах осуществления субъект предположительно имеет рак, связанный с геном G12C KRas. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется медицинская карта, в которой указано, что указанный субъект страдает от опухоли, имеющей мутацию KRas G12C (и необязательно в клинической карте указано, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе).

[0136] Термин «пациент педиатрического профиля» в настоящем документе относится к пациенту младше 16 лет на момент постановки диагноза или лечения. Термин

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

«педиатрический» можно дополнительно разделить на различные подгруппы, включая: новорожденных (от рождения и первый месяц жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до 21 года включительно (до, но не включая двадцать второй день рождения). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; and Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[0137] В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, исследование применяется для определения возможного наличия у пациента мутации KRas G12C с использованием образца (например, биологического образца или биоптата, такого как залитый в парафин биоптат), взятого у пациента (например, пациента, предположительно страдающего от рака, связанного с KRas G12C, пациента, имеющего один или более симптомов рака, связанного с KRas G12C, и/или пациента, имеющего повышенный риск развития рака, связанного с KRas G12C), и может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с зондом «Break-apart», саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и ПЦР-амплификацию (например, ОТ-ПЦР, количественную ОТ-ПЦР в реальном времени, аллель-специфическое генотипирование или цкПЦР). Как известно в данной области техники, указанные исследования обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного зонда с меченой нуклеиновой кислотой или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0138] Термин «регулирующий орган» относится к государственному органу, дающему разрешение на медицинское применение фармацевтических агентов в данной стране. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

[0139] Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» кристаллической формы 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила или его соли представляет собой количество, достаточное для облегчения или, в некоторых случаях, уменьшения симптома или остановки или обратного развития состояния, или отрицательного модулирования или

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

ингибирования активности KRas G12C. Указанное количество может быть введено в виде одной дозировки или может быть введено согласно режиму, при котором оно является эффективным.

5 [0140] В данном контексте лечение означает любой способ, посредством которого происходит облегчение или иное благоприятное изменение симптомов или патологии состояния, нарушения или заболевания. Лечение также включает любое фармацевтическое применение композиций согласно настоящему описанию.

10 [0141] В настоящем документе ослабление симптомов конкретного нарушения путем введения конкретной фармацевтической композиции относится к любому облегчению, которое может быть постоянным или временным, долгосрочным или краткосрочным, которое может быть объяснено или связано с введением композиции.

15 [0142] В настоящем документе термин «примерно», если его используют для модификации определенного в числовой форме параметра (например, дозы кристаллической формы ингибитора KRAS, описанной в данном документе, или кристаллической формы его фармацевтически приемлемой соли или продолжительности лечения, описанных в данном документе), означает, что указанный параметр может изменяться в пределах 10% ниже или выше указанного числового значения данного параметра. Например, доза примерно 5 мг/кг день может составлять от 4,5 мг/кг до 5,5 мг/кг. Подразумевается, что «примерно», если его используют в начале списка параметров, модифицирует каждый параметр. Например, 20 «примерно 0,5 мг, 0,75 мг или 1,0 мг» обозначает примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг или примерно 1,0 мг. Аналогично, «примерно 5% или более, 10% или более, 15% или более, 20% или более и 25% или более» обозначает примерно 5% или более, примерно 10% или более, примерно 15% или более, примерно 20% или более и примерно 25% или более.

25 [0143] Используемый в настоящем документе термин «примерно» при использовании в отношении пиковых положений РПД относится к свойственной вариабельности пиков в зависимости от калибровки прибора, способов, используемых для получения кристаллических форм по настоящему изобретению, возраста кристаллических форм и типа прибора, используемого в анализе. Вариабельность контрольно-измерительных приборов, используемых для анализа РПД, составляла примерно $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

30 ОБЩИЕ СПОСОБЫ И КОНТРОЛЬНО-ИЗМЕРИТЕЛЬНЫЕ ПРИБОРЫ

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0144] В иллюстративных примерах использовали общие способы, описанные ниже, если не указано иное.

[0145] Кристаллические формы могут быть проанализированы с помощью любого подходящего аналитического способа или процедуры анализа, включая, без ограничения, рентгеновскую порошковую дифракцию, ЯМР, дифференциальную сканирующую калориметрию, термогравиметрический анализ и гравиметрическую сорбцию паров, чтобы убедиться в образовании предпочтительной кристаллической формы ингибитора KRas G12C. Кристаллическую форму обычно получают в количестве более 50% по массе фактического выхода, более 60% по массе фактического выхода, более 70% по массе фактического выхода, более 80% по массе фактического выхода, более 90% по массе фактического выхода или более 95% по массе фактического выхода.

[0146] В одном варианте осуществления кристаллические формы по настоящему изобретению являются на меньшей мере 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% кристаллическими.

15 Рентгеновская порошковая дифракция (РПД)

[0147] Анализ профиля рентгеновской порошковой дифракции (диффрактограммы) проводили на дифрактометре PANalytical X'Pert Pro MPD с использованием падающего пучка излучения Cu K α , образующегося в длинном тонкофокусном источнике и никеле, и в соответствии с инструкциями производителя. Дифрактометр был настроен с возможностью использования симметричной геометрии Брэгга — Брентано.

[0148] Перед анализом кремниевый образец (NIST SRM 640e) проанализировали, чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Обычно образец пробы готовили в виде тонкого центра кругового слоя на кремниевой подложке с нулевым фоном. Для сведения к минимуму фона, создаваемого воздухом, использовали антирассеивающие щели. Щели Соллера для падающих и дифрагированных пучков для сведения к минимуму расширения от осевого расхождения. Диффрактограммы получали с использованием сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца. Программное обеспечение, используемое для сбора и анализа данных, представляло собой ПО Data Collector Software, версия 5,5.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[0149] Для определенных образцов анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+ в соответствии с инструкциями производителя.

5 Коррекцию тау-интервала проводили с использованием индия, олова и цинка. Температуру и энтальпию регулировали, используя октан, фенилсалицилат, индий, олово и цинк.

[0150] Как правило, каждый образец помещали в герметично закрытый алюминиевый поддон, образец взвешивали, а крышку прокалывали и помещали в ДСК-ячейку. Второй алюминиевый поддон для ДСК такой же массы конфигурировали в виде поддона для образцов для эталонной стороны ячейки и крышку прокалывали. Данные собирали при температуре от 25 °С до 350 °С при 10 °С/мин.

[0151] Для некоторых других образцов данные ДСК собирали на приборе TA Instruments Q2000, оснащенный 50-позиционным автоматическим пробоотборником. Как правило, 0,5–3 мг каждого образца в алюминиевом поддоне с игольчатыми отверстиями нагревали со скоростью 10 °С/мин от 25 °С до 300 °С. Над образцом поддерживали продувку сухим азотом со скоростью 50 мл/мин. ДСК с температурной модуляцией проводили с базовой скоростью нагрева 2 °С/мин и параметрами температурной модуляции $\pm 0,636$ °С (амплитуда) каждые 60 секунд (период). Для управления прибором использовали программное обеспечение Advantage для Q Series и Thermal Advantage, а данные анализировали с помощью Universal Analysis.

[0152] Для других образцов данные ДСК собирали на приборе TA Instruments Discovery DSC, оснащенный 50-позиционным автоматическим пробоотборником. Как правило, 0,5–3 мг каждого образца в алюминиевом поддоне с игольчатыми отверстиями нагревали со скоростью 10 °С/мин от 25 °С до ~ 300 °С. Над образцом поддерживали продувку сухим азотом со скоростью 50 мл/мин. Для управления прибором использовали программное обеспечение TRIOS, а данные анализировали с помощью TRIOS или Universal Analysis.

[0153] Опытный специалист может применять обычные вариации вышеописанных техник.

Термогравиметрический анализ (ТГА)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0154] Анализ TGA или комбинированный анализ ДСК/ТГА проводили с использованием анализатора Mettler-Toledo TGA/DSC3+ в соответствии с инструкциями производителя. Регулировку температуры и энтальпии проводили, используя индий, олово и цинк, и проверяли с помощью индия. Весы проверяли с помощью оксалата кальция. Как правило, 5 каждый образец загружали на открытый алюминиевый поддон для ДСК, поддон герметически запечатывали, крышку прокалывали, поддон помещали в печь для ТГА и нагревали со скоростью 10 °С/мин от температуры окружающей среды до 350 °С с продувкой азотом.

Динамическая сорбция паров (ДСП)

10 [0155] Изотермы сорбции пара получали с использованием анализатора сорбции влажности Surface Measurement System (SMS) DVS Intrinsic, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control. Перед анализом образцы не сушили. Данные сорбции и десорбции собирали в диапазоне относительной влажности (ОВ) 5–95% с шагом увеличения 10% ОВ с продувкой азотом. Критерий равновесия, используемый для анализа, составлял 15 менее 0,0100% изменения массы за 5 минут с максимальным временем равновесия 3 часа.

Поляризованная световая микроскопия

[0156] Образование кристаллов наблюдали с помощью световой микроскопии в поляризованном свете. Световую микроскопию проводили с использованием микроскопа Leica DMLP Compound Polarizing Light Microscope, оснащенного цветной камерой Spot 20 Insight. Каждый образец помещали на предметное стекло, на образец накладывали покровное стекло и добавляли каплю минерального масла, чтобы покрыть образец за счет капиллярности. Изображения получали при температуре окружающей среды с использованием программного обеспечения Spot Advance версии 4.5.9, созданного 9 июня 2005 г.

25 Ядерный магнитный резонанс

[0157] Спектры ЯМР раствора получали с использованием спектрометра Avance 600 MHz NMR в соответствии с инструкциями производителя. Образец получали путем растворения примерно 5–10 мг образца в DMSO d₆-содержащем TMS.

ИНГИБИТОР KRAS G12C

[0158] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе предложены кристаллические формы KRAS G12C 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, также известного как MRTX849.

- 5 [0159] Как отмечалось выше, известны способы получения ингибиторов KRas G12C, описанных в настоящем документе. Например, в международной патентной заявке PCT/US2018/061060, поданной 14 ноября 2018 года, опубликованной как WO2019/099524A1 23 мая 2019 года, и в соответствующей публикации заявки на патент США под номером US2019014444 описаны подходящие промежуточные продукты и общие схемы реакций для
- 10 получения ингибиторов KRas G12C, а также приведен подробный путь синтеза для получения аморфного 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в примере 478. В настоящем документе описаны
- 15 способы получения кристаллических форм 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила.

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА KRAS G12C

[0160] Примеры способов получения кристаллической форм А–Е описаны в примерах 1–5 соответственно.

- 20 [0161] Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного свободного основания 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила показана на ФИГ. 19. Как показано на ФИГ. 19, рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного свободного основания не содержит каких-либо характеристических пиков.
- 25 [0162] Профиль ДСК аморфного свободного основания 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила показана на ФИГ. 20. Как показано на ФИГ. 20, термограмма ДСК демонстрирует температуру стеклования ~70 °С, которая является относительно низкой температурой стеклования, и поэтому считается, что с этим

связаны технологический трудности и повышенная физическая и химическая нестабильность из-за большей подвижности молекул в твердом теле.

[0163] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму А. В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД), содержащую по меньшей мере один характеристический пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из $8,6\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$ и $18,3 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления присутствует только один характеристический пик. В некоторых вариантах осуществления присутствуют два характеристических пика. В некоторых вариантах осуществления присутствуют три характеристических пика. В некоторых вариантах осуществления присутствуют четыре характеристических пика.

[0164] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,8\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$.

[0165] В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,8\pm 0,2$, $7,1\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,5\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $27,2\pm 0,2$, $28,0\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$ и $29,6\pm 0,2$.

[0166] В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более пиков при $^{\circ}2\theta$ при $8,6\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$ и $18,3 \pm 0,2$.

[0167] В других вариантах осуществления кристаллическая форма А имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 1.

[0168] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется началом эндотермического пика при примерно 107°C с теплотой плавления 46 Дж/г при измерении с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В другом

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

варианте осуществления кристаллическая форма А имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 2. В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется началом эндотермического пика при приблизительно 119 °С с теплотой плавления 58 Дж/г при измерении с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 11.

[0169] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $8,6 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$ и $18,3 \pm 0,2$.

10 [0170] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,8 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$.

15 [0171] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется малой потерей веса до начала распада при приблизительно 200 °С при измерении путем термогравиметрического анализа (ТГА). В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 3.

[0172] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,8 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$.

[0173] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $8,6 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$ и $18,3 \pm 0,2$.

[0174] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется наблюдаемым приростом массы от 0,4% при ОВ от 5% до 90%, и при уменьшении ОВ во время десорбции наблюдаемый прирост массы терялся при измерении с помощью

динамической сорбции паров (ДСП). В другом варианте осуществления кристаллическая форма А имеет по существу изотерму ДСП, как показано на ФИГ. 4.

[0175] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ДСП, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,8±0,2, 8,6±0,2, 12,3±0,2, 13,0±0,2, 14,2±0,2, 14,6±0,2, 16,0±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 18,3±0,2, 20,4±0,2, 21,2±0,2, 23,9±0,2 и 25,5±0,2.

[0176] В другом варианте осуществления форма А имеет: 1) одну или более характеристик ДСП, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 8,6 ±0,2, 14,6±0,2, 16,9±0,2 и 18,3 ±0,2.

[0177] В одном варианте осуществления кристаллическая форма А по существу не содержит остаточных органических растворителей.

[0178] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму В.

[0179] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из 16,7±0,2, 17,5±0,2 и 18,8±0,2. В некоторых вариантах осуществления присутствует только один характеристический пик. В некоторых вариантах осуществления присутствуют два характеристических пика. В некоторых вариантах осуществления присутствуют три характеристических пика.

[0180] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: 5,8±0,2, 13,3±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,4±0,2, 17,9±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 23,1±0,2, 23,7±0,2 и 24,7±0,2.

[0181] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: 5,8±0,2, 9,1±0,2, 11,2±0,2, 11,6±0,2, 12,3±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 13,6±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 14,5±0,2, 15,3±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,4±0,2, 17,9±0,2, 18,1±0,2, 18,4±0,2, 18,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 20,4±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 22,6±0,2, 23,1±0,2, 23,4±0,2, 23,7±0,2, 24,0±0,2, 24,3±0,2,

24,7±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 25,8±0,2, 26,3±0,2, 26,7±0,2, 27,3±0,2, 27,6±0,2, 28,6±0,2, 29,4±0,2, 29,7±0,2 и 30,0±0,2.

[0182] В другом варианте осуществления кристаллическая форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более следующих пиков при °2θ:
5 5,8±0,2, 13,3±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 23,1±0,2, 23,7±0,2 и 24,7±0,2.

[0183] В другом варианте осуществления кристаллическая форма В имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 5А или на ФИГ. 5В.

[0184] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В характеризуется малой потерей массы до 111 °С и началом эндотермического пика при примерно 118 °С с теплотой плавления 49 Дж/г по данным ДСК. В другом варианте осуществления кристаллическая форма В имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 6.

[0185] В другом варианте осуществления форма В имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при °2θ, выбранный из 5,8±0,2, 13,3±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 23,1±0,2, 23,7±0,2 и 24,7±0,2.
15

[0186] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В, измеренная с помощью ТГА, характеризуется малой потерей массы для кристаллической формы В до температуры примерно 111 °С до начала распада при примерно 250 °С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма В имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 7.
20

[0187] В другом варианте осуществления форма В имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при °2θ, выбранный из 5,8±0,2, 13,3±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 23,1±0,2, 23,7±0,2 и 24,7±0,2.
25

[0188] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В, измеренная с помощью ДСП, характеризуется приростом массы на 0,2 масс. % при ОВ от 5% до 55% с увеличением на 3,5 масс. % при ОВ от 55% до 95%. Прирост массы соответствует 1,3 мол воды. Во время

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

десорбции прирост массы терялся из-за некоторого гистерезиса. В другом варианте осуществления кристаллическая форма В имеет по существу изотерму ДСП, как показано на ФИГ. 8.

[0189] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В, измеренная с помощью ДСП, как показано на ФИГ. 8, характеризуется наличием прироста массы от примерно 0,6% при 60% ОВ до 2,9% при 70% ОВ с дополнительным увеличением до 2,5% при ОВ 90%. После потери массы до 2,2% при изменении ОВ от 90% до 70%, быстрая потеря массы наблюдается при изменении ОВ от 70 до 50% с изменением массы от 2,2% до 0,4%. Наблюдается постоянное плавное снижение массы до 0% при изменении ОВ от 50 до 0%. Циклические повторы демонстрируют небольшой гистерезис.

[0190] В другом варианте осуществления форма В имеет: 1) одну или более характеристик ДСП, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,8±0,2, 13,3±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 23,1±0,2, 23,7±0,2 и 24,7±0,2.

[0191] В одном варианте осуществления кристаллическая форма В по существу не содержит остаточных органических растворителей.

[0192] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С.

[0193] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из 16,4±0,2 и 19,7±0,2. В некоторых вариантах осуществления присутствует только один характеристический пик. В некоторых вариантах осуществления присутствуют два характеристических пика.

[0194] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: 5,7±0,2, 13,3±0,2, 13,9±0,2, 14,2±0,2, 15,5±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 18,0±0,2, 19,7±0,2, 23,2±0,2, 23,7±0,2, 24,4±0,2 и 26,7±0,2.

[0195] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: 5,7 \pm 0,2, 9,0 \pm 0,2, 11,0 \pm 0,2, 11,3 \pm 0,2, 12,3 \pm 0,2, 13,3 \pm 0,2, 13,9 \pm 0,2, 14,2 \pm 0,2, 15,1 \pm 0,2, 15,5 \pm 0,2, 15,8 \pm 0,2, 16,4 \pm 0,2, 17,1 \pm 0,2, 17,3 \pm 0,2, 17,8 \pm 0,2, 18,0 \pm 0,2, 18,4 \pm 0,2, 18,6 \pm 0,2, 19,3 \pm 0,2, 19,7 \pm 0,2, 21,1 \pm 0,2, 21,5 \pm 0,2, 21,8 \pm 0,2, 23,1 \pm 0,2, 23,2 \pm 0,2, 23,6 \pm 0,2, 23,7 \pm 0,2, 24,4 \pm 0,2, 24,7 \pm 0,2, 25,2 \pm 0,2, 26,3 \pm 0,2, 26,7 \pm 0,2, 27,2 \pm 0,2, 28,1 \pm 0,2, 29,0 \pm 0,2, 29,4 \pm 0,2 и 29,8 \pm 0,2.

[0196] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более пиков при значениях $^{\circ}2\theta$ 5,7 \pm 0,2, 13,3 \pm 0,2, 13,9 \pm 0,2, 14,2 \pm 0,2, 15,5 \pm 0,2, 16,4 \pm 0,2, 17,8 \pm 0,2, 18,0 \pm 0,2, 19,7 \pm 0,2, 23,2 \pm 0,2, 23,7 \pm 0,2, 24,4 \pm 0,2 и 26,7 \pm 0,2.

[0197] В другом варианте осуществления кристаллическая форма С имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 9.

[0198] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С характеризуется началом небольшого эндотермического пика при примерно 58 $^{\circ}\text{C}$ и интенсивного эндотермического пика при приблизительно 118 $^{\circ}\text{C}$ по данным ДСК. В одном варианте осуществления кристаллическая форма С имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 10.

[0199] В другом варианте осуществления форма С имеет и: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,7 \pm 0,2, 13,3 \pm 0,2, 13,9 \pm 0,2, 14,2 \pm 0,2, 15,5 \pm 0,2, 16,4 \pm 0,2, 17,8 \pm 0,2, 18,0 \pm 0,2, 19,7 \pm 0,2, 23,2 \pm 0,2, 23,7 \pm 0,2, 24,4 \pm 0,2 и 26,7 \pm 0,2.

[0200] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С, измеренная с помощью ТГА, характеризуется постепенной потерей массы для кристаллической формы С на примерно 1,2% при изменении температуры от примерно 45 $^{\circ}\text{C}$ до примерно 86 $^{\circ}\text{C}$ до начала распада при примерно 260 $^{\circ}\text{C}$. В другом варианте осуществления кристаллическая форма С имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 10.

[0201] В другом варианте осуществления форма С имеет и: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,7\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$.

5 [0202] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С по существу не содержит остаточных органических растворителей.

[0203] В одном варианте осуществления кристаллическая форма С представляет собой гидрат.

[0204] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму D.

10 [0205] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик.

[0206] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму при значении $^{\circ}2\theta$ $4,4\pm 0,2$.

15 [0207] В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $4,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.

20 [0208] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $4,4\pm 0,2$, $8,9\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $12,7\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$, $27,2\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $27,9\pm 0,2$, $28,3\pm 0,2$, $29,0\pm 0,2$ и $29,2\pm 0,2$.

25 [0209] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более пиков при значении $^{\circ}2\theta$ $4,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0210] В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 13.

5 [0211] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D характеризуется эндотермическим пиком с максимальным значением при примерно 84 °С и другим эндотермическим пиком с пиковым максимумом при примерно 110 °С при измерении путем дифференциальной сканирующей калориметрии. В одном варианте осуществления кристаллическая форма D имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 14.

10 [0212] В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $4,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.

15 [0213] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D, измеренная с помощью ТГА, характеризуется постепенной потерей массы для кристаллической формы D на примерно 4,3% при изменении температуры от примерно 45 °С до примерно 116 °С до начала распада при примерно 260 °С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 14.

20 [0214] В другом варианте осуществления кристаллическая форма D имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $4,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.

[0215] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D по существу не содержит остаточных органических растворителей.

25 [0216] В одном варианте осуществления кристаллическая форма D представляет собой гидрат.

[0217] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму E.

[0218] В одном варианте осуществления кристаллическая форма Е имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик.

5 [0219] В одном варианте осуществления кристаллическая форма Е имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один характеристический пик при значениях $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,2\pm 0,2$ и $10,2\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления присутствует только один характеристический пик. В некоторых вариантах осуществления присутствуют два характеристических пика.

10 [0220] В одном варианте осуществления кристаллическая форма Е имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,2\pm 0,2$, $9,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $15,4\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,8\pm 0,2$, $27,2\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$, $27,9\pm 0,2$, $28,6\pm 0,2$ и $29,0\pm 0,2$.

15 [0221] В другом варианте осуществления кристаллическая форма Е имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$.

[0222] В одном варианте осуществления кристаллическая форма Е имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более пиков при значении $^{\circ}2\theta$ при $5,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$.

20 [0223] В другом варианте осуществления кристаллическая форма Е имеет по существу профиль РПД, как показано на ФИГ. 15.

[0224] В одном варианте осуществления кристаллическая форма Е, измеренная с помощью ДСК, характеризуется началом эндотермического пика при примерно 99°C с теплотой плавления 47 Дж/г . В одном варианте осуществления кристаллическая форма Е имеет по существу термограмму ДСК, как показано на ФИГ. 16.

25 [0225] В другом варианте осуществления кристаллическая форма Е имеет: 1) одну или более характеристик ДСК, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

- [0226] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E, измеренная с помощью ТГА, характеризуется незначительной потерей массы для кристаллической формы E до температуры примерно 94 °С до начала распада при приблизительно 240 °С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет по существу профиль ТГА, как показано на ФИГ. 17.
- [0227] В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,2±0,2, 10,2±0,2, 11,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 16,9±0,2, 17,7±0,2, 20,3±0,2, 20,5±0,2 и 21,9±0,2.
- 10 [0228] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E, измеренная с помощью ДСП, характеризуется постепенным приростом массы на 1,2% при изменении ОВ от 5% до 96%. Во время десорбции прирост массы терялся из-за некоторого гистерезиса. В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет по существу изотерму ДСП, как показано на ФИГ. 18.
- 15 [0229] В другом варианте осуществления кристаллическая форма E имеет: 1) одну или более характеристик ТГА, описанных выше; и 2) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,2±0,2, 10,2±0,2, 11,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 16,9±0,2, 17,7±0,2, 20,3±0,2, 20,5±0,2 и 21,9±0,2.
- [0230] В одном варианте осуществления кристаллическая форма E по существу не содержит остаточных органических растворителей.
- 20

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ

- [0231] В одном варианте осуществления кристаллическую форму A получают способом, включающим следующие стадии: суспендирование 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в гептане; термоциклирование полученной суспензии от примерно 25 °С до примерно 80 °С; и выпаривание гептана с получением кристаллической формы A.
- 25 [0232] В другом варианте осуществления кристаллическую форму A получают путем растворения аморфного 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-

ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в смеси IPA:MTBE, затем охлаждения раствора до 50 °С, последующей затравки формы А 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила и охлаждения до 25 °С, фильтрации и сушки с получением кристаллической формы А.

[0233] В другом варианте осуществления кристаллическую форму А получают путем растворения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в IPA при примерно 50 °С, затем позволяют кристаллам формы А сформироваться с течением времени при охлаждении до температуры ниже температуры окружающей среды.

[0234] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает сбор кристаллической формы А. В других вариантах осуществления способ дополнительно включает сушку кристаллической формы А в вакуумной печи до или после сбора.

[0235] В одном варианте осуществления не смешивающийся с водой органический растворитель представляет собой гептан.

[0236] В одном варианте осуществления кристаллическую форму В получают способом, включающим следующие стадии: (а) суспендирование 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в смеси воды и не смешивающегося с водой органического растворителя, нагретого до примерно 50 °С; и (с) медленное охлаждение суспензии до примерно 5 °С с получением кристаллической формы В. В одном таком варианте осуществления образец охлаждали до примерно 5 °С со скоростью примерно 0,5 °С/мин.

[0237] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает сбор кристаллической формы В. В других вариантах осуществления способ дополнительно включает сушку кристаллической формы В в вакуумной печи до или после сбора.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

- [0238] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает затравку суспензии предварительно заданным количеством кристаллической формы В, когда суспензия достигает температуры 30 °С на стадии (с), чтобы способствовать кристаллизации. В одном варианте осуществления в суспензию вводят затравку кристаллической формы В при 30 °С и затем охлаждают до 5 °С.
- [0239] В одном варианте осуществления смешивающийся с водой органический растворитель представляет собой 10% воды в изопропиловом спирте.
- [0240] В одном варианте осуществления смешивающийся с водой органический растворитель представляет собой изопропанол.
- 10 [0241] В другом варианте осуществления 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил растворяют в 10% Н₂О в ПА при примерно 50 °С, затем охлаждают до примерно 5 °С со скоростью примерно 0,5 °С/мин. В этом варианте осуществления, когда раствор достигает примерно 30 °С, его засевают формой В и
- 15 продолжают охлаждение, что приводит к образованию частично кристаллического твердого вещества при 5 °С. В другом варианте осуществления перед сушкой в условиях вакуума используют дополнительные стадии внесения затравки. В некоторых вариантах осуществления твердые вещества анализируют с помощью рентгеновской порошковой дифракции для подтверждения формы В.
- 20 [0242] В еще одном варианте осуществления 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил растворяют в изопропанол/воде (75/25 об./об.) при примерно 70 °С, затем охлаждают до примерно 40 °С в течение примерно 30 мин. В этом варианте осуществления в раствор добавляют затравочную суспензию формы В,
- 25 выдерживают в течение примерно часа при примерно 40 °С и затем охлаждают до примерно 5 °С в течение примерно 10 часов. В этом варианте осуществления твердые вещества собирают, например, путем вакуумной фильтрации и высушивают. В некоторых вариантах осуществления твердые вещества анализируют с помощью рентгеновской порошковой дифракции для подтверждения формы В.

- [0243] В еще одном варианте осуществления 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил растворяют в изопропанол/гептане при примерно 60 °С, затем охлаждают до примерно 45 °С в течение примерно 15 мин. В этом варианте осуществления в раствор добавляют затравочную суспензию, выдерживают при последовательно понижаемой температуре до достижения примерно 20 °С. В этом варианте осуществления твердые вещества собирают, например, путем вакуумной фильтрации и высушивают. В некоторых вариантах осуществления твердые вещества анализируют с помощью рентгеновской порошковой дифракции для подтверждения формы В.
- 5
- [0244] В еще одном другом варианте осуществления 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил растворяют в 30% воды:IPA при примерно 50 °С, затем охлаждают до примерно 25 °С и вносят затравку формы В, затем охлаждают до примерно 5 °С и перемешивают. В этом варианте осуществления формы суспензии фильтруют, а затем высушивают с получением твердых веществ. В некоторых вариантах осуществления твердые вещества анализируют с помощью рентгеновской порошковой дифракции для подтверждения формы В.
- 10
- 15
- [0245] В другом варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму С получают, помещая 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил в изопропанол/воду (75/25 об./об.) и перемешивая, например, в течение примерно 14 дней при температуре окружающей среды, затем собирая твердые вещества путем фильтрации полученной суспензии через шприцевой фильтр. В некоторых вариантах осуществления твердые вещества анализируют с помощью рентгеновской порошковой дифракции для подтверждения формы С.
- 20
- 25
- [0246] В другом варианте осуществления кристаллическую форму D получают путем растворения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в изопропанол при температуре окружающей среды, выпаривания раствора при ~40 °С с получением порошкообразных и стеклообразных твердых веществ, добавления воды к твердым веществам и перемешивания, а затем сбора твердых веществ путем
- 30

фильтрации, предпочтительно вакуумной фильтрации. В некоторых вариантах осуществления эти твердые вещества анализируют с помощью рентгеновской порошковой дифракции для подтверждения формы D.

[0247] В другом варианте осуществления кристаллическую форму E получают, помещая форму D 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в присутствии пентоксида фосфора. В некоторых вариантах осуществления это достигается путем помещения кристаллов формы D в открытый контейнер и помещения этого открытого контейнера в более крупный сосуд, содержащий пентоксид фосфора. В некоторых вариантах осуществления полученные кристаллы формы E анализируют с помощью рентгеновской порошковой дифракции.

[0248] В одном варианте осуществления кристаллические формы по настоящему изобретению являются на меньшей мере 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% кристаллическими.

[0249] Кристаллические формы безводных свободных оснований А—Е могут быть составлены в фармацевтические композиции.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0250] Согласно другому аспекту в изобретении предложены кристаллические формы фармацевтических композиций ингибитора KRas G12C согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, которые можно применять в способах, описанных в настоящем документе. Кристаллические формы ингибитора KRas G12C и его солей могут быть включены в состав любым способом, хорошо известным в данной области техники и могут быть получены с возможностью введения любым способом, включая без ограничений парентеральный, пероральный, подъязычный, чрескожный, местный, интраназальный, внутритрахеальный или ректальный. В определенных вариантах осуществления кристаллические формы ингибитора KRas G12C или тартрат вводят внутривенно в условиях стационара. В одном из вариантов осуществления введение можно проводить пероральным способом.

[0251] В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму А. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму В. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму D. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму Е. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых из форм А–Е.

[0252] Характеристики носителя зависят от способа введения. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» обозначает нетоксичный материал, который совместим с биологической системой, такой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и который не ухудшает эффективность биологической активности активного(-ых) ингредиента(-ов). Таким образом, композиции могут содержать, помимо указанного ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18е издание, ред. А. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

[0253] В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют требуемую биологическую активность вышеуказанных соединений и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты или не проявляют их. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, соли кислотного присоединения, образованные неорганическими кислотами (например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т. п.), и соли, образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памоевая кислота, альгиновая кислота, глутаминовая кислота, аскорбиновая кислота, адипиновая кислота, аспаргиновая кислота, коричная кислота, лауриновая кислота, малоновая кислота, никотиновая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, гиппуровая кислота, глюкогептоновая кислота, тиоциановая кислота, альгиновая кислота, камфорная кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, молочная кислота, никотиновая кислота,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

оротовая кислота, олеиновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, пальмитиновая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, пироглутаминовая кислота, салициловая кислота, полиглутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, этанedisульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота, гидроксинафтойная кислота, полигалактуронозная кислота. Соединения также можно вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые, в частности, включают четвертичную аммониевую соль формулы --NR⁺Z⁻, где R представляет собой водород, алкил или бензил, а Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, --O-алкил, тозилат, мезилат, безилат, сульфонат, фосфат, карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, фумарат, гликолат, малеат, малат, цитрат, тартрат, оксалат, аскорбат, циннамат, манделат, гентисат, гиппурат), аминокислоту (такую как аспарат, глутамат).

[0254] Активное соединение включают в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества и не вызывающем тяжелых токсических эффектов у пациента, которого лечат. В одном варианте осуществления доза активного соединения для всех вышеупомянутых состояний находится в диапазоне от примерно 0,01 до 300 мг/кг, от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг в сутки, от примерно 0,5 до примерно 50 мг/кг в сутки, от примерно 1 до примерно 25 мг/кг в сутки. Типовая дозировка для местного введения может составлять 0,01-3% (масс./масс.) в подходящем носителе. Диапазон эффективных дозировок фармацевтически приемлемых производных может быть вычислен в пересчете на массу доставляемого исходного соединения. Если производное проявляет активность как таковое, то эффективная дозировка может быть оценена, как описано выше, с учетом массы производного или другими средствами, известными специалистам в данной области техники.

[0255] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 95% кристаллической формы. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 90% кристаллической формы. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 80% кристаллической формы. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 70% кристаллической формы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 60% кристаллической формы. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 50% кристаллической формы.

[0256] Фармацевтические композиции, содержащие кристаллические формы ингибитора KRas G12C или его соли, можно использовать в описанных в данном документе способах применения.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

10 [0257] Композиции и способы, предложенные в настоящем описании, можно применять для лечения широкого ряда раковых заболеваний, включая опухоли, такие как карцинома легких, толстой и прямой кишок, поджелудочной железы, предстательной железы, молочной железы, головного мозга, кожи, шейки матки, яичек и т. д. Более конкретно, типы рака, которые можно лечить композициями и способами согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь ими, такие типы опухолей как астроцитарная карцинома, карцинома молочной железы, шейки матки, толстой и прямой кишок, эндометрия, пищевода, желудка, головы и шеи, гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома гортани, легких, полости рта, яичника, предстательной железы и щитовидной железы, а также соответствующие саркомы. Более конкретно, эти соединения можно использовать для лечения следующего:

15 сердечная группа: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; легочная группа: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; группа желудочно-кишечного тракта: пищевод (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкий кишечник (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстый кишечник (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); группа мочеполовой

20

25

30

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

системы: почка (аденокарцинома, опухоль Вильма (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточная карцинома, переходно-клеточная карцинома, аденокарцинома), предстательная железа (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); печеночная группа: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; группа билиарного тракта: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; костная группа: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоклеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохрондрома (остеокартилагинозные экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; группа нервной системы: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоит), оболочки мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), 15 головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), спинной мозг (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома); гинекологическая группа: матка (карцинома эндометрия), шейка матки (карцинома шейки матки, 20 предопухолевая дисплазия шейки матки), яичники (карцинома яичников (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли — Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), маточные трубы (карцинома); гематологическая группа: кровь (миелоидный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома 25 (злокачественная лимфома); кожная группа: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, диспластические невусы, липома, 30

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и группа надпочечников: нейробластома. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

[0258] В данном документе также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12C (например, рак, связанный с KRas G12C) (например, как определено с использованием одобренного регуляторным органом, таким как FDA, анализа или набора); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества кристаллической формы ингибитора KRas G12C отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или разбавителями. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму А. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму В. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму D. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой форму Е. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой смесь любых из форм А–Е.

[0259] В одном варианте осуществления кристаллическую форму ингибитора KRas G12C вводят в виде капсулы в течение периода времени. В вариантах осуществления по настоящему изобретению таблетка или капсула содержит от примерно 10 мг до примерно 1500 мг, например примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 350 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг, примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг, примерно 1200 мг, примерно 1300 мг, примерно 1400 мг и примерно 1500 мг.

[0260] В одном варианте осуществления способ включает пероральное введение кристаллической формы один или два раза в сутки каждый день (в течение периода времени), например, в количестве примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 350 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг, примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 1000 мг, примерно

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

1100 мг, примерно 1200 мг, примерно 1300 мг, примерно 1400 мг и примерно 1500 мг. Пероральное введение кристаллической формы ингибитора KRas G12C происходит, например, один раз в сутки каждый день (в течение периода времени). В одном варианте осуществления ингибитор KRAS вводят перорально один раз в сутки. В другом варианте осуществления ингибитор KRAS G12C вводят перорально два раза в сутки.

[0261] Специалистам в данной области техники понятно, что *in vivo* и *in vitro* испытания с применением подходящих, известных и общепризнанных клеточных и/или животных моделей являются предиктивными для оценки способности экспериментального соединения указанной комбинации или собственно комбинации обеспечивать лечение или предотвращение указанного нарушения.

[0262] Специалистам в данной области техники также понятно, что клинические испытания у людей, включая испытания, впервые проводимые на человеке, испытания для подбора доз и испытания эффективности у здоровых пациентов и/или у пациентов, страдающих от указанного нарушения, можно проводить в соответствии со способами, известными в клинической и медицинской области.

[0263] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, могут приводить к уменьшению объема одной или нескольких солидных опухолей от 1% до 99% (например, от 1% до 98%, от 1% до 95%, от 1% до 90%, от 1 до 85%, от 1 до 80%, 1% до 75%, от 1% до 70%, от 1% до 65%, от 1% до 60%, от 1% до 55%, от 1% до 50%, от 1% до 45%, от 1% до 40%, от 1% до 35 %, от 1% до 30%, от 1% до 25%, от 1% до 20%, от 1% до 15%, от 1% до 10%, от 1% до 5%, от 2% до 99%, от 2% до 90%, от 2% до 85%, от 2% до 80%, от 2% до 75%, от 2% до 70%, от 2% до 65%, от 2% до 60%, от 2% до 55%, от 2% до 50%, 2% до 45%, от 2% до 40%, от 2% до 35%, от 2% до 30%, от 2% до 25%, от 2% до 20%, от 2% до 15%, от 2% до 10%, от 2% до 5 %, от 4% до 99%, от 4% до 95%, от 4% до 90%, от 4% до 85%, от 4% до 80%, от 4% до 75%, от 4% до 70%, от 4% до 65%, от 4% до 60%, от 4% до 55%, от 4% до 50%, от 4% до 45%, от 4% до 40%, от 4% до 35%, от 4% до 30%, от 4% до 25%, 4% до 20%, от 4% до 15%, от 4% до 10%, от 6% до 99%, от 6% до 95%, от 6% до 90%, от 6% до 85%, от 6% до 80%, от 6% до 75 %, от 6% до 70%, от 6% до 65%, от 6% до 60%, от 6% до 55%, от 6% до 50%, от 6% до 45%, от 6% до 40%, от 6% до 35%, от 6% до 30%, от 6% до 25%, от 6% до 20%, от 6% до 15%, от 6% до 10%, от 8% до 99%, от 8% до 95%, от 8% до 90%, 8% до 85%, от 8% до 80%, от 8% до 75%, от 8% до 70% , от 8% до 65%, от 8% до 60%,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

от 8% до 55%, от 8% до 50%, от 8% до 45%, от 8% до 40%, от 8% до 35%, от 8% до 30%, от 8% до 25%, от 8% до 20%, от 8% до 15%, от 10% до 99%, от 10% до 95%, от 10% до 90%, от 10% до 85%, от 10% до 80%, от 10% до 75%, от 10% до 70%, от 10% до 65%, от 10% до 60%, от 10% до 55%, от 10% до 50%, от 10% до 45%, от 10% до 40%, от 10% до 35% , от 10% до 30%, от 10% до 25%, от 10% до 20%, от 10% до 15%, от 15% до 99%, от 15% до 95%, от 15% до 90%, от 15% до 85%, от 15% до 80%, от 15% до 75%, от 15% до 70%, от 15% до 65%, от 15% до 60%, от 15% до 55%, от 15% до 50%, от 15% до 55%, от 15% до 50%, от 15% до 45%, от 15% до 40%, от 15% до 35%, от 15% до 30%, от 15% до 25%, от 15% до 20%, от 20% до 99%, от 20% до 95% , от 20% до 90%, от 20% до 85%, от 20% до 80%, от 20% до 75%, от 20% до 70%, от 20% до 65%, от 20% до 60%, от 20% до 55%, от 20% до 50%, от 20% до 45%, от 20% до 40%, от 20% до 35%, от 20% до 30%, от 20% до 25%, от 25% до 99%, от 25% до 95%, от 25% до 90%, от 25% до 85%, от 25% до 80%, от 25% до 75%, от 25% до 70%, от 25% до 65%, от 25% до 60%, от 25% до 55%, от 25% до 50%, от 25% до 45%, от 25% до 40%, от 25% до 35%, от 25% до 30%, от 30% до 99%, от 30% до 95%, от 30% до 90%, от 30% до 85%, от 30% до 80%, от 30% до 75%, от 30% до 70%, от 30% до 65%, от 30% до 60%, от 30% до 55%, от 30% до 50%, от 30% до 45%, от 30% до 40%, от 30% до 35%, от 35% до 99%, от 35% до 95%, от 35% до 90%, от 35% до 85%, от 35% до 80%, от 35% до 75%, от 35% до 70%, от 35% до 65%, от 35% до 60%, от 35% до 55%, от 35% до 50%, от 35% до 45%, от 35% до 40%, от 40% до 99%, от 40% до 95%, от 40% до 90%, от 40% до 85%, от 40% до 80%, от 40% до 75%, от 40% до 70%, от 40% до 65%, от 40% до 60%, от 40% до 55%, от 40% до 50%, от 40% до 45%, от 45% до 99%, от 45% до 95%, от 45% до 90%, от 45% до 85%, от 45% до 80%, от 45% до 75%, от 45% до 70%, от 45% до 65%, от 45% до 60%, от 45% до 55%, от 45% до 50%, от 50% до 99%, от 50% до 95%, от 50% до 90%, от 50% до 85%, от 50% до 80%, от 50% до 75%, от 50% до 70%, от 50% до 65%, от 50% до 60%, от 50% до 55%, от 55% до 99%, от 55% до 95%, от 55% до 90%, от 55% до 85%, от 55% до 80%, от 55% до 75%, от 55% до 70%, от 55% до 65%, от 55% до 60%, от 60% до 99%, от 60% до 95%, от 60% до 90%, от 60% до 85%, от 60% до 80%, от 60% до 75%, от 60% до 70%, от 60% до 65%, от 60% до 99%, от 60% до 95%, от 60% до 90%, от 60% до 85%, от 60% до 80%, от 60% до 75%, от 60% до 70%, от 60% до 65%, от 70% до 99%, от 70% до 95%, от 70% до 90%, от 70% до 85%, от 70% до 80%, от 70% до 75%, от 75% до 99%, от 75% до 95%, от 75% до 90%, от 75% до 85%, от 75% до 80%, от 80% до 99%, от 80% до 95%, от 80% до 90%, от 80% до 85%, от 85% до 99%, от 85% до 95%, от 85% до 90%, от 90% до 99%, от 90% до 95% или от

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

95% до 100%) у пациента после лечения комбинированной терапией в течение периода времени от 1 дня до 2 лет (например, от 1 дня до 22 месяцев, от 1 дня до 20 месяцев, от 1 дня до 18 месяцев, от 1 дня до 16 месяцев, от 1 дня до 14 месяцев, от 1 дня до 12 месяцев, от 1 дня до 10 месяцев, от 1 дня до 9 месяцев, от 1 дня до 8 месяцев, от 1 дня до 7 месяцев, от 1 дня до 6 месяцев, от 1 дня до 5 месяцев, от 1 дня до 4 месяцев, от 1 дня до 3 месяцев, от 1 дня до 2 месяцев, от 1 дня до 1 месяца, от одной недели до 2 лет, от 1 недели до 22 месяцев, от 1 недели до 20 месяцев, от 1 недели до 18 месяцев, от 1 недели до 16 месяцев, от 1 недели до 14 месяцев, от 1 недели до 12 месяцев, от 1 недели до 10 месяцев, от 1 недели до 9 месяцев, от 1 недели до 8 месяцев, от 1 недели до 7 месяцев, от 1 недели до 6 месяцев, от 1 недели до 5 месяцев, от 1 недели до 4 месяцев, от 1 недели до 3 месяцев, от 1 недели до 2 месяцев, от 1 недели до 1 месяца, от 2 недель до 2 лет, от 2 недель до 22 месяцев, от 2 недель до 20 месяцев, от 2 недель до 18 месяцев, от 2 недель до 16 месяцев, от 2 недель до 14 месяцев, от 2 недель до 12 месяцев, от 2 недель до 10 месяцев, от 2 недель до 9 месяцев, от 2 недель до 8 месяцев, от 2 недель до 7 месяцев, от 2 недель до 6 месяцев, от 2 недель до 5 месяцев, от 2 недель до 4 месяцев, от 2 недель до 3 месяцев, от 2 недель до 2 месяцев, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 лет, от 1 месяца до 22 месяцев, от 1 месяца до 20 месяцев, от 1 месяца до 18 месяцев, от 1 месяца до 16 месяцев, от 1 месяца до 14 месяцев, от 1 месяца до 12 месяцев, от 1 месяца до 10 месяцев, от 1 месяца до 9 месяцев, от 1 месяца до 8 месяцев, от 1 месяца до 7 месяцев, от 1 месяца до 6 месяцев, от 1 месяца до 5 месяцев, от 1 месяца до 4 месяцев, от 1 месяца до 3 месяцев, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 2 лет, от 2 месяцев до 22 месяцев, от 2 месяцев до 20 месяцев, от 2 месяцев до 18 месяцев, от 2 месяцев до 16 месяцев, от 2 месяцев до 14 месяцев, от 2 месяцев до 12 месяцев, от 2 месяцев до 10 месяцев, от 2 месяцев до 9 месяцев, от 2 месяцев до 8 месяцев, от 2 месяцев до 7 месяцев, от 2 месяцев до 6 месяцев или от 2 месяцев до 5 месяцев, от 2 месяцев до 4 месяцев, от 3 месяцев до 2 лет, от 3 месяцев до 22 месяцев, от 3 месяцев до 20 месяцев, от 3 месяцев до 18 месяцев, от 3 месяцев до 16 месяцев тыс., от 3 месяцев до 14 месяцев, от 3 месяцев до 12 месяцев, от 3 месяцев до 10 месяцев, от 3 месяцев до 8 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 4 месяцев до 2 лет, от 4 месяцев до 22 месяцев, от 4 месяцев до 20 месяцев, от 4 месяцев до 18 месяцев, от 4 месяцев до 16 месяцев, от 4 месяцев до 14 месяцев, от 4 месяцев до 12 месяцев, от 4 месяцев до 10 месяцев, от 4 месяцев до 8 месяцев, от 4 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 2 лет, от 6 месяцев до 22 месяцев, от 6 месяцев до 20 месяцев, от 6 месяцев до 18 месяцев, от 6 месяцев до 16 месяцев, от 6 месяцев до 14 месяцев, от 6

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

месяцев до 12 месяцев, от 6 месяцев до 10 месяцев или от 6 месяцев до 8 месяцев) (например, по сравнению с размером одной или нескольких солидных опухолей у пациента до лечения).

[0264] Выражение «время выживания» означает продолжительность периода от обнаружения или установления диагноза рака (например, любого рака, описанного в настоящем документе) у млекопитающего медицинским специалистом до смерти млекопитающего (от рака). В настоящем документе описаны способы увеличения времени выживания млекопитающего, имеющего рак.

[0265] В некоторых вариантах осуществления любые из способов, описанных в настоящем документе, могут обеспечивать повышение продолжительности выживания пациента (например, на величину от 1% до 400%, от 1% до 380%, от 1% до 360%, от 1% до 340%, от 1% до 320%, от 1% до 300%, от 1% до 280%, от 1% до 260%, от 1% до 240%, от 1% до 220%, от 1% до 200%, от 1% до 180%, от 1% до 160%, от 1% до 140%, от 1% до 120%, от 1% до 100%, от 1% до 95%, от 1% до 90%, от 1% до 85%, от 1% до 80%, от 1% до 75%, от 1% до 70%, от 1% до 65%, от 1% до 60%, от 1% до 55%, от 1% до 50%, от 1% до 45%, от 1% до 40%, от 1% до 35%, от 1% до 30%, от 1% до 25%, от 1% до 20%, от 1% до 15%, от 1% до 10%, от 1% до 5%, от 5% до 400%, от 5% до 380%, от 5% до 360%, от 5% до 340%, от 5% до 320%, от 5% до 300%, от 5% до 280%, от 5% до 260%, от 5% до 240%, от 5% до 220%, от 5% до 200%, от 5% до 180%, от 5% до 160%, от 5% до 140%, от 5% до 120%, от 5% до 100%, от 5% до 90%, от 5% до 80%, от 5% до 70%, от 5% до 60%, от 5% до 50%, от 5% до 40%, от 5% до 30%, от 5% до 20%, от 5% до 10%, от 10% до 400%, от 10% до 380%, от 10% до 360%, от 10% до 340%, от 10% до 320%, от 10% до 300%, от 10% до 280%, от 10% до 260%, от 10% до 240%, от 10% до 220%, от 10% до 200%, от 10% до 180%, от 10% до 160%, от 10% до 140%, от 10% до 120%, от 10% до 100%, от 10% до 90%, от 10% до 80%, от 10% до 70%, от 10% до 60%, от 10% до 50%, от 10% до 40%, от 10% до 30%, от 10% до 20%, от 20% до 400%, от 20% до 380%, от 20% до 360%, от 20% до 340%, от 20% до 320%, от 20% до 300%, от 20% до 280%, от 20% до 260%, от 20% до 240%, от 20% до 220%, от 20% до 200%, от 20% до 180%, от 20% до 160%, от 20% до 140%, от 20% до 120%, от 20% до 100%, от 20% до 90%, от 20% до 80%, от 20% до 70%, от 20% до 60%, от 20% до 50%, от 20% до 40%, от 20% до 30%, от 30% до 400%, от 30% до 380%, от 30% до 360%, от 30% до 340%, от 30% до 320%, от 30% до 300%, от 30% до 280%, от 30% до 260%, от 30% до 240%, от 30% до 220%, от 30% до 200%, от 30% до 180%, от 30% до 160%, от 30% до 140%, от 30% до 120%, от 30% до 100%, от 30% до 90%,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

от 30% до 80%, от 30% до 70%, от 30% до 60%, от 30% до 50%, от 30% до 40%, от 40% до 400%, от 40% до 380%, от 40% до 360%, от 40% до 340%, от 40% до 320%, от 40% до 300%, от 40% до 280%, от 40% до 260%, от 40% до 240%, от 40% до 220%, от 40% до 200%, от 40% до 180%, от 40% до 160%, от 40% до 140%, от 40% до 120%, от 40% до 100%, от 40% до 90%,
5 от 40% до 80%, от 40% до 70%, от 40% до 60%, от 40% до 50%, от 50% до 400%, от 50% до 380%, от 50% до 360%, от 50% до 340%, от 50% до 320%, от 50% до 300%, от 50% до 280%, от 50% до 260%, от 50% до 240%, от 50% до 220%, от 50% до 200%, от 50% до 180%, от 50% до 160%, от 50% до 140%, от 50% до 140%, от 50% до 120%, от 50% до 100%, от 50% до 90%, от 50% до 80%, от 50% до 70%, от 50% до 60%, от 60% до 400%, от 60% до 380%, от 60% до 360%, от 60% до 340%, от 60% до 320%, от 60% до 300%, от 60% до 280%, от 60% до 260%,
10 от 60% до 240%, от 60% до 220%, от 60% до 200%, от 60% до 180%, от 60% до 160%, от 60% до 140%, от 60% до 120%, от 60% до 100%, от 60% до 90%, от 60% до 80%, от 60% до 70%, от 70% до 400%, от 70% до 380%, от 70% до 360%, от 70% до 340%, от 70% до 320%, от 70% до 300%, от 70% до 280%, от 70% до 260%, от 70% до 240%, от 70% до 220%, от 70% до 200%,
15 от 70% до 180%, от 70% до 160%, от 70% до 140%, от 70% до 120%, от 70% до 100%, от 70% до 90%, от 70% до 80%, от 80% до 400%, от 80% до 380%, от 80% до 360%, от 80% до 340%, от 80% до 320%, от 80% до 300%, от 80% до 280%, от 80% до 260%, от 80% до 240%, от 80% до 220%, от 80% до 200%, от 80% до 180%, от 80% до 160%, от 80% до 140%, от 80% до 120%, от 80% до 100%, от 80% до 90%, от 90% до 400%, от 90% до 380%, от 90% до 360%, от 90% до 340%, от 90% до 320%, от 90% до 300%, от 90% до 280%, от 90% до 260%, от 90% до 240%, от 90% до 220%, от 90% до 200%, от 90% до 180%, от 90% до 160%, от 90% до 140%, от 90% до 120%, от 90% до 100%, от 100% до 400%, от 100% до 380%, от 100% до 360%, от 100% до 340%, от 100% до 320%, от 100% до 300%, от 100% до 280%, от 100% до 260%, от 100% до 240%, от 100% до 220%, от 100% до 200%, от 100% до 180%, от 100% до 160%, от 100% до 140%,
25 от 100% до 140%, от 100% до 120%, от 120% до 400%, от 120% до 380%, от 120% до 360%, от 120% до 340%, от 120% до 320%, от 120% до 300%, от 120% до 280%, от 120% до 260%, от 120% до 240%, от 120% до 220%, от 120% до 200%, от 120% до 180%, от 120% до 160%, от 120% до 140%, от 140% до 400%, от 140% до 380%, от 140% до 360%, от 140% до 340%, от 140% до 320%, от 140% до 300%, от 140% до 280%, от 140% до 260%, от 140% до 240%, от 140% до 220%, от 140% до 200%, от 140% до 180%, от 140% до 160%, от 160% до 400%, от 160% до 380%, от 160% до 360%, от 160% до 340%, от 160% до 320%, от 160% до 300%, от 160% до 280%, от 160% до 260%, от 160% до 240%, от 160% до 220%, от 160% до 200%, от

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

160% до 180%, от 180% до 400%, от 180% до 380%, от 180% до 360%, от 180% до 340%, от 180% до 320%, от 180% до 300%, от 180% до 280%, от 180% до 260%, от 180% до 240%, от 180% до 220%, от 180% до 200%, от 200% до 400%, от 200% до 380%, от 200% до 360%, от 200% до 340%, от 200% до 320%, от 200% до 300%, от 200% до 280%, от 200% до 260%, от 200% до 240%, от 200% до 220%, от 220% до 400%, от 220% до 380%, от 220% до 360%, от 220% до 340%, от 220% до 320%, от 220% до 300%, от 220% до 280%, от 220% до 260%, от 220% до 240%, от 240% до 400%, от 240% до 380%, от 240% до 360%, от 240% до 340%, от 240% до 320%, от 240% до 300%, от 240% до 280%, от 240% до 260%, от 260% до 400%, от 260% до 380%, от 260% до 360%, от 260% до 340%, от 260% до 320%, от 260% до 300%, от 260% до 280%, от 280% до 400%, от 280% до 380%, от 280% до 360%, от 280% до 340%, от 280% до 320%, от 280% до 300%, от 300% до 400%, от 300% до 380%, от 300% до 360%, от 300% до 340% или от 300% до 320%) (например, по сравнению с пациентом, страдающим от схожего ракового заболевания, который получает другое лечение или не получает лечение).

[0266] Следующие примеры предназначены для иллюстрации определенных дополнительных вариантов осуществления изобретения и не ограничивают объем изобретения.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1

[0267] Получение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (аморфного)

[0268] Этот пример иллюстрирует получение аморфного свободного основания 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила.

[0269] Стадия 1. Получение I07

[0270] N,N-диметилацетамид (3,75 масс./масс.) загружали в реактор с последующим добавлением бензил (S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (I05, 1 массовый процент). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и охлаждали до 20 °С. Затем в реактор (1,11 масс./масс.) помещали трет-бутил-2,4-дихлор-5,8-дигидропирид (I06, 1,11 масс./масс.) с

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

последующим медленным добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,75 масс./масс.). Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции (ИПХ ВЭЖХ, NMT 5% I05), затем разводили этилацетатом (9 масс./масс.) и очищенной водой (10 масс./масс.). Через 20–30 мин реакционную смесь оставляли для осаждения, а водную и органическую фазы разделяли.

- 5 Водную фазу экстрагировали этилацетатом (4,5 масс./масс.). Объединенную органическую фазу последовательно три раза промывали очищенной водой (10 масс./масс.), 10% раствором хлорида натрия (11 масс./масс.), сушили над Na₂SO₄ (0,5 масс./масс.), а затем фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении и получившееся неочищенное вещество I07 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 [0271] Стадия 2. Получение I09

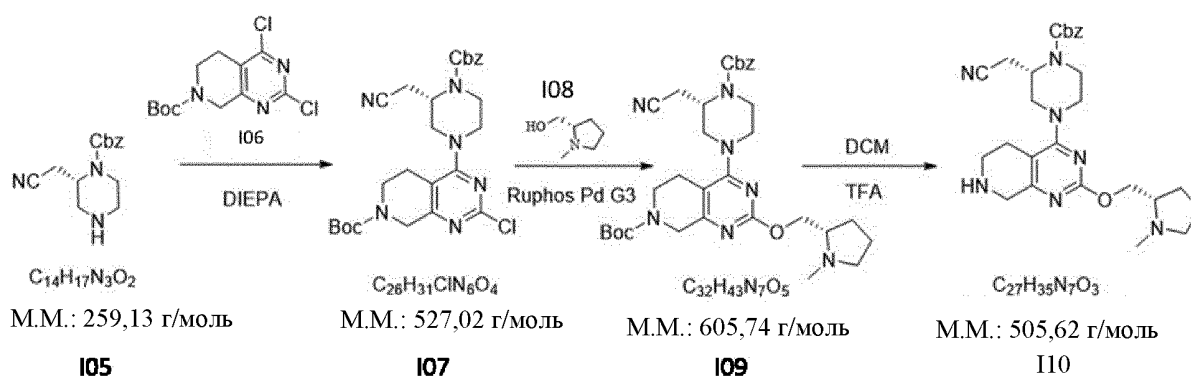
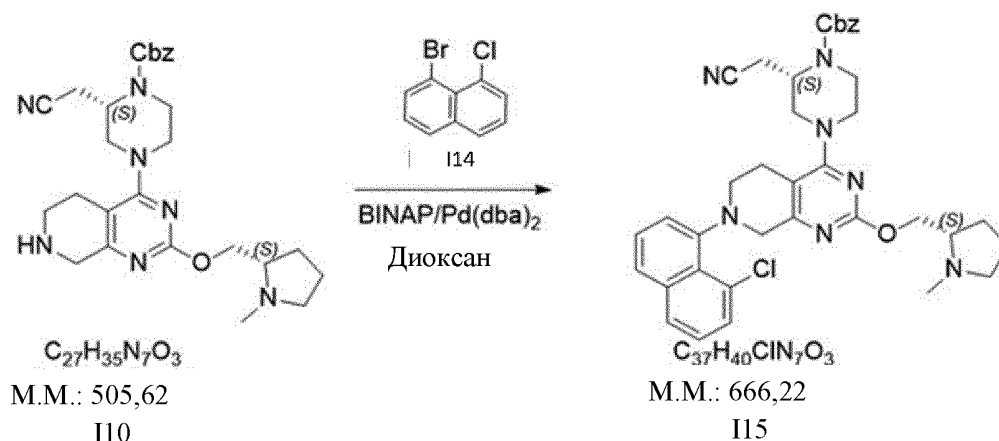
- [0272] Неочищенный I07 растворяли в 1,4-диоксане (23 масс./масс.), затем добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил), метанол (I08, 1,332 масс./масс.), затем карбонат цезия (3,77 масс./масс.) и полученную смесь дегазировали сухим азотом в течение 15 минут. RuPhos Pd G3 (0,323 масс./масс.) загружали в реакционную смесь и дегазировали сухим азотом в течение 15 минут. После этого температуру реакционной смеси повышали до 110 °С. После полного завершения реакции (ИПХ ВЭЖХ, NMT 5% I07) смесь охлаждали до 25 °С, разводили этилацетатом (18 масс./масс.) и очищенной водой (20,5 масс./масс.). Полученную неочищенную смесь фильтровали через целитовый (2 масс./масс.) нутч-фильтр и реактор и фильтрующий слой промывали этилацетатом (4,5 масс./масс.). Затем разделяли водную и органическую фазы. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (4,5 масс./масс.). Объединенную органическую фазу последовательно два раза промывали 1,5% раствором L-цистеина (21,33 масс./масс.), 10% раствором хлорида натрия (22,35 масс./масс.), сушили над Na₂SO₄ (0,5 масс./масс.), а затем фильтровали через нутч-фильтр. Реактор и слой фильтра промывали этилацетатом (2 масс./масс.). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии с получением I09.
- 15
20
25

[0273] Стадия 3. Получение I10

- [0274] В реакторе растворяли I09 в дихлорметане (23 масс./масс.) и медленно добавляли трифторуксусную кислоту (7,5 масс./масс.). После завершения реакции (ИПХ ВЭЖХ, NMT 5% I09) смесь концентрировали, разводили этилацетатом (22,5 масс./масс.) и очищенной
- 30

водой (10 масс./масс.). Органическую фазу отделяли, промывали 1,5 н. водным раствором HCl (14 масс./масс.) и фазы разделяли. Объединенную водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (22,5 масс./масс.). Фазы разделяли и pH водной фазы доводили до 8–10 с использованием карбоната калия (2,5–5,0 масс./масс.). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном три раза (17 масс./масс.). Объединенные органические фазы собирали и промывали 10% раствором хлорида натрия (9,35 масс./масс.), сушили над Na₂SO₄ (0,5 масс./масс.), фильтровали через нутч-фильтр. Реактор и слой фильтра промывали дихлорметаном (2 масс./масс.). Смесь концентрировали при пониженном давлении и получившееся неочищенное вещество I10 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0275]

[0276] Стадия 4. Получение I15

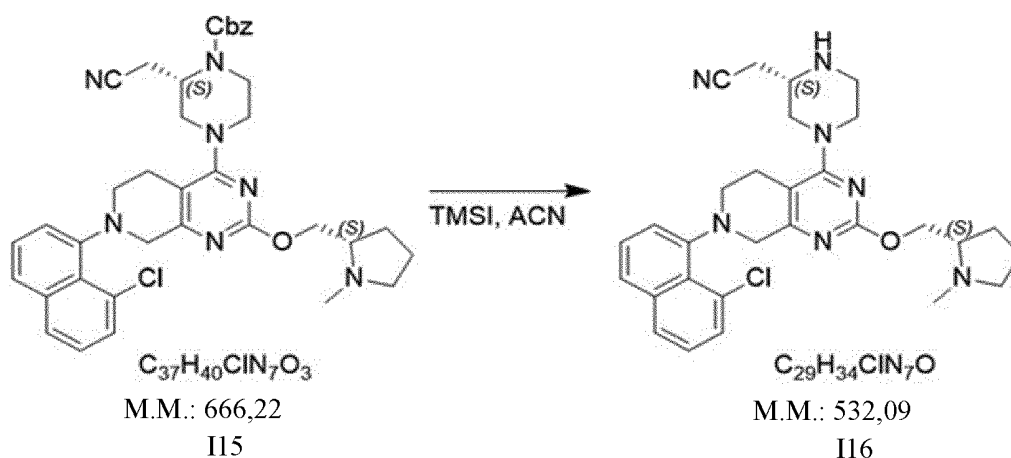
[0277]

15

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0278] 1,4-диоксан (10,0 масс./масс.) и I10 (1 масс./масс.) загружали в реактор. Реакционную смесь перемешивали в течение 10–15 мин и дегазировали азотом. В реактор добавляли 1-бром-8-хлорнафтален (I14, 0,96 масс./масс.) и трехосновный фосфат калия (2,10 масс./масс.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10–15 мин и дегазировали азотом. Затем к смеси добавляли (R)-BINAP (0,25 масс./масс.) при 25 °С, с последующим добавлением трис(дипалладийацетон)-дипалладия (0) (0,18 масс./масс.). Температуру реакционной смеси поднимали до 75–80 °С и смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции (ИПХ ВЭЖХ, NMT 5% I10) смесь охлаждали до 25 °С и фильтровали через слой целита. Слой фильтра промывали этилацетатом (4,5 масс./масс.). Фильтрат разводили водой (5 масс./масс.) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (4,5 масс./масс.). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1 масс./масс.), сушили над Na₂SO₄ (0,5 масс./масс.), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией с выходом I15.

[0279]



15

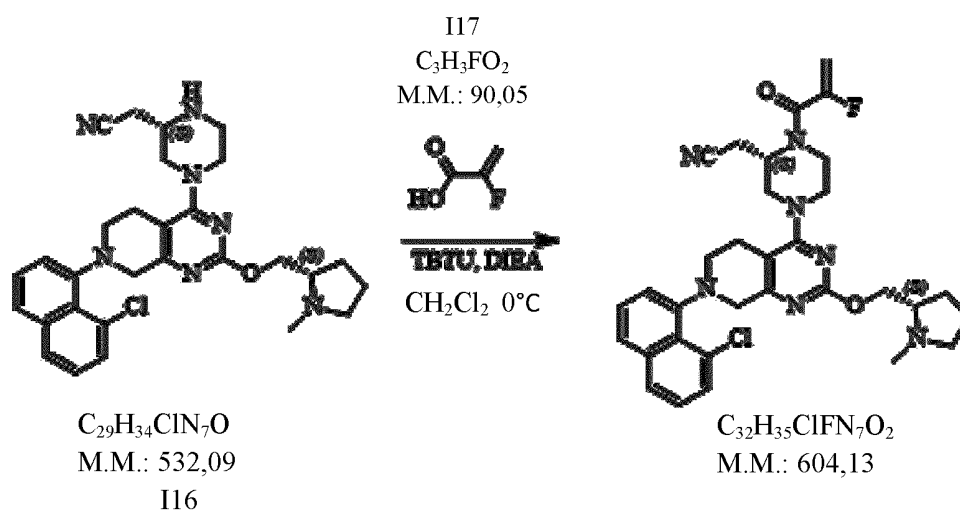
[0280] Стадия 5. Получение I16

[0281] Ацетонитрил (7 масс./масс.) загружали в реактор, перемешивали в течение 10–15 мин в атмосфере азота, затем добавляли I15 (1 масс./масс.) и смесь охлаждали до 10 °С. Добавляли TMSI (1,05 масс./масс.) при поддержании температуры на уровне 10 °С. После завершения добавления температуру повышали до 20–25 °С и смесь дополнительно перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции (ИПХ ВЭЖХ, NMT 5% I15)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

- реакционную смесь гасили водным раствором бисульфита натрия (10,0 масс./масс.) и температуру повышали до 25 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 25 °С с последующим добавлением этилацетата (10,0 масс./масс.). Перемешивание останавливали, фазы разделяли и органическую фазу собирали и промывали 10% раствором бисульфита натрия (6,5 масс./масс.). Две водные фазы объединяли, экстрагировали этилацетатом (4,5 масс./масс.) и рН доводили до 9–10 с помощью карбоната натрия. Смесь дополнительно экстрагировали этилацетатом (2x9 масс./масс.). Объединенную органическую фазу промывали водой (5,0 масс./масс.), затем соевым раствором (0,5 масс./масс.), сушили над Na₂SO₄ (0,5 масс./масс.) и концентрировали при пониженном давлении с получением П16.
- 10 [0282] Стадия 6. Получение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0283]



15

- [0284] Дихлорметан (13 масс./масс.) загружали в реактор, перемешивали в течение 10–15 мин в атмосфере азота, затем добавляли 2-фторакириловую кислоту (0,51 масс./масс.) и TBTU (2,42 масс./масс.). Реакционную смесь охлаждали до ~5 °С и добавляли DIEA (1,46 масс./масс.) при поддержании температуры на уровне ~5 °С. Затем загружали дихлорметан (13 масс./масс.) и П16 (1 масс./масс.) при 25 °С. Неочищенную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа при 25 °С и ход реакции контролировали с

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

помощью ВЭЖХ в технологическом процессе. После завершения реакции (ИПХ ВЭЖХ, NMT 2% П6) неочищенную смесь разводили 10% водным раствором K_2CO_3 (10,0 масс./масс.), перемешивали в течение дополнительных 30 мин при 25 °С, затем фильтровали через слой целита. Фазы разделяли, органическую фазу собирали, концентрировали и растворяли в этилацетате (9 масс./масс.) в виде органической фазы-1. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (4,5 масс./масс.) и полученные водную и органическую фазу-2 разделяли. Органические фазы (1 и 2) объединяли, промывали 10% водным раствором K_2CO_3 (10,0 масс./масс.), водой (10 масс./масс.), 10% водным раствором хлорида натрия (11 масс./масс.) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографическим элюированием с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила.

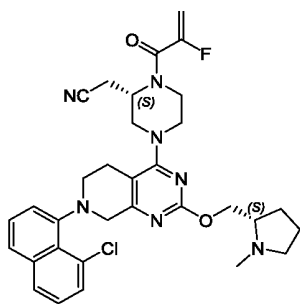
[0285] 1H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41–7,30 (м, 2H), 5,58–5,25 (м, 2H), 5,17–4,59 (м, 4H), 4,57–4,28 (м, 3H), 4,24–3,78 (м, 4H), 3,67–3,13 (м, 7H), 3,08 (уш. д., J = 2,4 Гц, 3H), 2,98 (уш. д., J = 6,4 Гц, 1H), 2,83–2,61 (м, 1H), 2,45–2,29 (м, 1H), 2,24–2,08 (м, 3H).

[0286] Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного состава 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила показана на ФИГ. 1.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 2

[0287] Альтернативный вариант получения 1 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (аморфного)

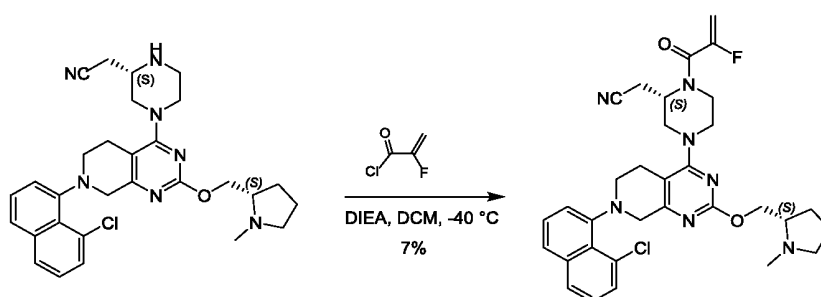
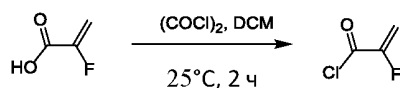
[0288] (Пример 478 из WO 2019/099524)



[0289]

[0290] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (аморфный)

5 [0291]



[0292] 2-фторпроп-2-еноилхлорид. К раствору 2-фторпроп-2-еновой кислоты (400 мг, 4,44 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли $(\text{COCl})_2$ (846 мг, 6,66 ммоль, 583 мкл, 1,5 экв.) и DMF (32,5 мг, 444 мкмоль, 34,2 мкл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч.

10 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления части растворителя и получения остатка в DCM. Соединение 2-фторпроп-2-еноилхлорида (400 мг, неочищенный) получали в виде желтой жидкости и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0293] Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, 528 мкмоль, 1 экв., HCl) в DCM (5 мл) добавляли DIEA (1,73 г, 13,4 ммоль, 2,33 мл, 25,4 экв.) и 2-фторпроп-2-еноилхлорид (286 мг, 2,64 ммоль, 5 экв.) в DCM (5 мл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, дихлорметан/метанол = 10/1-10/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонокка: Gemini150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ACN]; В%: 55%–85%, 12 мин). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонокка: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 мм * 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 20%–50%, 10,5 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[[2S]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (ПРИМЕР 478, 24,1 мг, 36,7 мкмоль, 7% выход, 99,1% чистота, FA) получали в виде коричневого твердого вещества.

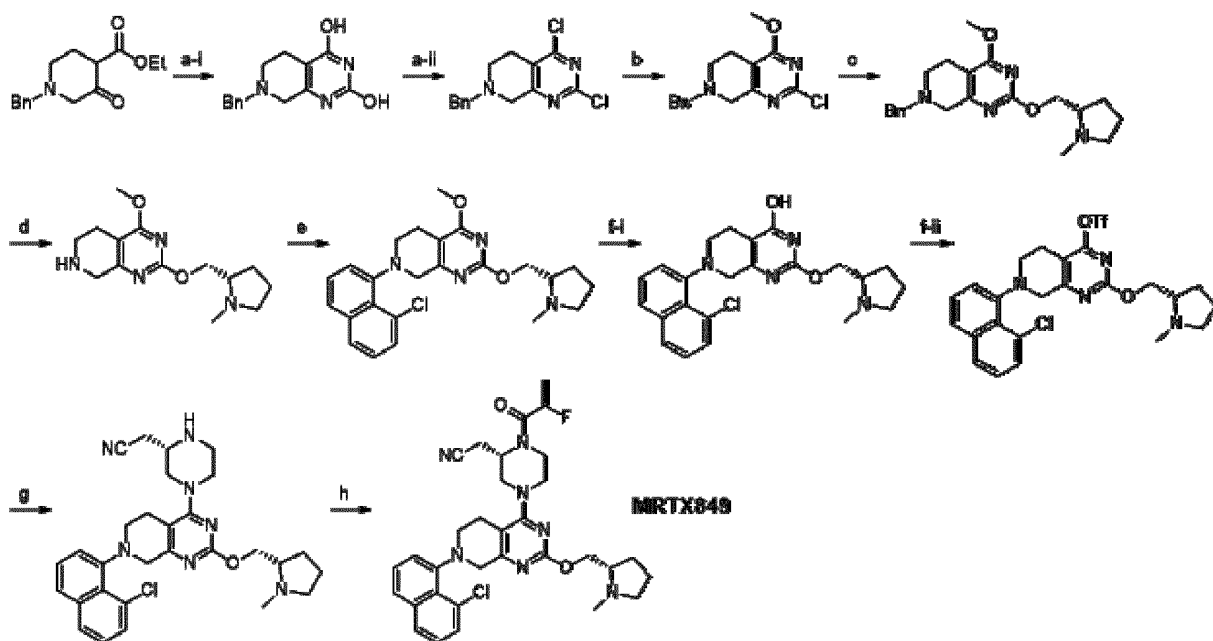
[0294] Условия СФХ: AD-3S_3_5_40_3ML Колонка: Chiralpak AD - 3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм Подвижная фаза: метанол (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40% Скорость потока: 3 мл/мин Длина волны: 220 нм.

[0295] ¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41–7,30 (м, 2H), 5,58–5,25 (м, 2H), 5,17–4,59 (м, 4H), 4,57–4,28 (м, 3H), 4,24–3,78 (м, 4H), 3,67–3,13 (м, 7H), 3,08 (уш. д., J = 2,4 Гц, 3H), 2,98 (уш. д., J = 6,4 Гц, 1H), 2,83–2,61 (м, 1H), 2,45–2,29 (м, 1H), 2,24–2,08 (м, 3H).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 3

[0296] Альтернативный вариант получения 2-[[2S]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (аморфного)

[0297] Схема 1. Синтез



[0298] Реагенты и условия. а) (i) мочеви́на, NaOEt/EtOH, 80 °С, 20 ч, 62%; (ii) POCl₃, 110 °С, 12 ч, 60% ; б) NaOMe/MeOH 0–25 °С, 30 мин, 92%; в) (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол, рац-BINAP, Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, толуол, 110 °С, 8 h, 83%; д) Pd(OH)₂/C, H₂, MeOH, 40 °С, 48 ч, 90%; е) Pd₂(dba)₃, RuPhos, Cs₂CO₃, толуол, 90 °С, 10 ч, 53%; ф) (i) EtSH, NaN, DMF, 60 °С, 1 ч, 94%; (ii) Tf₂O, TEA, 4 Å MC, DCM, -40 °С, 30 мин, 20%; г) (S)-2-(пиперазин-2-ил)ацетонитрил, DIEA, DMA, к. т., 15 мин, 44%; х) 2-фторпроп-2-еновая кислота, ТЗР, TEA, 0 °С, 30 мин, 29%.

[0299] 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диол. В безводный EtOH (2,5 л) по частям добавляли Na (46,3 г, 2,01 моль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 мин до тех пор, пока суспензия не становилась гомогенной. К полученному раствору добавляли мочеви́ну (90,8 г, 1,51 моль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 мин до растворения мочеви́ны. К раствору добавляли соль этил-1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоксилат-гидрохлорида (150 г, 504 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 20 часов, затем концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного остатка. Остаток растворяли в воде (1 л) и подкисляли до pH = 6 с помощью HCl (12н., 80 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали МТВЕ (600 мл). Твердое вещество подвергали азеотропному высушиванию толуолом с получением 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диола (80,0 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0300] 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин. Смесь 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо [3,4-d]пиримидин-2,4-диола (80,0 г, 311 ммоль, 1,0 экв.) в POCl_3 (750 мл, 8,07 моль, 26 экв.) перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (1 л) и разводили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (500 мл). Смесь разделяли и органический растворитель сушили над безводным Na_2O_4 , фильтровали через слой силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат, от 10/1 до 1/1) с получением 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (55 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества, ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 294.

[0301] 7-бензил-2-хлор-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин. К раствору 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (100 г, 340 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 л) добавляли метоксид натрия (22,0 г, 408 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 30 мин, смесь подкисляли до pH 7 водным 2 н. HCl . К полученной смеси добавляли воду (1 л) и суспензию фильтровали, а твердое вещество промывали водой (200 мл). Осадок на фильтре растворяли в этилацетате (1 л) и промывали водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бензил-2-хлор-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (92,0 г, выход 92%); белое твердое вещество; ВЭЖХ: > 98%; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36–7,06 (м, 5H), 3,92 (с, 3H), 3,65–3,55 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,66 (т, J = 6,0, 2H), 2,55 (т, J = 5,6, 2H); ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 290.

[0302] (S)-7-бензил-4-метокси-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин. К смеси 7-бензил-2-хлор-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (92,0 г, 318 ммоль, 1,0 экв.), [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (73,1 г, 635 ммоль, 75,4 мл, 2 экв.) в толуоле (2 л) добавляли ацетат палладия (7,13 г, 31,8 ммоль, 0,1 экв.), рац-BINAP (39,5 г, 63,5 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат цезия (310 г, 953 ммоль, 3 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали азотом 3 раза и перемешивали при 110 °С в течение 8 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и разводили этилацетатом (1,5 л). Смесь подкисляли водным 1 н. HCl до pH = 3 ~ 4 и промывали этилацетатом (1 л). Водный слой нейтрализовали

насыщенным водным раствором карбоната натрия до pH 8–9 и экстрагировали этилацетатом (3 × 1,5 л). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-7-бензил-4-метокси-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (103 г, выход 83%); желтое масло; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,31–7,16 (м, 5H), 4,30 (дд, J = 5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,11–4,01 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,00 (уш. т, J = 7,6 Гц, 1H), 2,71–2,45 (м, 5H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (дт, J = 7,2, 9,2 Гц, 1H), 2,04–1,88 (м, 1H), 1,82–1,55 (м, 3H); ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 369.

[0303] (S)-4-метокси-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин. К раствору (S)-7-бензил-4-метокси-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (58,0 г, 157 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 л) добавляли Pd(OH)₂/C (10,0 г, 20 масс. %, 27,1 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 48 ч в атмосфере водорода (45 фунт/кв. дюйм). Смесь продували азотом, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-4-метокси-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (41,0 г, выход 90%); желтое масло; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,37 (дд, J = 4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,13 (дт, J = 7,2, 10,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,09–3,01 (м, 3H), 2,69–2,58 (м, 1H), 2,49 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,45–2,41 (м, 1H), 2,46–2,39 (м, 2H), 2,24 (дт, J = 7,2, 9,2 Гц, 1H), 2,08–2,01 (м, 1H), 1,85–1,63 (м, 3H). ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 279.

[0304] (S)-7-(8-(хлорнафтален-1-ил)-4-метокси-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин. К смеси (S)-4-метокси-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (60 г, 215 ммоль, 1 экв.) и 1-бром-8-хлорнафталена (67,9 г, 280 ммоль, 1,3 экв.) в толуоле (1 л) добавляли RuPhos (40,2 г, 86,2 ммоль, 0,4 экв.), Pd₂(dba)₃ (39,5 г, 43,1 ммоль, 0,2 экв.), Cs₂CO₃ (175 г, 539 ммоль, 2,5 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит; осадок на фильтре промывали этилацетатом (1,50 л × 2). Фильтрат доводили до pH 2 с помощью 1,0 M водного раствора HCl, промывали этилацетатом (1 л × 2) и разделяли. Водный слой медленно нейтрализовали твердым Na₂CO₃ и затем экстрагировали этилацетатом (1,5 л × 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

(петролейный эфир/этилацетат 3:1, затем этилацетат/метанол 10:1) с получением (S)-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-4-метокси-2-(1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-

5 тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (52 г, выход 53%); желтое твердое вещество; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76–7,71 (м, 1H), 7,61–7,57 (м, 1H), 7,53–7,48 (м, 1H), 7,45–7,40 (м, 1H), 7,34–7,29 (м, 1H), 7,24–7,20 (м, 1H), 4,49–4,40 (м, 1H), 4,34–4,25 (м, 1H), 4,19 (ддд, J = 4,8, 7,2, 10,8 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,87 (дд J = 0,8, 17,2 Гц, 1H), 3,64–3,53 (м, 1H), 3,23–3,13 (м, 1H), 3,12–3,05 (м, 1H), 3,03–2,93 (м, 1H), 2,74–2,57 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,31–2,23 (м, 1H), 2,05 (с, 1H), 1,90–1,75 (м, 3H); ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 439.

[0305] (S)-7-(8-(хлорнафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-

10 тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол. К раствору NaN (3,19 г, 79,7 ммоль, 60 масс. %, 2,0 экв.) в DMF (200 мл) добавляли EtSH (10,1 мл, 137 ммоль, 3,4 экв.) при 0 °С в течение 30 мин. К этой смеси добавляли раствор (S)-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-4-метокси-2-(1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (17,5 г, 39,87 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (200 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Смесь
15 охлаждали до 0 °С и разводили насыщенным водным раствором NH₄Cl (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2) и хлороформом (150 мл × 2) и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией [Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат 1:1, этилацетат/этанол (2% NH₄OH) 1:1] с получением (S)-7-(8-
20 хлорнафтален-1-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (16,5 г, 94%); желтое твердое вещество; R_f = 0,05 [4:3:1, петролейный эфир/этилацетат/этанол (2% NH₄OH)]; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77–7,71 (м, 1H), 7,58 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (дт, J = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,37–7,28 (м, 1H), 7,22 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,60–4,33 (м, 2H), 4,15–4,08 (м, 1H), 3,75–3,67 (м, 1H), 3,54 (уш. дд, J = 2,4, 9,2
25 Гц, 1H), 3,47 (с, 1H), 3,34–3,19 (м, 1H), 3,18–3,05 (м, 1H), 3,00–2,73 (м, 2H), 2,57 (д, J = 9,6 Гц, 3H), 2,50–2,33 (м, 1H), 2,07–1,78 (м, 4H), 1,32–1,17 (м, 1H).); ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 425.

[0306] (S)-7-(8-(хлорнафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-

30 тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил трифторметансульфонат. К суспензии (S)-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (500 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) и 4Å MS (300 мг) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли Tf₂O (388 мкл, 2,35 ммоль, 2,0 экв.) и TEA (819 мкл, 5,88 ммоль, 5,0 экв.) при -

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

40 °С. Смесь перемешивали при -40 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь последовательно концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂ петролейный эфир/этилацетат, от 10:1 до 1:1) с получением (S)-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил трифторметансульфоната (134 мг, выход 20%); желтое твердое вещество; R_f = 0,05 (петролейный эфир/этилацетат, 3:1); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (дд, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26–7,21 (м, 1H), 4,50–4,36 (м, 2H), 4,25 (ддд, J = 3,6, 6,4, 10,4 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 18,0 Гц, 1H), 3,72–3,60 (м, 1H), 3,31–3,06 (м, 3H), 2,85–2,64 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,37–2,25 (м, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,93–1,72 (м, 3H).); ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 557.

[0307] 2-(S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К раствору (S)-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил трифторметансульфоната (11,0 г, 10,6 ммоль, 54% чистоты, 1,0 экв.) в DMA (100 мл) добавляли (S)-2-(пиперазин-2-ил)ацетонитрил (1,47 г, 11,7 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (3,71 мл, 21,3 ммоль, 2,0 экв.) при 15 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь последовательно концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода, ацетонитрил (0,1% FA)] с получением 2-(S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил) метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (2,5 г, 44%); желтое твердое вещество; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,55–7,49 (м, 1H), 7,39–7,29 (м, 2H), 7,26–7,19 (м, 1H), 4,51–4,32 (м, 2H), 4,18–4,12 (м, 1H), 4,07–3,90 (м, 1H), 3,90–3,70 (м, 2H), 3,62–3,48 (м, 1H), 3,37–3,19 (м, 1H), 3,18–3,02 (м, 5H), 3,01–2,79 (м, 2H), 2,67 (уш. дд, J = 4,8, 6,8 Гц, 1H), 2,59–2,48 (м, 3H), 2,48 (д, J = 2,8 Гц, 3H), 2,34–2,21 (м, 1H), 2,12–2,04 (м, 1H), 1,79–1,69 (м, 3H). ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 532.

[0308] 2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. В суспензию 2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (80 мг,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

1,50 ммоль, 1,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (500 мг) в этилацетате (5,0 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (1,67 мл, 12,0 ммоль, 8,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновую кислоту (271 мг, 3,01 ммоль, 2,0 экв.) и ТЗР (2,68 мл, 4,51 ммоль, 50 масс. % в этилацетате, 3,0 экв.). Смесь нагревали до 15 °С в течение 30 мин и реакционную смесь разводили насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ; колонка: Waters Xbridge C18 150 x 50 мм x 10 мкм, подвижная фаза: А [вода (10 мМ NH₄HCO₃)], В (ACN), В %: 42%–72%, 11,5 мин); с получением 2-((S)-4-(7-(8-хромнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (263 мг, 29%); беловатое твердое вещество; т. пл. 91,0–117,5 °С; ВЭЖХ: 98,9%; СФХ 100% ее, колонка Chiralpak (IC-3 50 × 4,6 мм внутр. диам. 3 мкм), 60% CH₃OH 40% CH₃CN (0,05% DEA), скорость потока 3 мл/мин, детектор 220 нм, температура колонки: 35 °С, обратное давление: 100 бар, tR: 1,108 мин; [α]_D (25 °С): –0,672° (с = 0,138 г/100 мл, CH₃CN); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (тд, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (тд, J = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 7,37–7,31 (м, 1H), 7,27–7,18 (м, 1H), 5,51–5,33 (м, 1H), 5,25 (дд, J = 3,6, 16,8 Гц, 1H), 5,10–4,58 (м, 1H), 4,48–4,35 (м, 2H), 4,19–4,01 (м, 3H), 3,99–3,74 (м, 2H), 3,63–3,56 (м, 1H), 3,43 (уш. д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,30–3,02 (м, 5H), 2,96–2,74 (м, 2H), 2,72–2,53 (м, 2H), 2,48 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 2,28 (ддт, J = 2,0, 7,2, 9,6 Гц, 1H), 2,12–1,99 (м, 1H), 1,88–1,69 (м, 3H); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 166,3, 166,1, 162,6, 158,0, 155,3, 148,4, 148,0, 137,2, 130,0, 129,6, 128,2, 126,4, 125,9, 125,6, 125,1, 124,9, 118,5, 116,7, 109,2, 101,4, 69,9, 63,8, 59,0, 58,6, 57,6, 50,3, 48,0, 41,7, 29,1, 26,1, 25,4, 22,9; HRMS (ЭСИ+) рассчитано для 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, C₃₂H₃₅ClFN₇O₂H⁺ (M+H⁺) 604,2598, получено 604,2602.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 4

[0309] Альтернативный вариант получения 3 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (аморфного)

[0310] Примерно 0,5 г 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила растворяли в метаноле (~16 мл) при температуре окружающей среды. Раствор подавали в насадку распылительной сушилки и распыляли на 5 капли, которые быстро высушивались, образуя частицы, потоком горячего газообразного азота. Использовали сушилку распылительной сушки BLD-35 со скоростью потока ~25–35 г/мин, вихревым распылителем Schlick 2.0 под давлением, давлением распыления 120 фунтов/кв. дюйм изб. и температурой на выходе 45 °С. Вторичную сушку полученного материала выполняли в лотковой сушилке при 30 °С в течение примерно 10 часов.

ПРИМЕР 1

Пример 1А. Получение кристаллической формы А 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

15 [0311] 700 мг, ±1 мг 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила взвешивали во флакон объемом 20 мл и добавляли гептан (10 об., 7 мл) при 80 °С. Через 24 ч созревания при циклической температуре от 25 °С до 80 °С аликвоту суспензии анализировали с помощью РПД и определяли как частично 20 кристаллическую. Твердые частицы, которые формировались на стенках флакона, соскребали обратно в суспензию и продолжали созревание в течение 24 часов при циклическом изменении температуры 25 °С/80 °С. После полного выпаривания гептана добавляли второй 25 материал анализировали с помощью РПД, которая показала наличие кристаллического материала. Образец сушили в течение 2 ч в вакуумной печи. Рентгеновская порошковая дифрактограмма образца кристаллической формы А, который сушили 2 ч, показана на ФИГ. 1А, а наблюдаемые пики дифракции перечислены в таблице 1. Характеристические пики отмечены звездочкой.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

Пример 1В. Первый дополнительный способ получения кристаллической формы А 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0312] В реакторе с рубашкой объемом 20 л растворяли 2,1 кг аморфного 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в 14 л смеси растворителей IPA:MTBE 4:1, об.:об. при 52 °С и выдерживали в течение 10 мин. Раствор охлаждали до 50 °С за 10 мин и выдерживали в течение 10 мин. 42 г затравочного 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила формы А добавляли в сухом виде и выдерживали в течение 1 ч. Полученную суспензию охлаждали до 25 °С со скоростью 0,028 °С/мин с выдержкой при 35 °С в течение 8 ч, при 30 °С в течение 4 ч и при 25 °С в течение примерно 12 ч, фильтровали с вакуумной вытяжкой при комнатной температуре в течение приблизительно 12 ч, затем сушили при примерно 40 °С под вакуумом в течение примерно 72 ч. Полученный твердый материал анализировали с помощью РПД, которая показала наличие кристаллического материала. Рентгеновская порошковая дифрактограмма образца кристаллической формы А, который сушили 2 ч, показана на ФИГ. 1В, а наблюдаемые пики и процентные пиковые интенсивности, полученные в ходе РПД перечислены в таблице 1.

20 Пример 1С. Второй дополнительный способ получения кристаллической формы А 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0313] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (115,2 мг) растворяли в IPA (2,2 мл) при 50 °С. Примерно половину раствора фильтровали через нейлоновый фильтр 0,2 мкм и помещали в пробирку объемом 1 мкм. Затем флакон объемом 1 драм закрывали и помещали в шейкер при 6 °С. Через 7 дней наблюдали образование твердых веществ. Растворитель декантировали и твердые вещества оставляли в открытом флаконе для сушки. Через 1 час флакон закрывали и твердые вещества анализировали с помощью рентгеновской порошковой дифракции. Твердые вещества состояли из формы А.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0314] Таблица 1

[0315] Пики дифракции, полученные из анализа РПД кристаллической формы А

Кристаллическая форма А
Угол / 2θ
5,8
7,1
8,6*
11,7
12,3
13,0
14,2
14,6*
16,0
16,9*
17,2
17,6
17,9
18,1
18,3*
19,4
19,9
20,4
20,7
21,2
21,4
21,8
22,7
23,0
23,5
23,9
24,9
25,5
26,2
26,4
27,2
28,0

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

28,2
29,6

ПРИМЕР 2

Пример 2А. Получение кристаллической формы В 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0316] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (20 мг ± 1 мг) взвешивали во флакон для ВЭЖХ. Добавляли изопропанол (200 мкл) при 50 °С и полученный раствор охлаждали до 5 °С при скорости 0,5 °С/мин. Твердые частицы, образованные после охлаждения, анализировали с помощью РПД, они соответствовали частично кристаллической форме В.

Пример 2В. Первый дополнительный способ получения кристаллической формы В 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0317] 700 мг ± 1 мг 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-

[0318] метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила взвешивали во флакон для ВЭЖХ и добавляли растворитель 10% Н₂О в IPA (5 об., 3,5 мл) при 50 °С. Образец охлаждали до 5 °С при скорости 0,5 °С/мин. Когда температура достигла 30 °С, образец образовывал тонкую серую суспензию, его засеивали 38-дневным кристаллическим препаратом для содействия образованию формы В, после чего продолжали охлаждение. При 5 °С образец образовывал густую белую суспензию, и анализ РПД показывал частично кристаллический рисунок. Образец снова высевали для дополнительного улучшения образования кристаллов и оставляли перемешиваться при 5 °С в течение 48 ч. Полученная суспензия содержала кристаллическую форму В. Образец высушивали в течение 2 ч в вакуумной печи.

Пример 2С. Второй дополнительный способ получения кристаллической формы В 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0319] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (90,00 г) растворяли в изопропанол/воде (75/25 об./об.) (347 мл) при ~70 °С в реакторе объемом 2 л. Раствор охлаждали до 40 °С в течение 30 минут. Затравочную суспензию готовили в отдельном флаконе путем перемешивания 1,0 г формы В в изопропанол/воде (75/25 об./об.) (10 мл) в течение ~1 часа. После достижения раствором в реакторе объемом 2 л температуры 40 °С затравочную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение ~1 минуты, а затем добавляли к раствору в реакторе объемом 2 л. Суспензию выдерживали в течение 1 часа при 40 °С и затем охлаждали до 5 °С в течение 10 часов. После выдерживания при 5 °С в течение 2 суток твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией. Реактор промывали изопропанолом/водой (60/40 об./об.) (~400 мл), а затем смыв собирали и фильтровали с образованием влажного осадка. Затем влажный осадок дважды промывали изопропанолом/водой (60/40 об./об.) (~300 мл). Твердые вещества собирали и высушивали вакуумом при температуре окружающей среды в течение 3 суток. Твердые вещества анализировали с помощью рентгеновской порошковой дифракции, они состояли из формы В.

Пример 2D. Третий дополнительный способ получения кристаллической формы В 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0320] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (36,89 г) растворяли в изопропанол/гептане (80/20 об./об.) (370 мл) при 60 °С в реакторе объемом 500 мл. Раствор охлаждали до 45 °С в течение 15 минут. Затравочную суспензию готовили в отдельном флаконе путем объединения 559,9 мг формы В в изопропанол/гептане (80/20 об./об.) (6,5 мл). Затравочную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение ~2 минут, затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ~1 часа. После достижения раствором в реакторе объемом 500 мл температуры 40 °С затравочную суспензию обрабатывали ультразвуком 2 минуты, а затем добавляли к

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

раствору в реакторе объемом 500 мл. Суспензию выдерживали в течение 2 часов при 45 °С, охлаждали до 30 °С в течение 4 часов, выдерживали в течение 4 часов при 30 °С, охлаждали до 20 °С в течение 3 часов и, наконец, выдерживали при 20 °С в течение 8 часов. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией. Влажный осадок дважды промывали изопропанолом/гептаном (80/20 об./об.) (110 мл). Твердые вещества собирали и высушивали под вакуумом при температуре 30–40 °С в течение 1 суток. Твердые вещества анализировали с помощью рентгеновской порошковой дифракции, они состояли из формы В. Рентгеновская порошковая дифрактограмма для кристаллической формы В, полученная в соответствии с примером 2D, показана на ФИГ. 5А, а наблюдаемые пики перечислены в таблице 2.

10 Характеристические пики отмечены звездочкой.

Пример 2Е. Четвертый дополнительный способ получения кристаллической формы В 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0321] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (1386 мг) взвешивали во флакон объемом 20 мл и добавляли предварительно смешанный 30% растворитель вода:IPA (5 об.) при 50 °С. Образец охлаждали до 25 °С при скорости 0,5 °С в мин и вносили 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил формы В, примерно 2 мг. Образец охлаждали до 5 °С при скорости 0,5 °С/мин и перемешивали при 5 °С в течение ночи. Утром образец образовывал густую суспензию, его оставляли перемешиваться при 5 °С в течение выходных. Образец фильтровали с помощью фильтровальной воронки Бюхнера, а затем высушивали в вакуумной печи при комнатной температуре в течение примерно 4 часов. Анализ РПД 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, форма В. Выход: (1,1 г, 79%). Характеристические пики формы В, полученные в соответствии с примером 2Е, отмечены звездочкой.

Пример 2F. Пятый дополнительный способ получения кристаллической формы В 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0322] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил

[0323] (15г) растворяли в изопропаноле/гептане (80/20 об./об.) (150 мл) при 60 °С в реакторе объемом 250 мл. Раствор охлаждали до 45 °С со скоростью примерно 10 °С/ч. Затравочную суспензию готовили путем смешивания 225 мг формы В с 1,5 мл изопропанола/гептана (80/20 об./об.). После достижения раствором в реакторе объемом 250 мл 45 °С добавляли затравочную суспензию в реактор объемом 250 мл и перемешивали суспензию в течение 1 часа при 45 °С, затем охлаждали до 35 °С со скоростью 2,5 °С/ч, выдерживали в течение 4 часов при 35 °С, охлаждали до 25 °С со скоростью 2,5 °С/ч, выдерживали в течение 4 часов при 25 °С, охлаждали до 5 °С со скоростью 2,5 °С/ч, выдерживали при 5 °С в течение по меньшей мере 8 часов. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и высушивали в атмосфере N₂ 1~2 ч вакуумной сушкой. Твердые вещества анализировали с помощью рентгеновской порошковой дифракции после сушки, они состояли из формы В. Форму В получали с выходом 94,0%.

[0324] На ФИГ. 28 представлен профиль РПД кристаллической формы В, полученной в соответствии с примером 2F. Образец исследовали с использованием рентгеновского дифрактометра (Bruker D8 Focus), сканировали от 3° до 42° (2θ) с размером шага 0,02° (2θ). Напряжение и ток трубки составляли 40 кВ и 40 мА соответственно. Вспомогательный образец помещали держатель рентгеновского дифрактометра с нулевым фоном и слегка прижимали для обеспечения гладкой поверхности для анализа.

Таблица 2

Пики дифракции, полученные из анализа РПД кристаллической формы В

Кристаллическая форма В
Угол / 2θ
5,8
9,1
11,2
11,6
12,3
13,0
13,3
13,6

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

13,9
14,2
14,5
15,3
15,6
15,9
*16,7
*17,5
17,9
18,1
18,4
*18,8
19,5
19,9
20,4
21,4
21,8
22,6
23,1
23,4
23,5
23,7
24,0
24,3
24,7
25,1
25,6
25,8
26,3
26,7
27,3
27,6
28,6
29,4
29,7
30,0

ПРИМЕР 3

Получение кристаллической формы С 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0325] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (75,5 мг) перемешивали в изопропанол/воде (75/25 об./об.) (1 мл) при температуре окружающей среды в течение 14 суток. Твердые вещества собирали путем фильтрации суспензии через шприцевой фильтр. Твердые вещества анализировали с помощью рентгеновской порошковой дифракции, они состояли из формы С. Рентгеновская порошковая дифрактограмма для кристаллической формы С показана на ФИГ. 9, а наблюдаемые пики, полученные из анализа РПД, перечислены в таблице 3. Характеристические пики отмечены звездочкой. Как объяснено в примере 22 и на ФИГ. 27, это гидратированная форма.

Таблица 3

Пики дифракции, полученные из анализа РПД кристаллической формы С

Кристаллическая форма С
Угол / 2θ
5,7
9,0
11,0
11,3
12,3
13,3
13,9
14,2
15,1
15,5
15,8
*16,4
17,1
17,3
17,8
18,0
18,4
18,6
19,3
*19,7
21,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

21,5
21,8
22,1
22,8
23,1
23,2
23,6
23,7
24,4
24,7
25,2
26,3
26,7
27,2
28,1
29,0
29,4
29,8

ПРИМЕР 4

Получение кристаллической формы D 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0326] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (332,8 мг) растворяли в изопропанолe (~100 мл) при температуре окружающей среды. Приблизительно 1/3 раствора собирали в круглодонную колбу объемом 100 мл, а затем раствор ротационно выпаривали при ~40 °С. К полученной смеси порошкообразных и стеклообразных твердых веществ добавляли воду (~10 мл). Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 суток. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и анализировали с помощью рентгеновской порошковой дифракции. Твердые вещества состояли из формы D. Рентгеновская порошковая дифрактограмма для кристаллической формы D показана на ФИГ. 13, а наблюдаемые пики, полученные из анализа РПД, перечислены в таблице 4. Характеристические пики отмечены

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

звездочкой. Данные о физических характеристиках и эксперименты указывают на то, что форма D представляет собой гидрат.

Таблица 4

Пики дифракции, полученные из анализа РПД кристаллической формы D

Кристаллическая форма D
Угол / 2θ
*4,4
8,9
10,0
11,2
12,3
12,7
13,4
13,6
13,8
14,3
15,2
16,1
16,3
16,9
17,7
18,0
18,6
19,2
20,1
20,9
21,2
21,8
22,6
23,0
23,5
24,2
24,7
25,2
26,1
26,3
27,2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

27,6
27,9
28,3
29,0
29,2

ПРИМЕР 5

Получение кристаллической формы Е 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила

[0327] 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-D]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил формы D помещали в незакрытый флакон, который затем помещали внутрь большего сосуда, содержащего пентоксид фосфора. Большой сосуд закрывали и твердые вещества анализировали с помощью рентгеновской порошковой дифракции через 2–4 суток. Твердые вещества состояли из формы Е. Рентгеновская порошковая дифрактограмма для кристаллической формы Е показана на ФИГ. 15, а наблюдаемые пики и процент пиковых интенсивностей, полученных из анализа РПД, приведены в таблице 5. Характеристические пики отмечены звездочкой.

15 Таблица 5
Пики дифракции, полученные из анализа РПД кристаллической формы Е

Кристаллическая форма Е
Угол / 2θ
*5,2
9,2
*10,2
11,2
11,8
13,5
14,3
14,3
15,4

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

16,4
16,9
17,7
18,0
19,4
20,3
20,5
21,0
21,3
21,9
22,4
22,7
23,1
23,8
24,2
25,7
26,8
27,2
27,4
27,9
28,6
29,9

ПРИМЕР 6

Анализ кристаллической формы А с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

- 5 [0328] Анализ ДСК образца кристаллической формы А, полученного в соответствии с примером 1А, проводили с использованием прибора TA Instruments Q2000, оснащенного 50-позиционным автоматическим пробоотборником, в соответствии с инструкциями производителя. Навеску кристаллической формы А помещали на алюминиевый поддон с игольчатыми отверстиями и нагревали, используя базовую скорость нагрева 2 °С/мин и
- 10 параметры модуляции температуры $\pm 0,636$ °С (амплитуда) каждые 60 секунд (период) (ФИГ. 2) или нагревали со скоростью 10 °С/мин от 25 °С до 300 °С (ФИГ. 3). Над образцом поддерживали продувку сухим азотом со скоростью 50 мл/мин. Для управления прибором использовали программное обеспечение Advantage для Q Series и Thermal Advantage, а

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

данные анализировали с помощью Universal Analysis. Профиль термограммы ДСК кристаллической формы А, полученной в соответствии с примером 1А, показан на ФИГ. 2. Как показано на ФИГ. 2, кристаллическая форма А имеет начало эндотермического пика при примерно 107 °С с теплотой плавления 46 Дж/г.

5

[0329] Профиль термограммы ДСК кристаллической формы А, полученной в соответствии с примером 1В с использованием процедуры, аналогичной описанной выше, показан на ФИГ. 11. Как показано на ФИГ. 11, кристаллическая форма А имеет начало эндотермического пика при примерно 119 °С с теплотой плавления 58 Дж/г.

10 ПРИМЕР 7

Термогравиметрический анализ (ТГА) кристаллической формы А

[0330] Анализ ТГА проводили с использованием прибора для ТГА TA Instruments Q500, оснащенного 16-позиционным автоматическим пробоотборником. Взвешенный образец загружали на предварительно подготовленный алюминиевый поддон для ДСК и нагревали при 10 °С/мин от температуры окружающей среды до 350 °С. Над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 60 мл/мин. Для управления прибором использовали программное обеспечение Advantage для Q Series и Thermal Advantage, а данные анализировали с помощью Universal Analysis.

[0331] Профиль термограммы ТГА кристаллической формы А показан на ФИГ. 3. На ФИГ. 3 показана незначительная потеря массы ниже начала распада при 200 °С, измеренная с помощью ТГА.

ПРИМЕР 8

Анализ кристаллической форма А с использованием динамической сорбции паров (ДСП)

[0332] Изотермы сорбции кристаллической формы А получали с помощью анализатора сорбции влаги SMS GVS Intrinsic, управляемого программным обеспечением GVS Intrinsic Control. Температуру образца поддерживали на уровне 25 °С с помощью приборов контроля. Влажность контролировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли с помощью

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

калиброванного зонда Rotronic (динамический диапазон 1,0–100% ОВ), расположенного рядом с образцом. Изменение веса (релаксацию массы) образца в зависимости от % ОВ постоянно контролировали с помощью микровесов (точность $\pm 0,005$ мг).

5 [0333] Вкратце, высушенный в течение 33 дней образец кристаллической формы А помещали в сетчатую корзину из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при 40% ОВ и 25 °С (типичные условия помещения). Изотерму сорбции влаги получали, как описано ниже (2 сканирования на полный цикл). Стандартную изотерму получали при 25 °С с интервалом в 10% ОВ в диапазоне 0–90% ОВ. Проводили двойной цикл (4 сканирования). Анализ данных проводили в Microsoft Excel с
10 использованием набора для анализа ДСП.

[0334] Профиль изотермы ДСП кристаллической формы А показан на ФИГ. 4. Как показано на ФИГ. 4, форма А характеризуется наличием наблюдаемого прироста массы от примерно 0,1% при 40% относительной влажности (ОВ) до 0,6% при 90% ОВ, полностью теряемого при десорбции до 0% ОВ.

15 ПРИМЕР 9

ДСК-анализ кристаллической формы В

[0335] Анализ ДСК 50 образца кристаллической формы В проводили с использованием прибора TA Instruments Q2000, оснащенного 50-позиционным автоматическим пробоотборником, в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, 1,661 мг
20 кристаллической формы В помещали в алюминиевый поддон с игольчатыми отверстиями и нагревали, используя базовую скорость нагрева 2 °С/мин и параметры модуляции температуры $\pm 0,636$ °С (амплитуда) каждые 60 секунд (период) от 25 °С до 330 °С. Над образцом поддерживали продувку сухим азотом со скоростью 50 мл/мин. Для управления прибором использовали программное обеспечение Advantage для Q Series и Thermal
25 Advantage, а данные анализировали с помощью Universal Analysis.

[0336] Профиль термограммы ДСК образца кристаллической формы В показан на ФИГ. 6. Как показано на ФИГ. 6, кристаллическая форма В характеризуется началом эндотермического пика при примерно 109 °С с теплотой плавления 49 Дж/г.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0337] Второй профиль термограммы ДСК образца кристаллической формы В показан на ФИГ. 12. Как показано на ФИГ. 12, кристаллическая форма В характеризуется началом эндотермического пика при примерно 122 °С с теплотой плавления 61 Дж/г.

5 [0338] Третий профиль термограммы ДСК образца кристаллической формы В показан на ФИГ. 22. Как показано на ФИГ. 22, кристаллическая форма В характеризуется началом эндотермического пика при примерно 112 °С с теплотой плавления 62 Дж/г.

ПРИМЕР 10

ТГА кристаллической формы В

10 [0339] Анализ TGA проводили с использованием прибора для ТГА TA Instruments Q500, оснащенного 16-позиционным автоматическим пробоотборником. Вкратце, образец кристаллической формы В загружали на предварительно подготовленный алюминиевый поддон для ДСК и нагревали при 10 °С/мин от температуры окружающей среды до 350 °С. Над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 60 мл/мин. Для управления прибором использовали программное обеспечение Advantage для Q Series и Thermal Advantage, а данные анализировали с помощью Universal Analysis.

15

[0340] Профиль термограммы ТГА кристаллической формы В показан на ФИГ. 7. Как показано на ФИГ. 7, кристаллическая форма В характеризуется незначительной потерей массы до примерно 111 °С до начала распада при примерно 250 °С.+

20 ПРИМЕР 11

ДСП-анализ кристаллической формы В

[0341] Изотермы сорбции кристаллической формы В получали с помощью анализатора сорбции влаги SMS DVS Intrinsic, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control. Температуру образца поддерживали на уровне 25 °С с помощью приборов контроля. Влажность контролировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли с помощью калиброванного зонда Rotronic (динамический диапазон 1,0–100% ОВ), расположенного

25

рядом с образцом. Изменение веса (релаксацию массы) образца в зависимости от % ОВ постоянно контролировали с помощью микровесов (точность $\pm 0,005$ мг).

[0342] Вкратце, образец кристаллической формы В помещали в сетчатую корзину из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при 5 40% ОВ и 25 °С (типичные условия помещения). Изотерму сорбции влаги получали, как описано ниже (2 сканирования на полный цикл). Стандартную изотерму получали при 25 °С с интервалом в 10% ОВ в диапазоне 0–90% ОВ. Проводили двойной цикл (4 сканирования). Анализ данных проводили в Microsoft Excel с использованием набора для анализа ДСП.

[0343] Профиль изотермы ДСП кристаллической формы В показан на ФИГ. 8. Как 10 показано на ФИГ. 8, кристаллическая форма В характеризуется наличием от примерно 0,6% при 60% ОВ до 2,9% при ОВ 70% с дополнительным увеличением до 2,5% при ОВ 90%. После потери массы до 2,2% при изменении ОВ от 90% до 70%, быстрая потеря массы наблюдается при изменении ОВ от 70 до 50% с изменением массы от 2,2% до 0,4%. Наблюдается постоянное плавное снижение массы до 0% при изменении ОВ от 50 до 0%. 15 Циклические повторы демонстрировали небольшой гистерезис.

ПРИМЕР 12

ДСК-анализ кристаллической формы С

[0344] Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Коррекцию тау- 20 интервала проводили с использованием индия, олова и цинка. Температуру и энтальпию регулировали по октану, фенилсалицилату, индию, олову и цинку. Затем регулировку проверяли с помощью октана, фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в герметично запечатанный алюминиевый поддон для ДСК и точно регистрировали массу. Крышку поддона прокалывали и вставляли в ячейку ДСК. Взвешенный алюминиевый 25 поддон, сконфигурированный как поддон для образцов, помещали на эталонную сторону ячейки. Крышку поддона прокалывали перед анализом образца. Данные собирали при температуре от 25 °С до 350 °С при 10 °С/мин.

[0345] Профиль термограммы ДСК образца кристаллической формы С показан на ФИГ. 10. Как показано на ФИГ. 10, кристаллическая форма С характеризуется началом небольшого

эндотермического пика при примерно 58 °С и интенсивного эндотермического пика при приблизительно 118 °С.

ПРИМЕР 13

ТГА кристаллической формы С

5 [0346] ТГА проводили с использованием анализатора Mettler-Toledo TGA/DSC3+. Регулировку температуры и энтальпии проводили, используя индий, олово и цинк, а затем проверяли по индию. Весы проверяли с помощью оксалата кальция. Образец помещали в открытый алюминиевый поддон. Поддон герметично закрывали, крышку прокалывали, затем помещали в печь для ТГА. Взвешенный алюминиевый поддон, сконфигурированный как
10 поддон для образцов, помещали на эталонную платформу. Печь нагревали в атмосфере азота. Данные собирали при температуре от 25 °С до 350 °С при 10 °С/мин.

[0347] Профиль термограммы ТГА кристаллической формы С показан на ФИГ. 10. Как показано на ФИГ. 10, кристаллическая форма С характеризуется ступенчатой потерей массы на 1,2% от примерно 45 °С до примерно 86 °С до начала распада при примерно 260 °С.

15 ПРИМЕР 14

ДСП-анализ кристаллической формы С

[0348] Изотермы сорбции кристаллической формы С получали с помощью анализатора сорбции влаги SMS DVS Intrinsic, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control. Температуру образца поддерживали на уровне 25 °С с помощью приборов контроля.
20 Влажность контролировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли с помощью калиброванного зонда Rotronic (динамический диапазон 1,0 – 100% ОВ), расположенного рядом с образцом. Изменение веса (релаксацию массы) образца в зависимости от % ОВ постоянно контролировали с помощью микровесов (точность ±0,005 мг).

25 [0349] Вкратце, образец кристаллической формы С помещали в сетчатую корзину из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при 40% ОВ и 25 °С (типичные условия помещения). Изотерму сорбции влаги получали, как описано ниже (2 сканирования на полный цикл). Стандартную изотерму получали при 25 °С с

интервалом в 10% ОВ в диапазоне 0–90% ОВ. Проводили двойной цикл (4 сканирования). Анализ данных проводили в Microsoft Excel с использованием набора для анализа ДСП.

ПРИМЕР 15

ДСК-анализ кристаллической формы D

- 5 [0350] Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Коррекцию тау-интервала проводили с использованием индия, олова и цинка. Температуру и энтальпию регулировали по октану, фенолсалицилату, индию, олову и цинку. Затем регулировку проверяли с помощью октана, фенолсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в герметично запечатанный алюминиевый поддон для ДСК и точно регистрировали массу. Крышку поддона прокалывали и вставляли в ячейку ДСК. Взвешенный алюминиевый поддон, сконфигурированный как поддон для образцов, помещали на эталонную сторону ячейки. Крышку поддона прокалывали перед анализом образца. Данные собирали при температуре от 25 °С до 350 °С при 10 °С/мин.
- 10
- 15 [0351] Профиль термограммы ДСК образца кристаллической формы D показан на ФИГ. 14. Как показано на ФИГ. 14, кристаллическая форма D характеризуется широким эндотермическим пиком с максимумом при примерно 84 °С и другим эндотермическим пиком с максимумом пика при примерно 110 °С.

ПРИМЕР 16

20 ТГА кристаллической формы D

- [0352] ТГА проводили с использованием анализатора Mettler-Toledo TGA/DSC3+. Регулировку температуры и энтальпии проводили, используя индий, олово и цинк, а затем проверяли по индию. Весы проверяли с помощью оксалата кальция. Образец помещали в открытый алюминиевый поддон. Поддон герметично закрывали, крышку прокалывали, затем помещали в печь для ТГА. Взвешенный алюминиевый поддон, сконфигурированный как поддон для образцов, помещали на эталонную платформу. Печь нагревали в атмосфере азота. Данные собирали при температуре от 25 °С до 350 °С при 10 °С/мин.
- 25

[0353] Профиль термограммы ТГА кристаллической формы D показан на ФИГ. 14. Как показано на ФИГ. 14, кристаллическая форма D характеризуется ступенчатой потерей массы на 4,3% от примерно 45 °С до примерно 116°С до начала распада при примерно 260 °С.

ПРИМЕР 17

5 ДСП-анализ кристаллической формы D

[0354] Изотермы сорбции кристаллической формы D получали с помощью анализатора сорбции влаги SMS DVS Intrinsic, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control. Температуру образца поддерживали на уровне 25 °С с помощью приборов контроля. Влажность контролировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли с помощью калиброванного зонда Rotronic (динамический диапазон 1,0 – 100% ОВ), расположенного рядом с образцом. Изменение веса (релаксацию массы) образца в зависимости от % ОВ постоянно контролировали с помощью микровесов (точность $\pm 0,005$ мг).

[0355] Вкратце, высушенный в течение 50 дней образец кристаллической формы D помещали в сетчатую корзину из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при 40% ОВ и 25 °С (типичные условия помещения). Изотерму сорбции влаги получали как описано ниже (2 сканирования на полный цикл). Стандартную изотерму получали при 25 °С с интервалом в 10% ОВ в диапазоне 0–90% ОВ. Проводили двойной цикл (4 сканирования). Анализ данных проводили в Microsoft Excel с использованием набора для анализа ДСП.

ПРИМЕР 18

ДСК-анализ кристаллической формы E

[0356] Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Коррекцию тау-интервала проводили с использованием индия, олова и цинка. Температуру и энтальпию регулировали по октану, фенилсалицилату, индию, олову и цинку. Затем регулировку проверяли с помощью октана, фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в герметично запечатанный алюминиевый поддон для ДСК и точно регистрировали массу. Крышку поддона прокалывали и вставляли в ячейку ДСК. Взвешенный алюминиевый

поддон, сконфигурированный как поддон для образцов, помещали на эталонную сторону ячейки. Крышку поддона прокалывали перед анализом образца. Данные собирали при температуре от 25 °С до 350 °С при 10 °С/мин.

- [0357] Профиль термограммы ДСК образца кристаллической формы E показан на ФИГ. 16. Как показано на ФИГ. 16, кристаллическая форма E характеризуется началом эндотермического пика при примерно 99 °С с теплотой плавления 47 Дж/г.

ПРИМЕР 19

ТГА кристаллической формы E

- [0358] ТГА проводили с использованием анализатора Mettler-Toledo TGA/DSC3+. Регулировку температуры и энтальпии проводили, используя индий, олово и цинк, а затем проверяли по индию. Весы проверяли с помощью оксалата кальция. Образец помещали в открытый алюминиевый поддон. Поддон герметично закрывали, крышку прокалывали, затем помещали в печь для ТГА. Взвешенный алюминиевый поддон, сконфигурированный как поддон для образцов, помещали на эталонную платформу. Печь нагревали в атмосфере азота. Данные собирали при температуре от 25 °С до 350 °С при 10 °С/мин.

[0359] Профиль термограммы ТГА кристаллической формы E показан на ФИГ. 17. Как показано на ФИГ. 17, незначительная потеря массы наблюдалась до примерно 94 °С и до начала распада при температуре примерно 240 °С.

ПРИМЕР 20

- 20 ДСП-анализ кристаллической формы E

[0360] Данные сорбции паров собирали, используя прибор Surface Measurement System DVS Intrinsic. Перед анализом образцы не сушили. Данные сорбции и десорбции собирали в диапазоне относительной влажности от 5% до 95% с шагом увеличения 10% ОВ с продувкой азотом. Критерий равновесия, используемый для анализа, составлял менее 0,0100% изменения массы за 5 минут с максимальным временем равновесия 3 часа.

[0361] Профиль изотермы ДСП кристаллической формы E показан на ФИГ. 18. На ФИГ. 18 показан постепенный прирост массы на 1,2% в диапазоне от 5% до 96% ОВ. Во время десорбции прирост массы терялся из-за некоторого гистерезиса.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

ПРИМЕР 21

Монокристаллы формы А и формы В

[0362] Кристаллизация аморфного исходного материала (чистота 98%, как обозначено) в изопропанол-гептане при 40 °С позволила получить кристаллы, пригодные для рентгеновского анализа монокристаллов. Кристаллы демонстрировали две различные морфологии — пластинчатую и игольчатую (Фиг. 23). Кристаллическая структура, полученная из маленькой иголки, оказалась формой 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила без примесей. Абсолютная конфигурация молекулы была подтверждена как (S, S). Структура пластинчатого кристалла также была раскрыта и, по-видимому, была также без примесей, принимая во внимание карты разности плотности электронов. Обе структуры были раскрыты в условиях окружающей среды. Структуры были обозначены как форма А и форма В, как показано в таблице 6 ниже:

Таблица 6

Кристаллическая форма	T(K)	$a(\text{Å})$	$b(\text{Å})$	$c(\text{Å})$	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$	$V(\text{Å}^3)$	SP	Z
Форма А	Температура окружающей среды	12,534(4)	8,129(2)	15,321(5)	90	97,11(2)	90	1549,0(8)	P2 ₁	1
Форма В	Температура окружающей среды	8,1446(2)	12,4879(4)	30,4933(11)	90	90	90	3101,44(17)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1

15

[0363] С помощью имитационных моделей, созданных на основе кристаллических структур, было установлено, что кристаллический объемный кристалл (игольчатый и пластинчатый, ФИГ. 23) представляет собой смесь формы А и формы В (ФИГ. 24). Кристаллографические данные показали, что 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил демонстрировал практически идентичную твердофазную конформацию в формах А и В, хотя кристаллическая упаковка в этих двух структурах различалась (ФИГ. 25).

20

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0364] Кристаллографические результаты формы А: для отбора/оценки кристаллов и сбора дифракционных данных использовали монокристаллический рентгеновский дифрактометр Bruker D8 QUEST, оснащенный микрофокусом I μ S 3.0 высокой яркости (50 кВ x 1 мА) для излучения Cu ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) и детектором PHOTON II с пиксельной матрицей и
 5 накоплением заряда с превосходной скоростью, чувствительностью и точностью. Программный комплекс Bruker APEX3, включая SHELXTL, использовали для проведения дифракционных экспериментов, включая сбор и интеграцию данных, а также для решения, уточнения, отображения и публикации структурных результатов. Для рентгеновского кристаллографического анализа использовали прозрачный бесцветный игольчатый образец с
 10 приблизительными размерами 0,005 мм x 0,010 мм x 0,060 мм. Измеряли показатели интенсивности рентгеновского излучения ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) в условиях окружающей среды. Всего было собрано 1458 кадров. Общее время экспозиции составило 11,58 часа. Кадры интегрировали с помощью программного пакета Bruker SAINT с использованием алгоритма узких кадров. Интеграция данных с использованием моноклинной элементарной ячейки дала
 15 в общей сложности 18743 отражений с максимальным углом θ 63,01° (разрешение 0,87 \AA), из которых 4014 были независимыми (средняя избыточность 4,669, полнота = 89,2%, R_{int} = 15,90%, R_{sig} = 19,44%) и 1527 (38,04%) были больше 2 σ (F₂). Окончательные константы ячеек a = 12,534(4) \AA , b = 8,129(2) \AA , c = 15,321(5) \AA , $\beta = 97,11(2)^\circ$, объем = 1549,0(8) \AA^3 основаны на уточнении XYZ-центроидов 2346 отражений выше 20 σ (I) с 5,813° < 2 θ < 122,7°. В данные
 20 внесли поправку на эффекты абсорбции с использованием метода Multi-Scan (SADABS). Соотношение минимальной и максимальной видимой передачи составило 0,859. Рассчитанные минимальный и максимальный коэффициенты пропускания (исходя из размера кристалла) составляли 0,9160 и 0,9930. Структура была раскрыта и уточнена с помощью программного пакета Bruker SHELXTL, используя пространственную группу P 1 21 1, с Z = 2
 25 для формульной единицы 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила. Окончательное анизотропное полноматричное уточнение по методу наименьших квадратов на F₂ с 389 переменными сошлось на R₁ = 7,75% для наблюдаемых данных и wR₂ = 27,68% для всех данных. Адекватность модели
 30 составила 0,970. Наибольший пик в окончательном синтезе разностной электронной плотности составил 0,209 e/ \AA^3 , а наибольшая дырка - -0,214 e/ \AA^3 со среднеквадратичным

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

отклонением $0,050 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Исходя из окончательной модели, рассчитанная плотность составила $1,295 \text{ г/см}^3$ и $F(000)$, 636 e^- .

[0365] Кристаллографические результаты формы В: для отбора/оценки кристаллов и сбора дифракционных данных использовали монокристаллический рентгеновский дифрактометр
 5 Bruker D8 QUEST, оснащенный микрофокусом $\text{I}\mu\text{S 3.0}$ высокой яркости ($50 \text{ кВ} \times 1 \text{ мА}$) для излучения Cu ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) и детектором PHOTON II с пиксельной матрицей и накоплением заряда с превосходной скоростью, чувствительностью и точностью. Программный комплекс Bruker APEX3, включая SHELXTL, использовали для проведения
 10 дифракционных экспериментов, включая сбор и интеграцию данных, а также для решения, уточнения, отображения и публикации структурных результатов. Прозрачный бесцветный тонкий пластинчатый образец 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, приблизительные размеры $0,010 \text{ мм} \times 0,080 \text{ мм} \times 0,080$
 мм, использовали для рентгеновского кристаллографического анализа. Измеряли показатели
 15 интенсивности рентгеновского излучения ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) в условиях окружающей среды. Всего было собрано 1302 кадра. Общее время экспозиции составило 9,97 часа. Кадры интегрировали с помощью программного пакета Bruker SAINT с использованием алгоритма узких кадров. Интеграция данных с использованием орторомбической элементарной ячейки
 20 дала в общей сложности 42682 отражений с максимальным углом $\theta 69,72^\circ$ (разрешение $0,82 \text{ \AA}$), из которых 4612 были независимыми (средняя избыточность 9,255, полнота = 83,0%, $R_{\text{int}} = 9,55\%$, $R_{\text{sig}} = 6,39\%$) и 2745 (59,52%) были больше $2\sigma(F_2)$. Окончательные константы ячеек $a = 8,1446(2) \text{ \AA}$, $b = 12,4879(4) \text{ \AA}$, $c = 30,4933(11) \text{ \AA}$, объем = $3101,44(17) \text{ \AA}^3$ основаны на уточнении XYZ-центроидов 9150 отражений выше $20 \sigma(I)$ с $5,796^\circ < 2\theta < 137,8^\circ$. В данные внесли поправку на эффекты абсорбции с использованием метода Multi-Scan (SADABS).
 25 Соотношение минимальной и максимальной видимой передачи составило 0,854. Рассчитанные минимальный и максимальный коэффициенты пропускания (исходя из размера кристалла) составляли 0,8910 и 0,9850. Структура была раскрыта и уточнена с помощью программного пакета Bruker SHELXTL, используя пространственную группу $P 21 21 21$, с $Z = 4$ для формульной единицы 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила. Окончательное анизотропное полноматричное
 30 уточнение по методу наименьших квадратов на F_2 с 389 переменными сошлось на $R_1 =$

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

8,53% для наблюдаемых данных и $wR2 = 21,83\%$ для всех данных. Адекватность модели составила 1,182. Наибольший пик в окончательном синтезе разностной электронной плотности составил $0,195 \text{ e}/\text{Å}^3$, а наибольшая дырка - $-0,251 \text{ e}/\text{Å}^3$ со среднеквадратичным отклонением $0,052 \text{ e}/\text{Å}^3$. Исходя из окончательной модели, рассчитанная плотность
5 составила $1,294 \text{ г/см}^3$ и $F(000)$, 1272 e-.

ПРИМЕР 22

Монокристаллы формы В и формы С

[0366] Перекристаллизация 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-
10 ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-
еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила из изопропанола-воды при комнатной температуре
позволила получить игольчатые/клинообразные кристаллы (ФИГ. 26), пригодные для
рентгеновского анализа монокристаллов. Игольчатый кристалл был свежевыделен из
маточного раствора и немедленно охлажден при 223 К на монокристаллическом
15 рентгеновском дифрактометре, оснащенном низкотемпературным устройством.
Кристаллическая структура, полученная из данных, оказалась моногидратом 2-[(2S)-4-[7-(8-
хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-
d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила и ее
смоделированный образец соответствовал форме С. Затем собирали второй набор данных на
20 том же игольчатом кристалле при температуре 293 К. Раскрытая структура была полностью
обезвожена и соответствовала ранее раскрытой структуре формы В.

[0367] Форма С и форма В являются изоморфными (ФИГ. 27). Молекула воды в
моногидрате образовала две водородные связи, как донор Н-связей, с карбонильным
кислородом и пирролидиновым азотом молекулы -849. Уход воды из кристаллической
25 решетки сопровождался конформационным изменением молекулы -849, в основном
вращением N-метилпирролидиновой группы на $\sim 134^\circ$, о чем свидетельствует торсионный
угол O-C-C-N, $68,55^\circ$ в моногидрате и $-65,31^\circ$ в дегидратированной структуре.

[0368] Кристаллографические результаты формы С (моногидрат): для отбора/оценки
кристаллов и сбора дифракционных данных использовали монокристаллический

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

рентгеновский дифрактометр Bruker D8 QUEST, оснащенный микрофокусом I μ S 3.0 высокой яркости (50 кВ x 1 мА) для излучения Cu ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) и детектором PHOTON II с пиксельной матрицей и накоплением заряда с превосходной скоростью, чувствительностью и точностью. Программный комплекс Bruker APEX3, включая SHELXTL, использовали для

5 проведения дифракционных экспериментов, включая сбор и интеграцию данных, а также для решения, уточнения, отображения и публикации структурных результатов. Для замедления десольватации и уменьшения повреждения кристалличности использовали

10 низкотемпературное устройство Cryostream 800 PLUS. Нахождение кристалла в потоке холодного газообразного азота также уменьшает тепловое движение атомов и увеличивает рассеивающую способность кристалла, что приводит к получению структур лучшего

качества. Прозрачный бесцветный игольчатый образец 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, приблизительные размеры 0,060 мм x 0,080 мм x 0,120 мм, использовали для рентгеновского кристаллографического анализа.

15 Измеряли показатели интенсивности рентгеновского излучения ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) при 223 К. Всего было собрано 2926 кадров. Общее время экспозиции составило 16,26 часа. Кадры интегрировали с помощью программного пакета Bruker SAINT с использованием алгоритма узких кадров. Интеграция данных с использованием орторомбической элементарной ячейки дала в общей сложности 54983 отражений с максимальным углом θ 69,80° (разрешение 0,82

20 \AA), из которых 5912 были независимыми (средняя избыточность 9,300, полнота = 99,4%, Rint = 7,26%, Rsig = 4,01%) и 4606 (77,91%) были больше $2\sigma(F_2)$. Окончательные константы ячеек $a = 8,0887(3) \text{ \AA}$, $b = 12,6101(5) \text{ \AA}$, $c = 30,9568(11) \text{ \AA}$, объем = 3157,6(2) \AA^3 основаны на уточнении XYZ-центроидов 9922 отражений выше $20 \sigma(I)$ с $5,709^\circ < 2\theta < 135,1^\circ$. В данные внесли поправку на эффекты абсорбции с использованием метода Multi-Scan (SADABS).

25 Соотношение минимальной и максимальной видимой передачи составило 0,871. Рассчитанные минимальный и максимальный коэффициенты пропускания (исходя из размера кристалла) составляют 0,8410 и 0,9160. Структура была раскрыта и уточнена с помощью программного пакета Bruker SHELXTL, используя пространственную группу P 21 21 21, с Z = 4 для формульной единицы 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-

30 ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила. Окончательное анизотропное полноматричное уточнение по методу наименьших квадратов на F2 с 403 переменными сошлось на R1 =

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

5,73% для наблюдаемых данных и $wR2 = 17,09\%$ для всех данных. Адекватность модели составила 1,065. Наибольший пик в окончательном синтезе разностной электронной плотности составил $0,344 \text{ e}/\text{\AA}^3$, а наибольшая дырка - $-0,267 \text{ e}/\text{\AA}^3$ со среднеквадратичным отклонением $0,062 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Исходя из окончательной модели, рассчитанная плотность

5 составила $1,309 \text{ г/см}^3$ и $F(000)$, 1312 e^- .

[0369] Кристаллографические результаты формы В (дегидрированной из моногидрата): для отбора/оценки кристаллов и сбора дифракционных данных использовали монокристаллический рентгеновский дифрактометр Bruker D8 QUEST, оснащенный микрофокусом $\text{I}\mu\text{S 3.0}$ высокой яркости ($50 \text{ кВ} \times 1 \text{ мА}$) для излучения Cu ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) и

10 детектором PHOTON II с пиксельной матрицей и накоплением заряда с превосходной скоростью, чувствительностью и точностью. Программный комплекс Bruker APEX3, включая SHELXTL, использовали для проведения дифракционных экспериментов, включая сбор и интеграцию данных, а также для решения, уточнения, отображения и публикации структурных результатов. Прозрачный бесцветный игольчатый образец 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-

15 1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, приблизительные размеры $0,060 \text{ мм} \times 0,080 \text{ мм} \times 0,120 \text{ мм}$, использовали для рентгеновского кристаллографического анализа. Данные интенсивности рентгеновского излучения измеряли

($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) при температуре кристалла 293 К с помощью термостата Cryostream 800

20 PLUS. Всего было собрано 360 кадров. Общее время экспозиции составило 1,00 часа. Кадры интегрировали с помощью программного пакета Bruker SAINT с использованием алгоритма узких кадров. Интеграция данных с использованием орторомбической элементарной ячейки дала в общей сложности 6472 отражений с максимальным углом $\theta 50,59^\circ$ (разрешение $1,00 \text{ \AA}$), из которых 2627 были независимыми (средняя избыточность 2,464, полнота = $82,3\%$, $R_{\text{int}} = 4,24\%$, $R_{\text{sig}} = 6,65\%$) и 1863 ($70,92\%$) были больше $2\sigma(F2)$. Окончательные константы ячеек

25 $a = 8,1450(6) \text{ \AA}$, $b = 12,4844(9) \text{ \AA}$, $c = 30,446(2) \text{ \AA}$, объем = $3095,9(4) \text{ \AA}^3$ основаны на уточнении XYZ-центроидов 1720 отражений выше $20 \sigma(I)$ с $5,805^\circ < 2\theta < 86,51^\circ$. В данные внесли поправку на эффекты абсорбции с использованием метода Multi-Scan (SADABS). Соотношение минимальной и максимальной видимой передачи составило 0,899.

30 Рассчитанные минимальный и максимальный коэффициенты пропускания (исходя из размера кристалла) составляют 0,8420 и 0,9160. Структура была раскрыта и уточнена с помощью программного пакета Bruker SHELXTL, используя пространственную группу $P 21 21 21$, с $Z =$

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

4 для формульной единицы 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила. Окончательное анизотропное полноматричное уточнение по методу наименьших квадратов на F2 с 389 переменными сошлось на R1 = 4,72% для наблюдаемых данных и wR2 = 12,55% для всех данных. Адекватность модели составила 1,069. Наибольший пик в окончательном синтезе разностной электронной плотности составил 0,168 е-/Å³, а наибольшая дырка - -0,197 е-/Å³ со среднеквадратичным отклонением 0,044 е-/Å³. Исходя из окончательной модели, рассчитанная плотность составила 1,296 г/см³ и F(000), 1272 е-.

10 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 5

Стабильность формы В в сравнении с аморфной формой

[0370] Было показано, что полиморф формы В химически и/или физически более стабилен, чем аморфная форма 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, описанного в сравнительном примере 4. Профиль РПД материала сравнительного примера 4 соответствовал аморфному материалу. На Фиг. 21 показан профиль РПД высушенного распылением материала сравнительного примера 4 по сравнению с исходным материалом, состоящим из смеси кристаллических форм А и В.

[0371] Сравнительная оценка химической стабильности аморфного 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (MRTX849) с кристаллическим (смесь формы А и формы В) была проведена с помощью ВЭЖХ для оценки материала, подвергнутого различным условиям ускоренного стресса. Результаты согласуются с тем, что аморфный материал демонстрирует более высокий уровень деградации по сравнению с кристаллическим материалом (таблица 7).

Таблица 7

Табличные данные за 1 месяц для стабильных образцов MRTX-849 кристаллической формы MRTX-849 в сравнении с аморфным материалом

	Общее содержание примесей (%)	
Стандарт API	0,71	
	MRTX849 кристаллический	MRTX849 аморфный

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

25 °C/60% ОВ, 1 месяц	-	2,21
40 °C/75% ОВ, 1 месяц	0,77	3,28
40 °C/75% ОВ, 1 месяц, открытый	-	2,98

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 6

Стабильность форм А и В в сравнении с аморфной формой

[0372] Сравнительное исследование стабильности проводили для кристаллических форм (форма А и форма В) и аморфного материала лекарственного вещества (ЛВ) MRTX849. Исследование аморфных материалов формы А (без размалывания) и формы В (без размалывания) проводили в соответствии с протоколом исследования, который вкратце выглядит следующим образом: образцы хранили при 25 °C/60% ОВ; 40 °C/75% ОВ и 60 °C в небольших стеклянных неплотно закрытых флаконах, обернутых в фольгу. Данные получали в течение двух недель для образцов, хранившихся при 60 °C, и до двух месяцев для образцов, хранившихся при 25 °C/60% ОВ и 40 °C/75% ОВ. Кроме того, были получены данные исследования фотостабильности, проведенного на всех трех партиях в рамках протокола.

[0373] Для лекарственного вещества форм А и В не наблюдалось изменения внешнего вида после двух недель хранения при 60 °C и двух месяцев хранения при 25 °C/60% ОВ и 40 °C/75% ОВ. Цвет партии аморфного материала изменился с бледно-коричневого на коричневый/светло-коричневый при температуре 60 °C и через два месяца при температуре 40 °C/75% ОВ.

[0374] Изменения в профилях примесей наблюдались после двух недель хранения при 60 °C для всех трех протестированных партий. Увеличение общего количества примесей по сравнению с Т(0) было незначительным для форм А и В: от 1,1% до 1,4% и от 0,3% до 0,4% соответственно. По сравнению с этим изменение общего количества примесей для аморфного материала было более значительным — от 1,4% до 9,9%. Аналогичные тенденции профиля примесей наблюдались после двух месяцев хранения при 40 °C/75% ОВ. Для форм А и В не наблюдалось значительных изменений по сравнению с Т(0) — от 1,1% до 1,2% и от 0,3% до 0,4% от общего количества примесей соответственно. Увеличение для аморфного материала составило от 1,4% при Т(0) до 5,7% после двух месяцев при 40 °C/75% ОВ. После

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

двухмесячного хранения при температуре 25 °C/60% ОВ не было отмечено значительных изменений в профилях примесей для всех трех партий.

[0375] В заключение, кристаллические формы А и В лекарственного вещества MRTX849 оказались сравнительно более стабильными, чем аморфный материал для всех испытанных 5 условий хранения, включая воздействие условий ½ ICH в рамках исследования фотостабильности.

[0376] Таблица 8 иллюстрирует внешний вид, чистоту и результаты оценки стабильности примесей для кристаллических форм (форма А и форма В) и аморфной формы лекарственного вещества MRTX849.

10 Таблица 8

Термическая стабильность: форма А, форма В, аморфная форма

Момент времени	Тест	Начальное T(0)	1 неделя 60 °C	2 недели 40 °C/75 % ОВ	2 недели 60 °C	1 месяц 25 °C/60% ОВ	1 месяц 40 °C/75 % ОВ	2 месяца 25 °C/60 % ОВ	2 месяца 40 °C/75 % ОВ
Форма А без размалывания	Внешний вид	Беловатое твердое вещество	Беловатое твердое вещество	Беловатое твердое вещество	Беловатое твердое вещество	Беловатое твердое вещество	Беловатое твердое вещество	Беловатое твердое вещество	Беловатое твердое вещество
	Общее содержание	1,14	1,27	1,07	1,43	0,98	1,04	1,06	1,16
Форма В без размалывания	Внешний вид	Кремообразное белое твердое вещество	Кремообразное белое твердое вещество	Кремообразное белое твердое вещество	Кремообразное белое твердое вещество	Кремообразное белое твердое вещество	Кремообразное белое твердое вещество	Кремообразное белое твердое вещество	Кремообразное белое твердое вещество
	Общее содержание	0,25	0,31	0,37	0,40	0,23	0,35	0,25	0,44
Аморфное вещество	Внешний вид	Бледно-коричневое твердое вещество	Коричневое твердое вещество	Бледно-коричневое твердое вещество	Коричневое твердое вещество	Бледно-коричневое твердое вещество	Бледно-коричневое твердое вещество	Бледно-коричневое твердое вещество	Светло-коричневое твердое вещество
	Общее содержание	1,41	5,93	1,95	9,89	1,42	2,36	1,86	5,73

[0377] По сравнению с контролем, изменения в профилях примесей наблюдались во всех образцах, подвергшихся воздействию условий ½ ICH (Международный совет по 15 гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

человеком) в рамках исследования фотостабильности. Как и ранее наблюдалось с образцами для изучения стабильности, увеличение общего количества примесей для форм А и В было менее значительным по сравнению с аморфным материалом. Для форм А и В общее количество примесей увеличилось с 1,1% до 3,3% и с 0,3% до 1,6% соответственно.

5 Увеличение для аморфной партии составило от 1,6 до 8,8%.

[0378] Таблица 9 иллюстрирует фотостабильность (условия 1/2 ICH): воздействие видимого излучения при 600 клк-ч, воздействие УФ-излучения при 100 Вт-ч/м².

Таблица 9

Фотостабильность, форма А, форма В, аморфная форма

	Аморфное вещество Т(0)	Аморфное вещество Контроль	Аморфное вещество 0,5X ICH	Форма А Т(0)	Форма А Контроль	Форма А 0,5 X ICH	Форма В Т(0)	Форма В Контроль	Форма В 0,5 X ICH
Всего примесей (≥0.05%)	1,41	1,58	8,75	1,14	1,09	3,26	0,25	0,26	1,59
Чистота	98,59	98,42	91,25	98,86	98,91	96,74	99,75	99,74	98,41

10 [0379] Следует понимать, что несмотря на то, что изобретение было описано при помощи конкретных вариантов осуществления, оно может быть дополнительно модифицировано, и предполагается, что в настоящую заявку включены все варианты, применения или адаптации изобретения, соответствующие, в целом, основным принципам изобретения, и включает

15 указанные изменения от настоящего описания, которые могут быть внесены в рамках известной или общепринятой практики в области техники, к которой относится изобретение, и могут применяться к ключевым отличительным признакам, представленным выше в настоящем документе, и в рамках объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма 2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила.
2. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму А, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД), содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из 8,6±0,2, 14,6±0,2, 16,9±0,2 и 18,3 ±0,2
3. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму А, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более следующих пиков при $^{\circ}2\theta$: 8,6±0,2, 14,6±0,2, 16,9±0,2 и 18,3 ±0,2.
4. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму А, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при $^{\circ}2\theta$: 8,6±0,2, 14,6±0,2, 16,9±0,2 и 18,3 ±0,2.
5. Кристаллическая форма по п. 3, в которой форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при $^{\circ}2\theta$: 5,8±0,2, 8,6±0,2, 12,3±0,2, 13,0±0,2, 14,2±0,2, 14,6±0,2, 16,0±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 18,3±0,2, 20,4±0,2, 21,2±0,2, 23,9±0,2 и 25,5±0,2.
6. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму В, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на ФИГ. 1А или ФИГ. 1В.
7. Кристаллическая форма по п. 2, в которой форма А характеризуется началом эндотермического пика при примерно 107 °С по данным дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).
8. Кристаллическая форма по п. 2, в которой форма А характеризуется началом эндотермического пика при примерно 119 °С по данным дифференциальной сканирующей калориметрии.
9. Кристаллическая форма по п. 2, в которой форма А имеет термограмму ДСК по существу как показано на ФИГ. 2.

10. Кристаллическая форма по п. 9, в которой форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $8,6\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$ и $18,3\pm 0,2$
11. Кристаллическая форма по п. 9, в которой форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,8\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$.
12. Кристаллическая форма по п. 2, в которой форма А имеет термограмму ДСК по существу как показано на ФИГ. 11.
13. Кристаллическая форма по п. 12, в которой форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,8\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$.
14. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму А, имеющую профиль термогравиметрического анализа (ТГА) по существу как показано на ФИГ. 3.
15. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму А, имеющую незначительную потерю массы до начала распада при примерно 200°C при измерении с помощью ТГА.
16. Кристаллическая форма по любому из пп. 14–15, в которой форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,8\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$.
17. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму А, имеющую наблюдаемый прирост массы от примерно $0,1\%$ при 40% ОВ до $0,6\%$ при 90% ОВ и полностью утрачиваемый при десорбции до 0% ОВ.
18. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму А, имеющую изотерму динамической сорбции паров (ДСП) по существу как показано на ФИГ. 4.

19. Кристаллическая форма по любому из пп. 17–18, в которой форма А имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,8\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$.
20. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму В, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$ и $18,8\pm 0,2$.
21. Кристаллическая форма по п. 20, в которой форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при $^{\circ}2\theta$ при $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$ и $18,8\pm 0,2$.
22. Кристаллическая форма по п. 20, в которой форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более следующих пиков при $^{\circ}2\theta$: $5,8\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$ и $24,7\pm 0,2$.
23. Кристаллическая форма по п. 20, в которой форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при $^{\circ}2\theta$: $5,8\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$ и $24,7\pm 0,2$.
24. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму В, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на ФИГ. 5А или ФИГ. 5В.
25. Кристаллическая форма по п. 20, в которой форма В характеризуется началом эндотермического пика при примерно 109°C по данным ДСК.
26. Кристаллическая форма по п. 20, в которой форма В характеризуется началом эндотермического пика при примерно 122°C по данным ДСК.
27. Кристаллическая форма по п. 20, в которой форма В имеет термограмму ДСК по существу как показано на ФИГ. 6 или ФИГ. 12.

28. Кристаллическая форма по любому из пп. 25–27, в которой форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,8\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$ и $24,7\pm 0,2$.
29. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму В, имеющую профиль ТГА по существу как показано на ФИГ. 7.
30. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму В, которая в соответствии с измерениями ТГА характеризуется потерей массы на 0,6% при изменении температуры от 25 до 150 °С без дополнительных событий до начала распада при ~200 °С.
31. Кристаллическая форма по любому из пп. 29–30, в которой форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,8\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$ и $24,7\pm 0,2$.
32. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму В, которая в соответствии с измерениями ДСП характеризуется наличием прироста массы от примерно 0,6% при 60% ОВ до 2,9% при 70% ОВ с дополнительным увеличением до 2,5% при 90% ОВ.
33. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму В, которая имеет изотерму ДСП по существу, как показано на ФИГ. 8.
34. Кристаллическая форма по любому из пп. 32–33, в которой форма В имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,8\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$ и $24,7\pm 0,2$.
35. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму С, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из $16,4\pm 0,2$ и $19,7\pm 0,2$.

36. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму С, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при значениях $^{\circ}2\theta$ при $16,4\pm 0,2$ и $19,7\pm 0,2$.
37. Кристаллическая форма по п. 35, в которой форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более пиков при значениях $^{\circ}2\theta$ при $5,7\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$.
38. Кристаллическая форма по п. 35, в которой форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значениях $^{\circ}2\theta$: $5,7\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$.
39. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму С, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на ФИГ. 9.
40. Кристаллическая форма по п. 35, в которой форма С характеризуется наличием широкого эндотермического пика с пиковым максимумом при примерно 73°C и началом эндотермического пика при примерно 118°C по данным дифференциальной сканирующей калориметрии.
41. Кристаллическая форма по п. 35, в которой форма С имеет термограмму ДСК по существу как показано на ФИГ. 10.
42. Кристаллическая форма по п. 41, в которой форма С имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,7\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$.
43. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму С, имеющую профиль ТГА по существу как показано на ФИГ. 10.
44. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму С, которая в соответствии с измерениями ТГА характеризуется наличием ступенчатой потери массы на примерно $1,2\%$ при изменении температуры от примерно 45°C до примерно 86°C до начала распада при примерно 260°C .

45. Кристаллическая форма по любому из пп. 43–44 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,7\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$.
46. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму D, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пик при значении $^{\circ}2\theta$ при $4,4 \pm 0,2$.
47. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму D, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более следующих пиков при значении 2θ : $4,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.
48. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму D, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значении $^{\circ}2\theta$: $4,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.
49. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму D, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на ФИГ. 13.
50. Кристаллическая форма по п. 46, в которой форма D характеризуется наличием двух широких эндотермических пиков с пиковыми максимумами при примерно 84°C и 110°C по данным дифференциальной сканирующей калориметрии.
51. Кристаллическая форма по п. 46, в которой форма D имеет термограмму ДСК по существу как показано на ФИГ. 14.
52. Кристаллическая форма по п. 51, в которой форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из $4,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.
53. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму D, имеющую профиль ТГА по существу, как показано на ФИГ. 14.

54. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму D, которая в соответствии с измерениями ТГА характеризуется наличием ступенчатой потери массы на примерно 4,3% при изменении температуры от примерно 45 °С до примерно 116 °С до начала распада при примерно 260 °С.
55. Кристаллическая форма по любому из пп. 53–54, в которой форма D имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из 4,4±0,2, 13,6±0,2, 13,8±0,2, 15,2±0,2, 16,3±0,2, 17,7±0,2, 18,0±0,2, 20,9±0,2, 22,6±0,2, 23,0±0,2 и 27,6±0,2.
56. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму E, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из 5,2±0,2 и 10,2 ±0,2.
57. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму E, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при значении $^{\circ}2\theta$ при 5,2±0,2 и 10,2 ±0,2.
58. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму E, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую два или более следующих пиков при значении 2θ : 5,2±0,2, 10,2±0,2, 11,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 16,9±0,2, 17,7±0,2, 20,3±0,2, 20,5±0,2 и 21,9±0,2.
59. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму E, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую следующие пики при значении $^{\circ}2\theta$: 5,2±0,2, 10,2±0,2, 11,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 16,9±0,2, 17,7±0,2, 20,3±0,2, 20,5±0,2 и 21,9±0,2.
60. Кристаллическая форма по п. 1, в которой форма E имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на ФИГ. 15.
61. Кристаллическая форма по п. 56, в которой форма E характеризуется началом эндотермического пика при примерно 99 °С по данным дифференциальной сканирующей калориметрии.
62. Кристаллическая форма по п. 56, в которой форма E имеет термограмму ДСК по существу как показано на ФИГ. 16.

63. Кристаллическая форма по п. 62, в которой форма Е имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$.
64. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму Е, имеющую профиль ТГА по существу как показано на ФИГ. 17.
65. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму Е, которая в соответствии с измерениями ТГА характеризуется наличием малой потери массы для кристаллической формы Е до примерно 94°C до начала распада при примерно 240°C .
66. Кристаллическая форма по любому из пп. 64–65, в которой форма Е имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$.
67. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму Е, которая в соответствии с измерениями ДСП характеризуется наличием постепенного прироста массы на 1,2% при изменении ОВ от 5% до 95%.
68. Кристаллическая форма по п. 1, в которой кристаллическая форма представляет собой форму Е, которая имеет изотерму ДСП по существу как показано на ФИГ. 18.
69. Кристаллическая форма по любому из пп. 67–68, в которой форма Е имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик при значении $^{\circ}2\theta$, выбранный из $5,2\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$.
70. Кристаллическая форма по любому из пп. 1–69, в которой кристаллическая форма по существу не содержит остаточных органических растворителей.
71. Кристаллическая форма по любому из пп. 1–69, представляющая собой гидрат.
72. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-

- (2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, форма А, по любому из пп. 2–19.
73. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы 2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, форма В, по любому из пп. 20–34.
74. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы 2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, форма С, по любому из пп. 35–45.
75. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы 2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, форма В, по любому из пп. 46–55.
76. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы 2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, форма Е, по любому из пп. 56–69.
77. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество смеси одной или более форм А, В, С, D и Е кристаллической формы 2-[[*(2S)*]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила.

78. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество смеси одной или более форм 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила, в которой указанные формы выбирают из аморфной, формы А, формы В, формы С, формы D и формы Е.
79. Фармацевтические композиции по любому из пп. 72–78, дополнительно содержащие по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и/или разбавитель.
80. Способ ингибирования активности KRas G12C в клетке, включающий приведение клетки, в которой требуется ингибирование активности KRas G12C, в контакт с терапевтически эффективным количеством кристаллической формы по любому из пп. 1–71 отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или разбавителем.
81. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1–71 отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или разбавителем.
82. Способ по п. 81, в котором терапевтически эффективное количество кристаллической формы ингибитора KRas G12C составляет от примерно 0,01 до 100 мг/кг в сутки.
83. Способ по п. 81, в котором терапевтически эффективное количество кристаллической формы ингибитора KRas G12C составляет от примерно 0,1 до 50 мг/кг в сутки.
84. Способ по п. 81, в котором рак выбирают из группы, состоящей из: сердечная группа: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; легочная группа: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная

мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; группа желудочно-кишечного тракта: пищевод (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкий кишечник (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстый кишечник (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); группа мочеполовой системы: почка (аденокарцинома, опухоль Вильма (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденокарцинома), предстательная железа (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); печеночная группа: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; группа билиарного тракта: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; костная группа: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоцеллюлярная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохондром (остеокартилагинозные экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеодная остеома и гигантоклеточные опухоли; группа нервной системы: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоит), оболочки мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), спинной мозг (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома); гинекологическая группа: матка (карцинома эндометрия (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли – Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома),

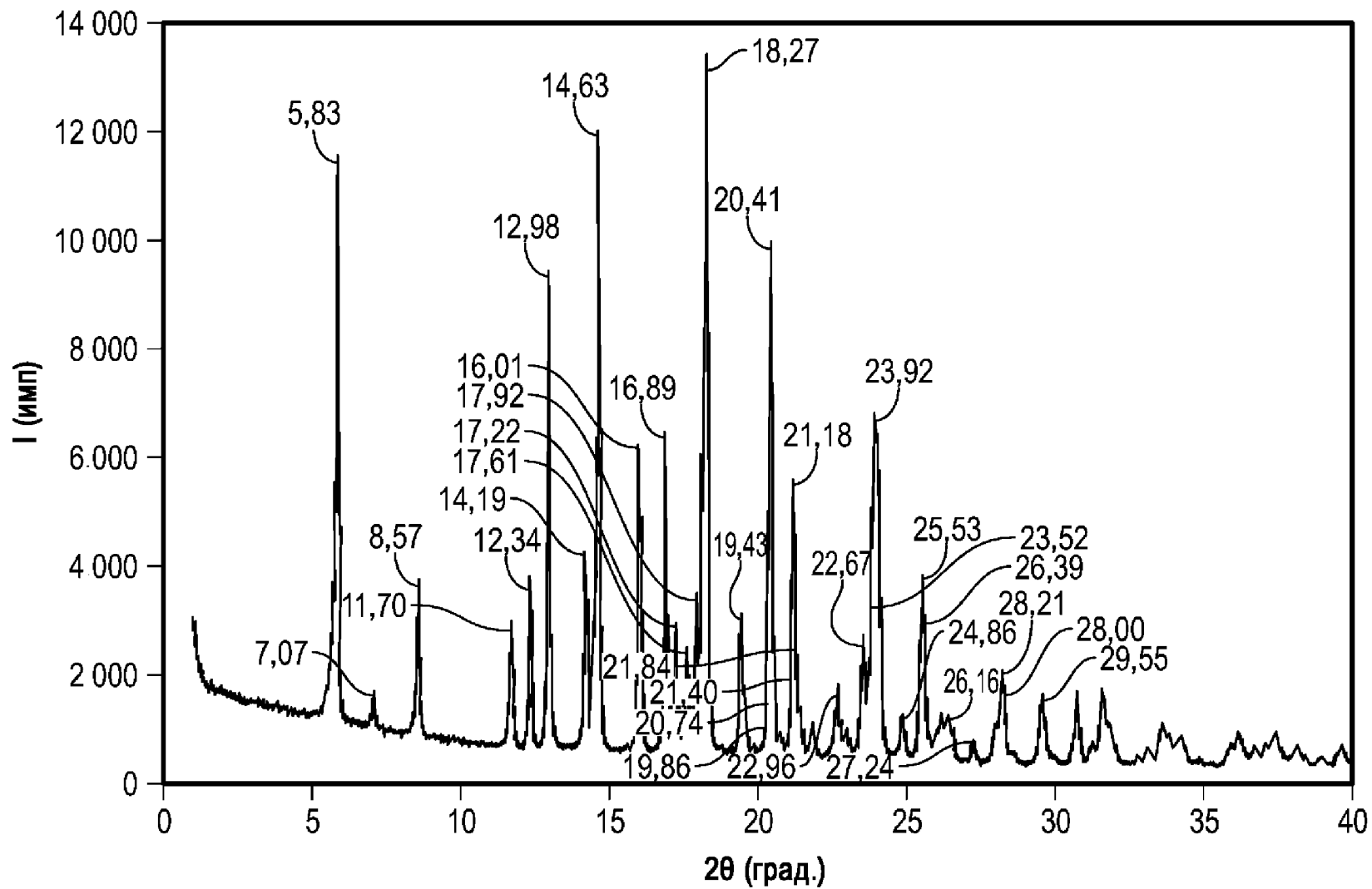
влагалище (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), маточные трубы (карцинома); гематологическая группа: кровь (миелоидный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома); кожная группа: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и группа надпочечников: нейробластома.

85. Способ по п. 81, в котором рак представляет собой рак, связанный с KRas G12C.
86. Способ по п. 81, в котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
87. Способ по п. 81, в котором субъект представляет собой взрослого пациента.
88. Способ по п. 81, в котором субъект представляет собой пациента педиатрического профиля.
89. Кристаллическая форма формы В по п. 1, полученная способом, включающим следующие стадии:
- (a) растворение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в изопропанол/гептане (80/20 об./об.) при примерно 60 °С;
 - (b) охлаждение раствора в течение примерно 15 минут до примерно 45 °С;
 - (c) добавление затравочной суспензии формы В к указанному раствору для получения суспензии формы В;
 - (d) выдерживание суспензии формы В при 45 °С, затем охлаждение до 30 °С и затем до 20 °С; и

(e) сбор и сушка указанных твердых веществ.

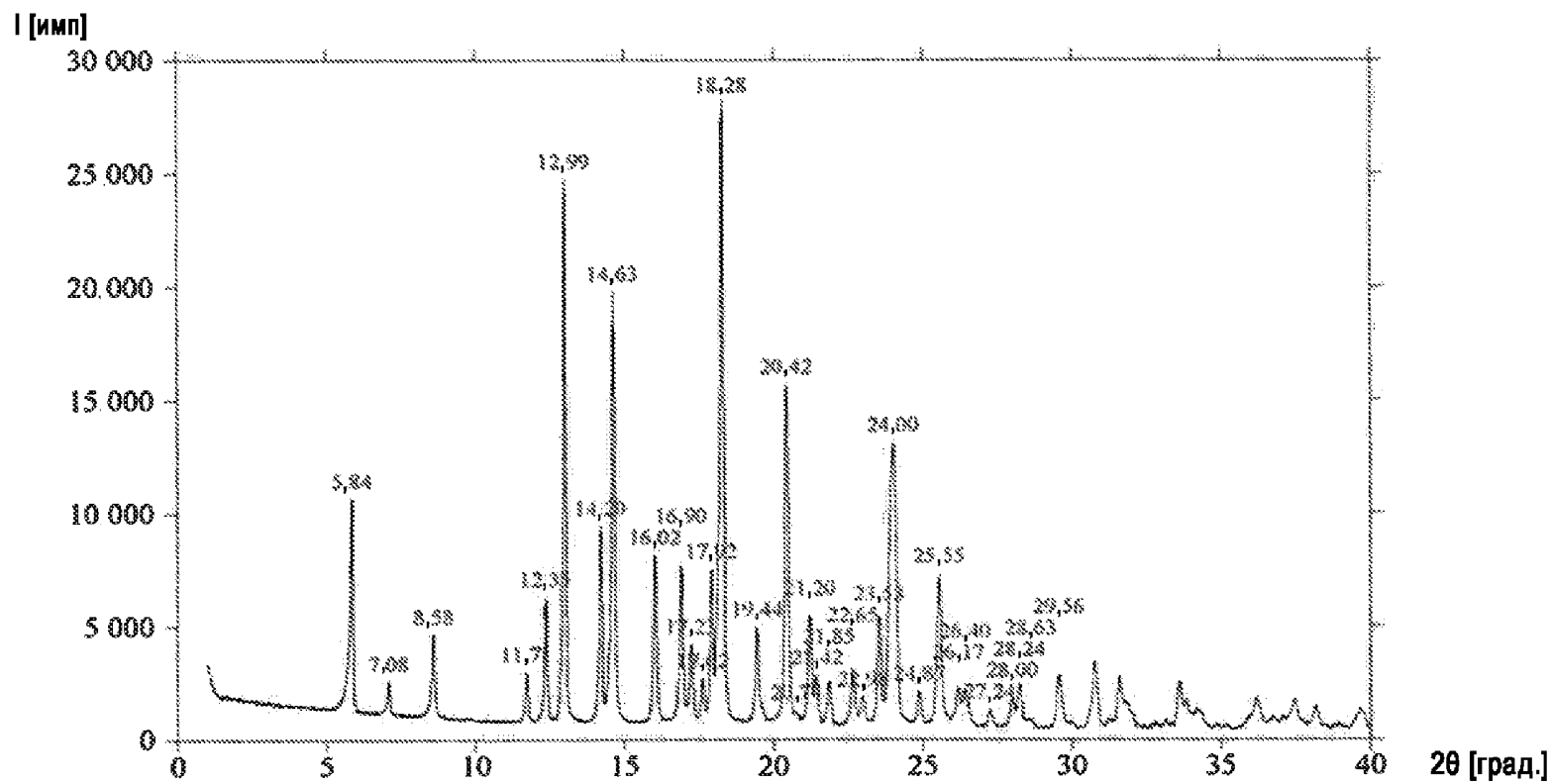
90. Кристаллическая форма формы В по п. 1, полученная способом, включающим следующие стадии:

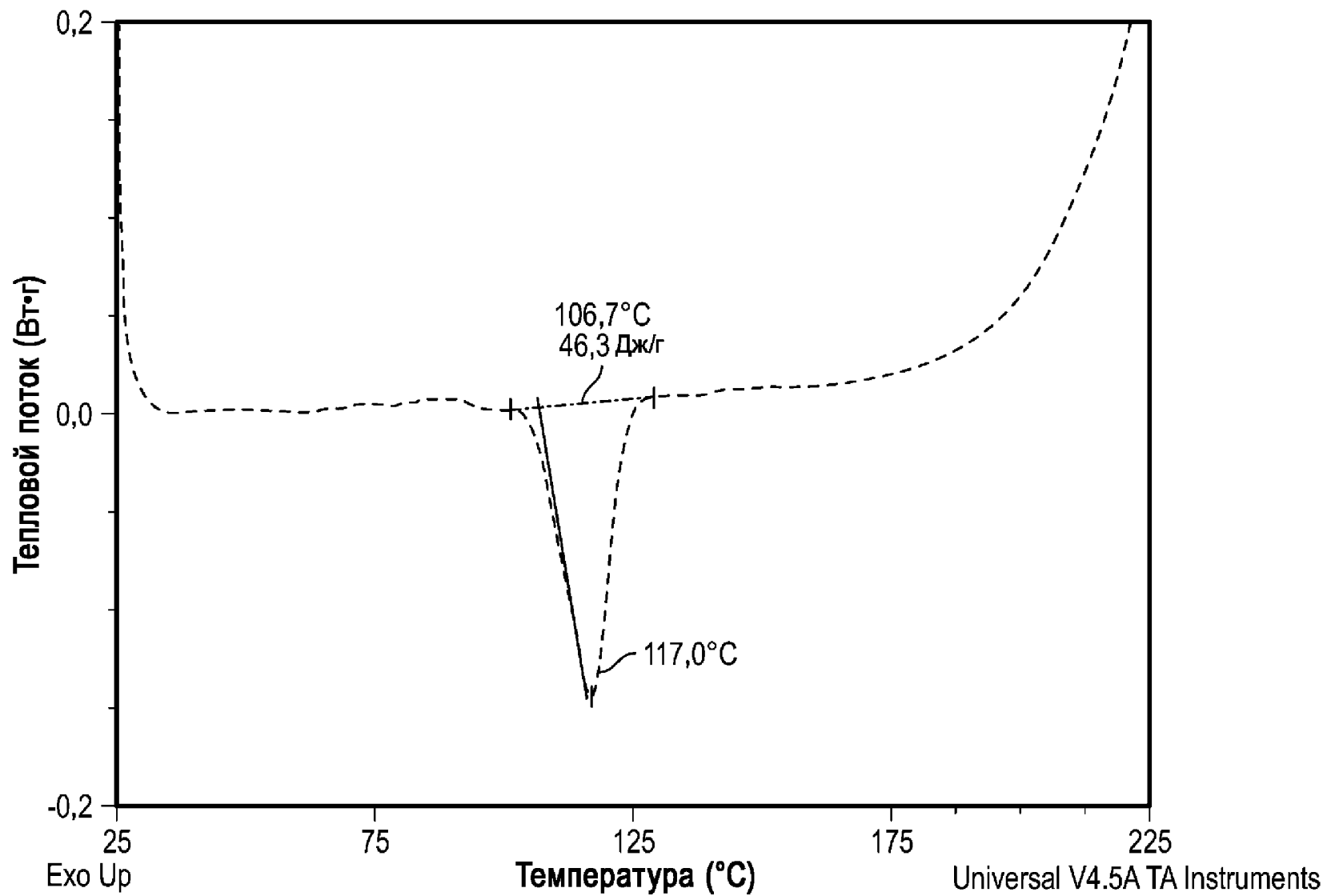
- (a) растворение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила в изопропанолу при примерно 50 °С;
- (b) охлаждение раствора со скоростью примерно 0,5 °С в минуту до примерно 5 °С для получения суспензии кристаллических частиц; и
- (c) удаление указанных частиц из указанной суспензии.



ФИГ. 1А

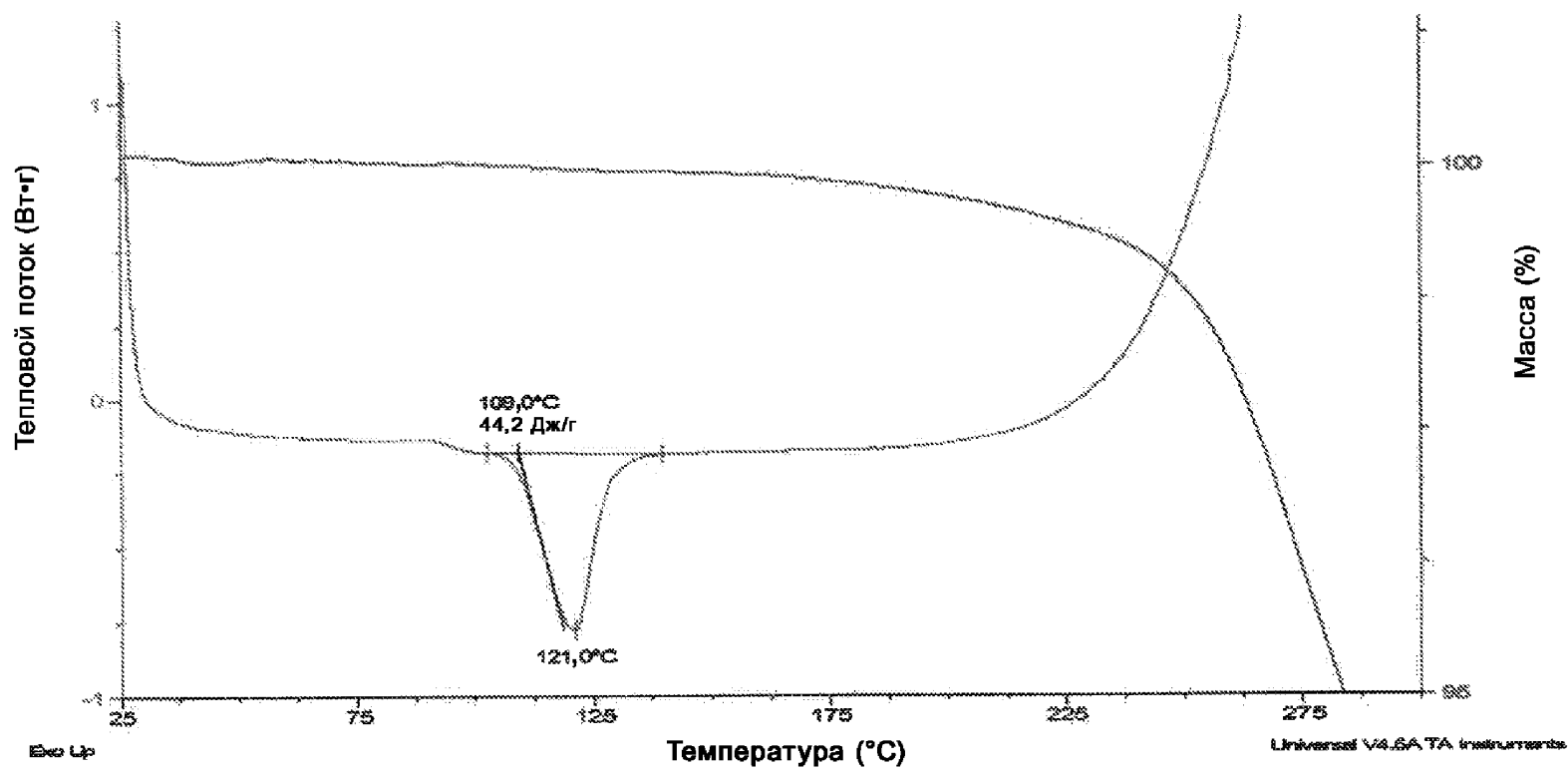
ФИГ. 1В

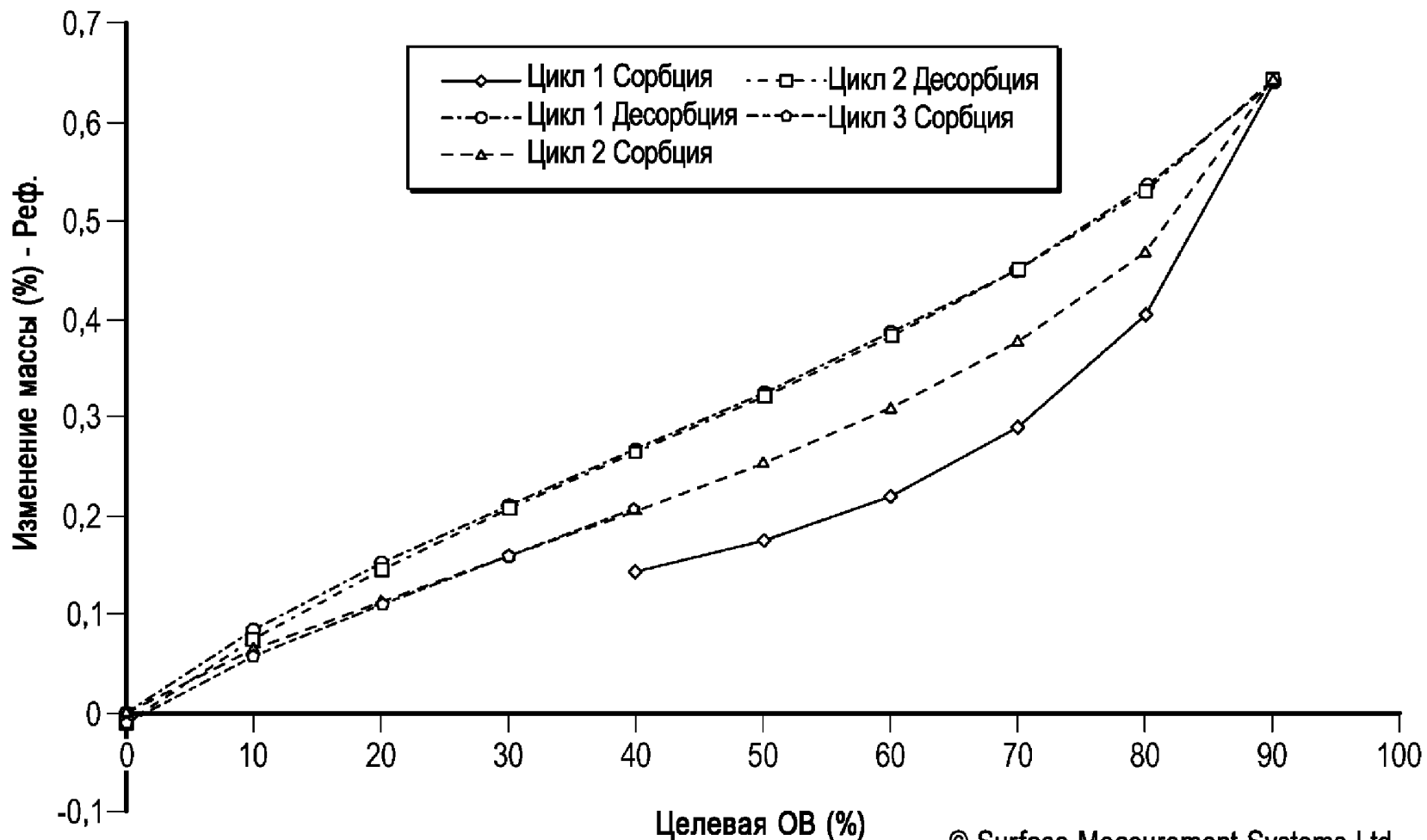




ФИГ. 2

ФИГ. 3



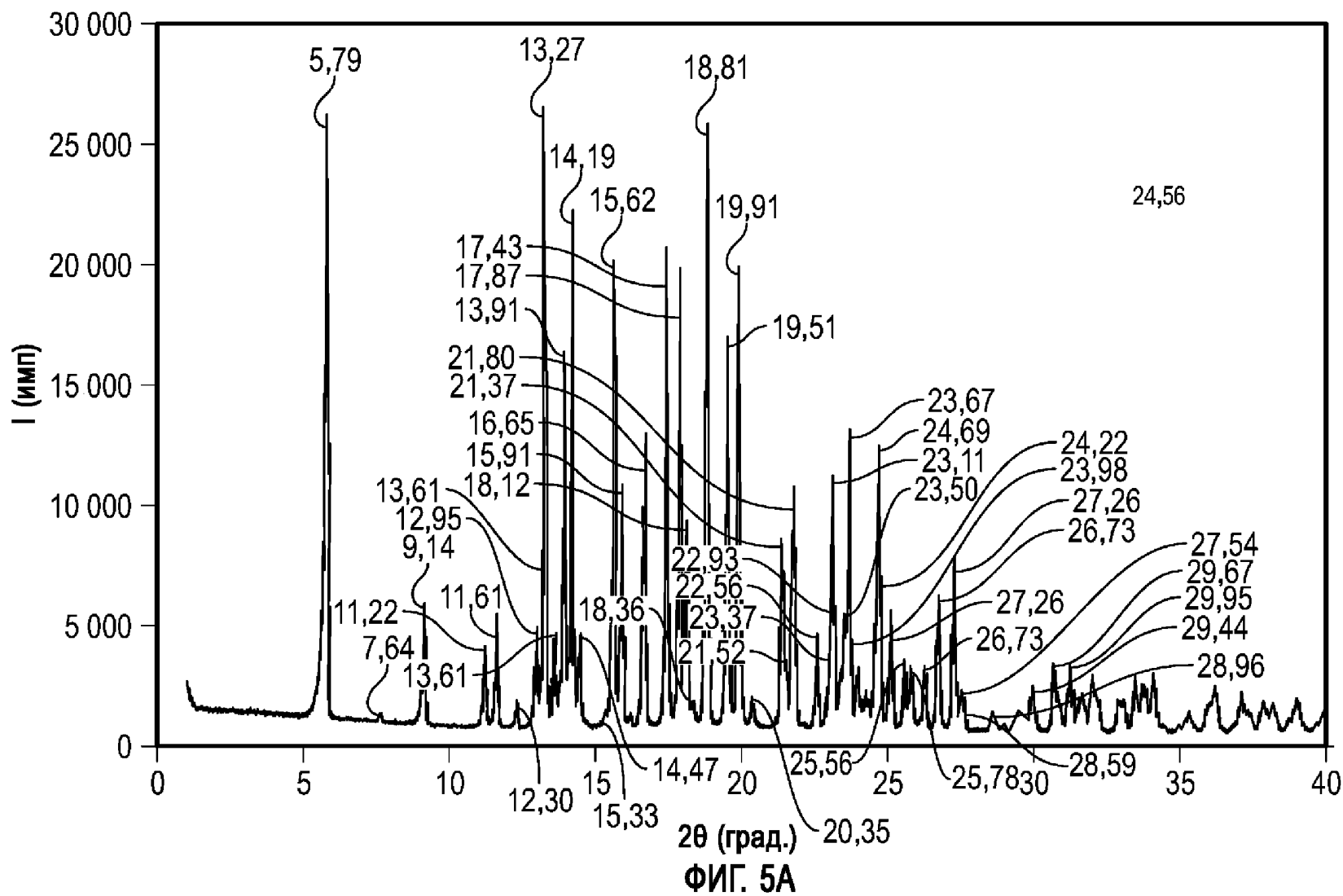


ДСП – сорбционный раствор

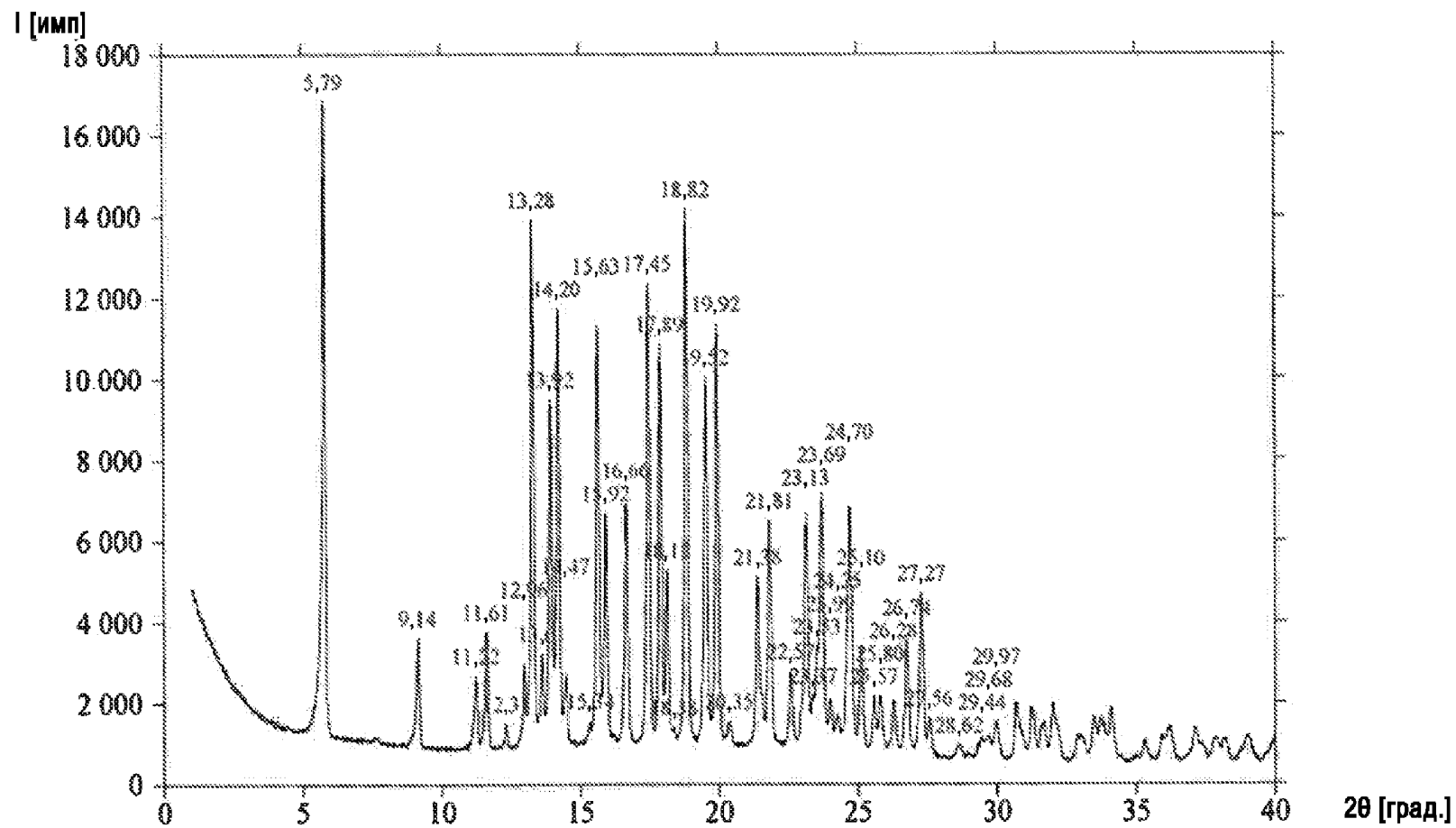
Целевая ОВ (%)

ФИГ. 4

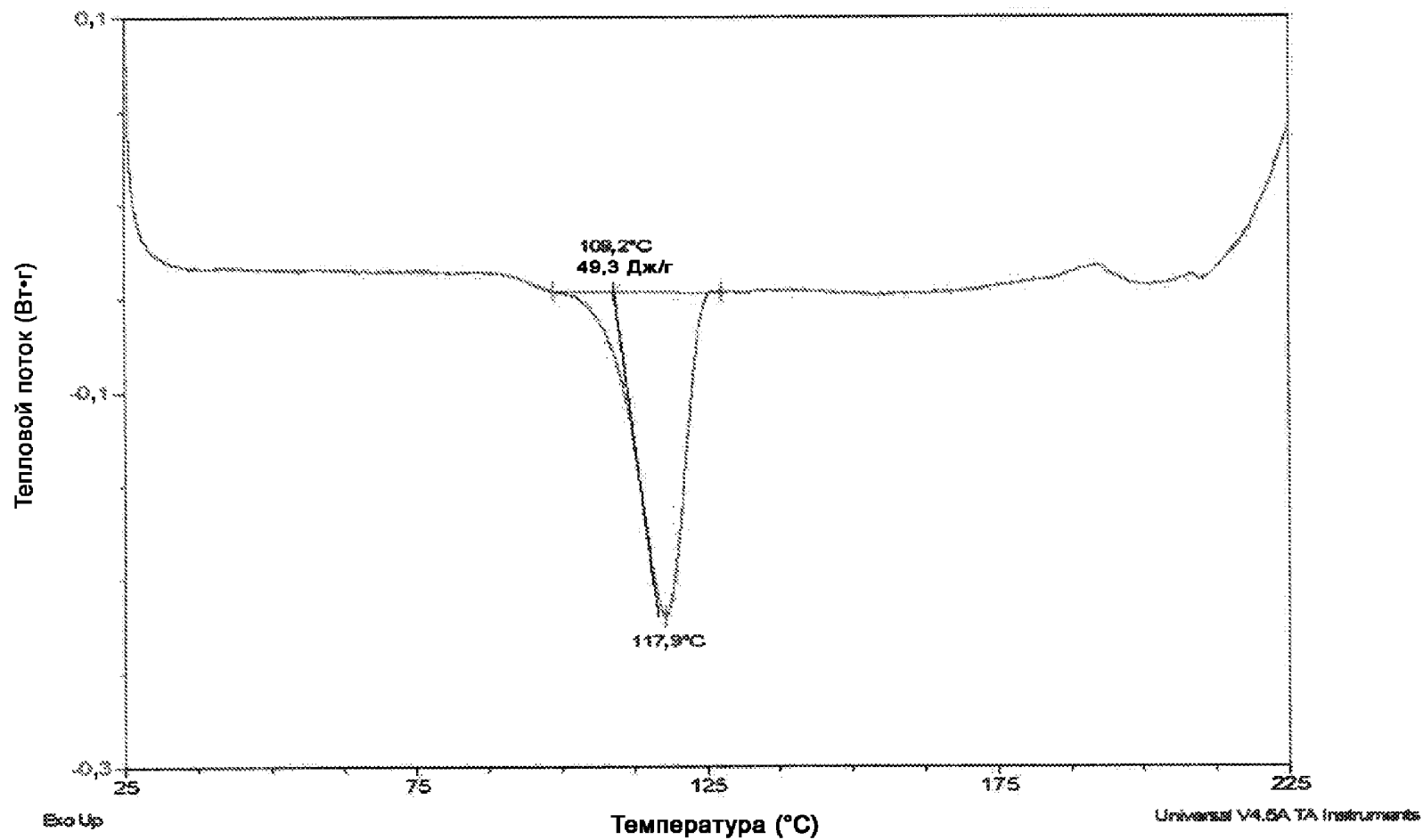
© Surface Measurement Systems Ltd.,
Великобритания, 1996-2013

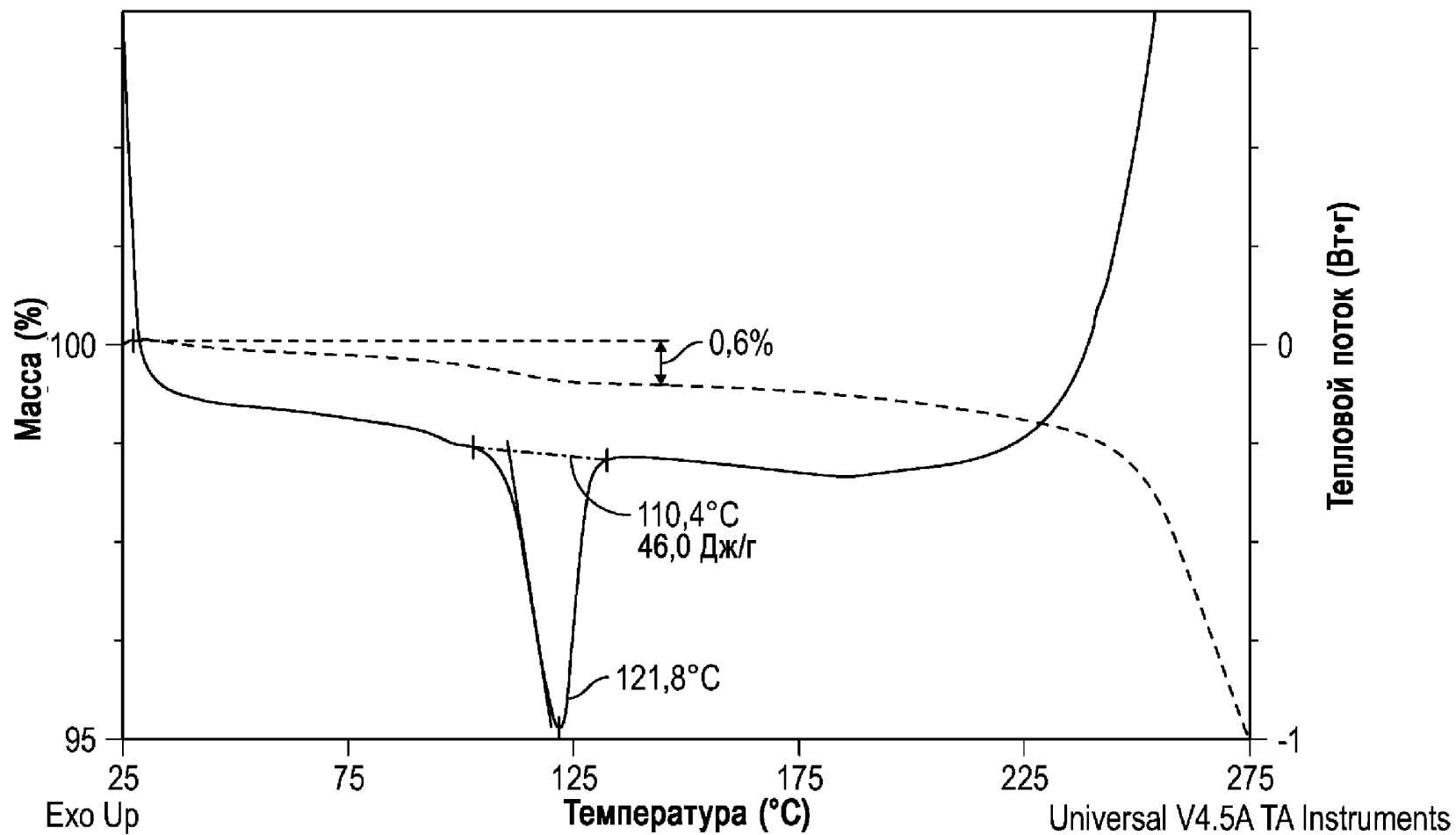


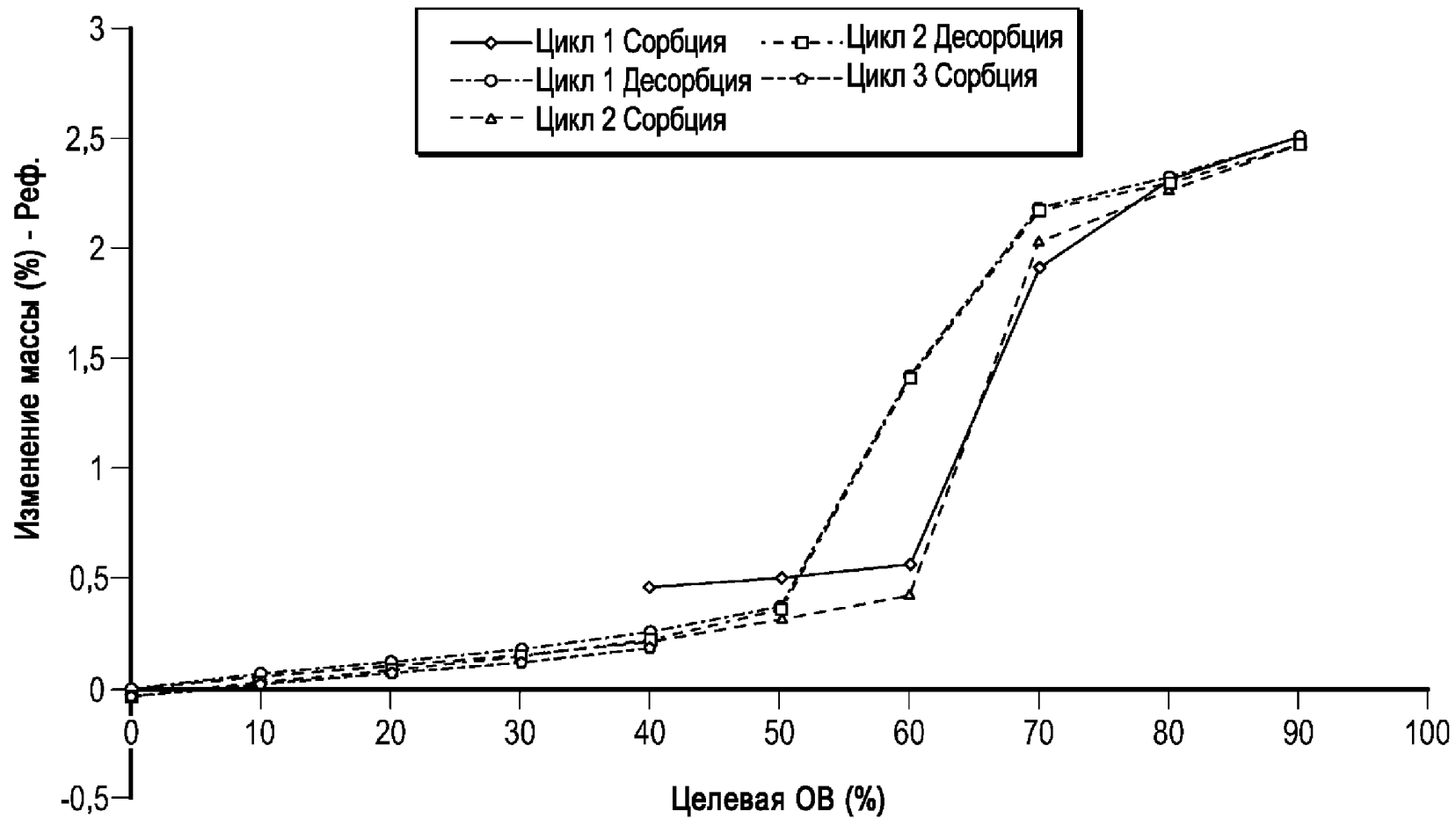
ФИГ. 5В



ФИГ. 6





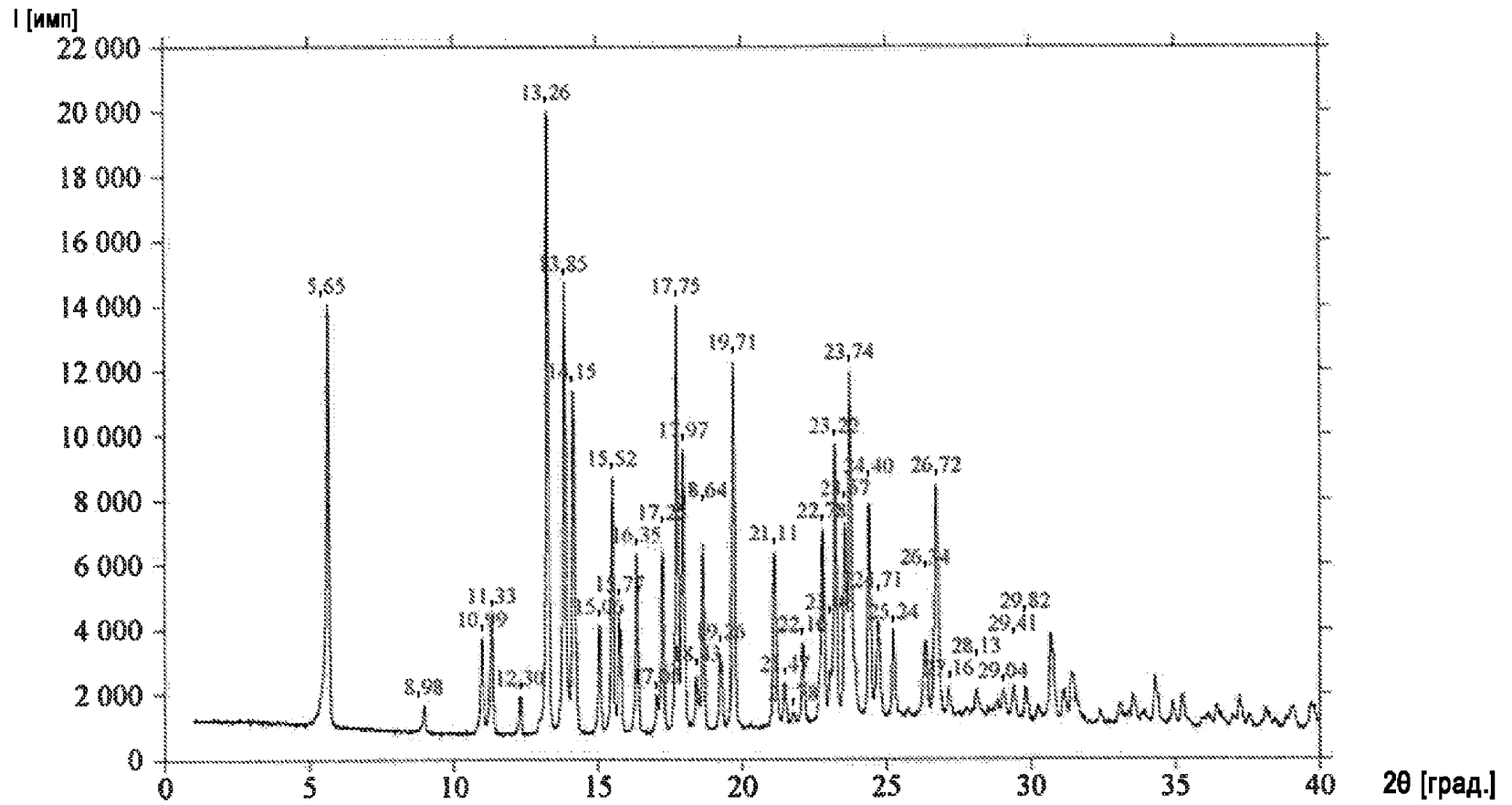


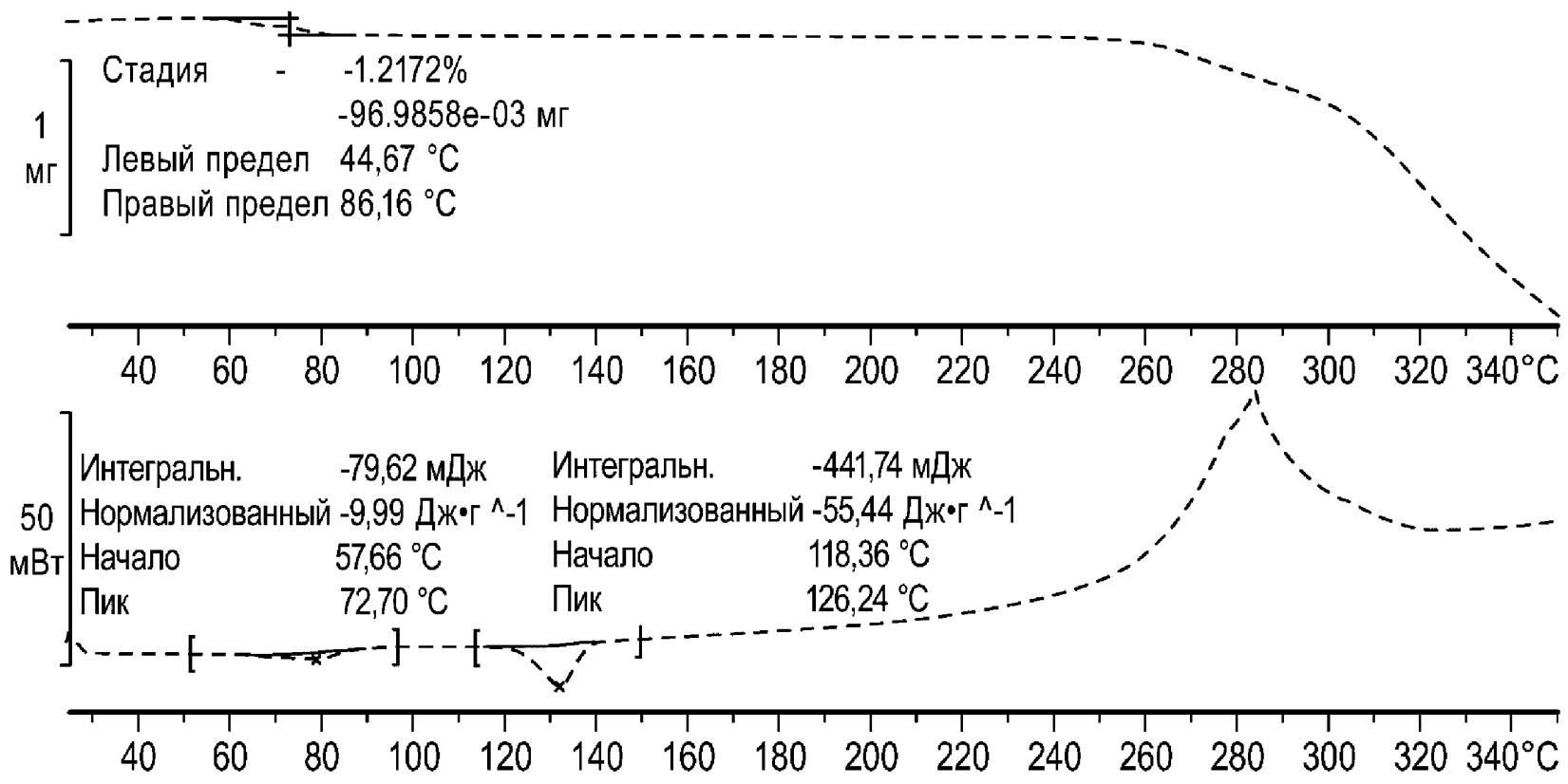
ДСП – сорбционный раствор

ФИГ. 8

© Surface Measurement Systems Ltd.,
Великобритания, 1996-2013

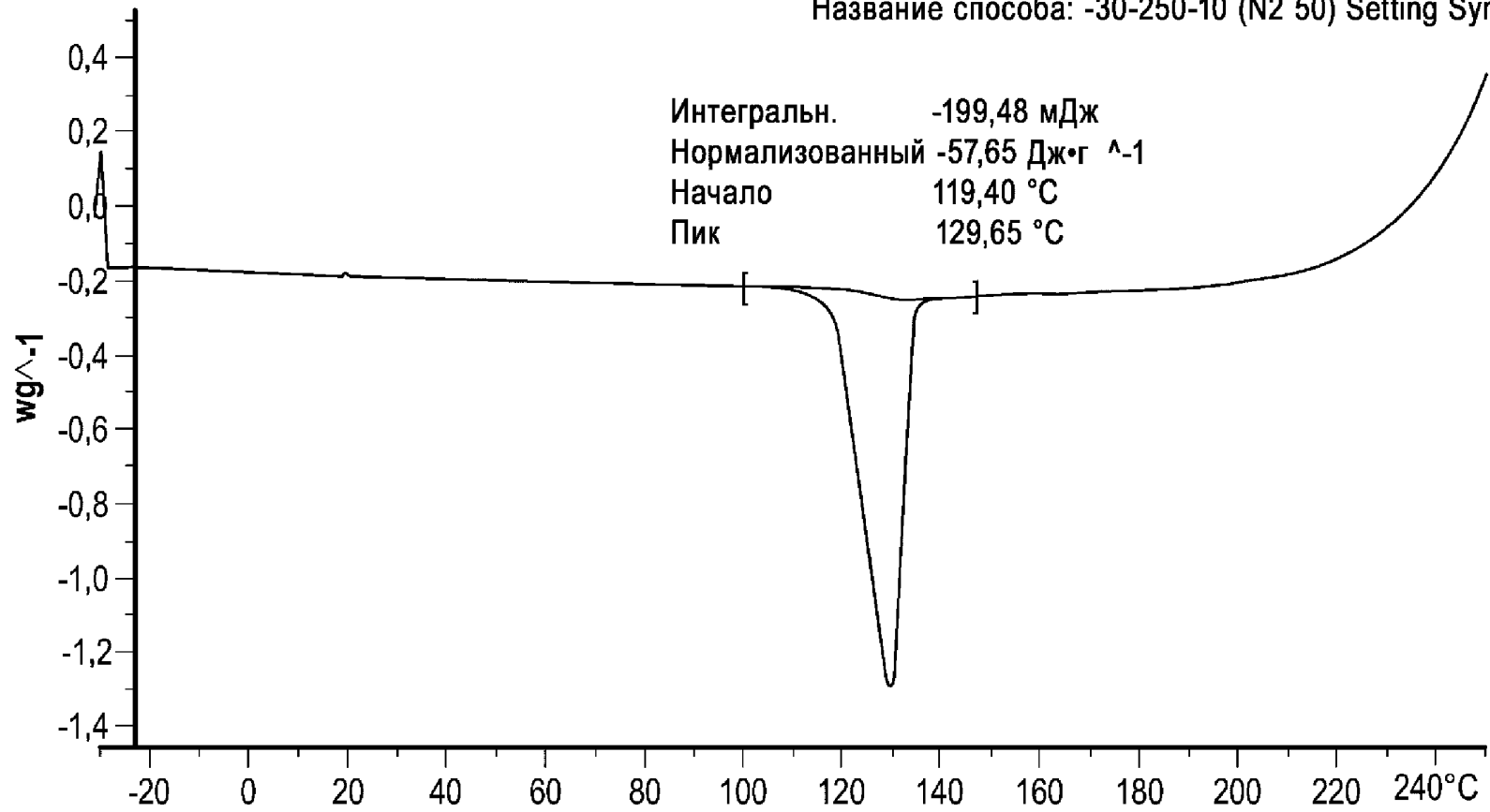
ФИГ. 9





ФИГ. 10

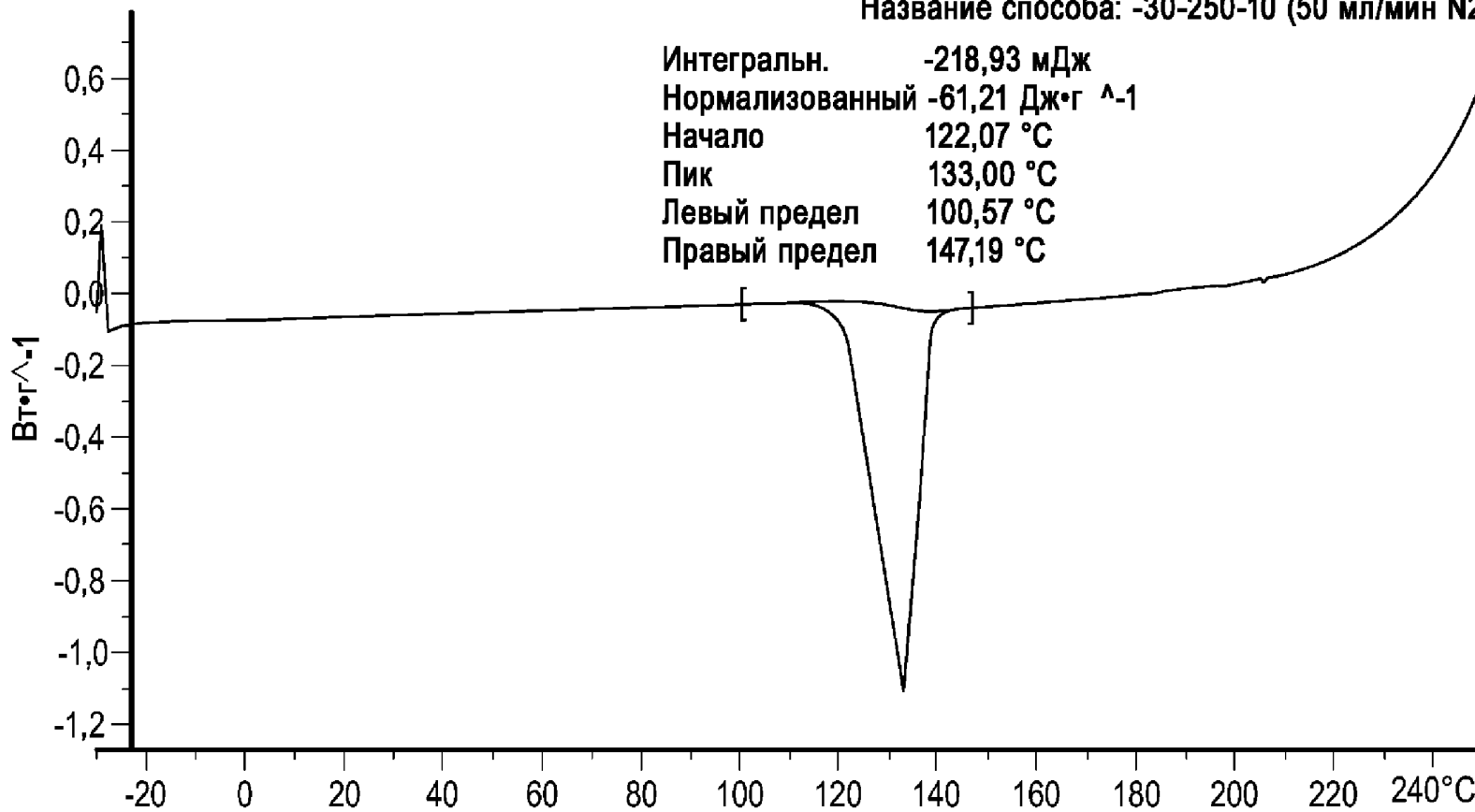
Образец: 545685, 1006060, MRTX849, 787-074-1, 3.4600 мг
Название способа: -30-250-10 (N2 50) Setting Synch



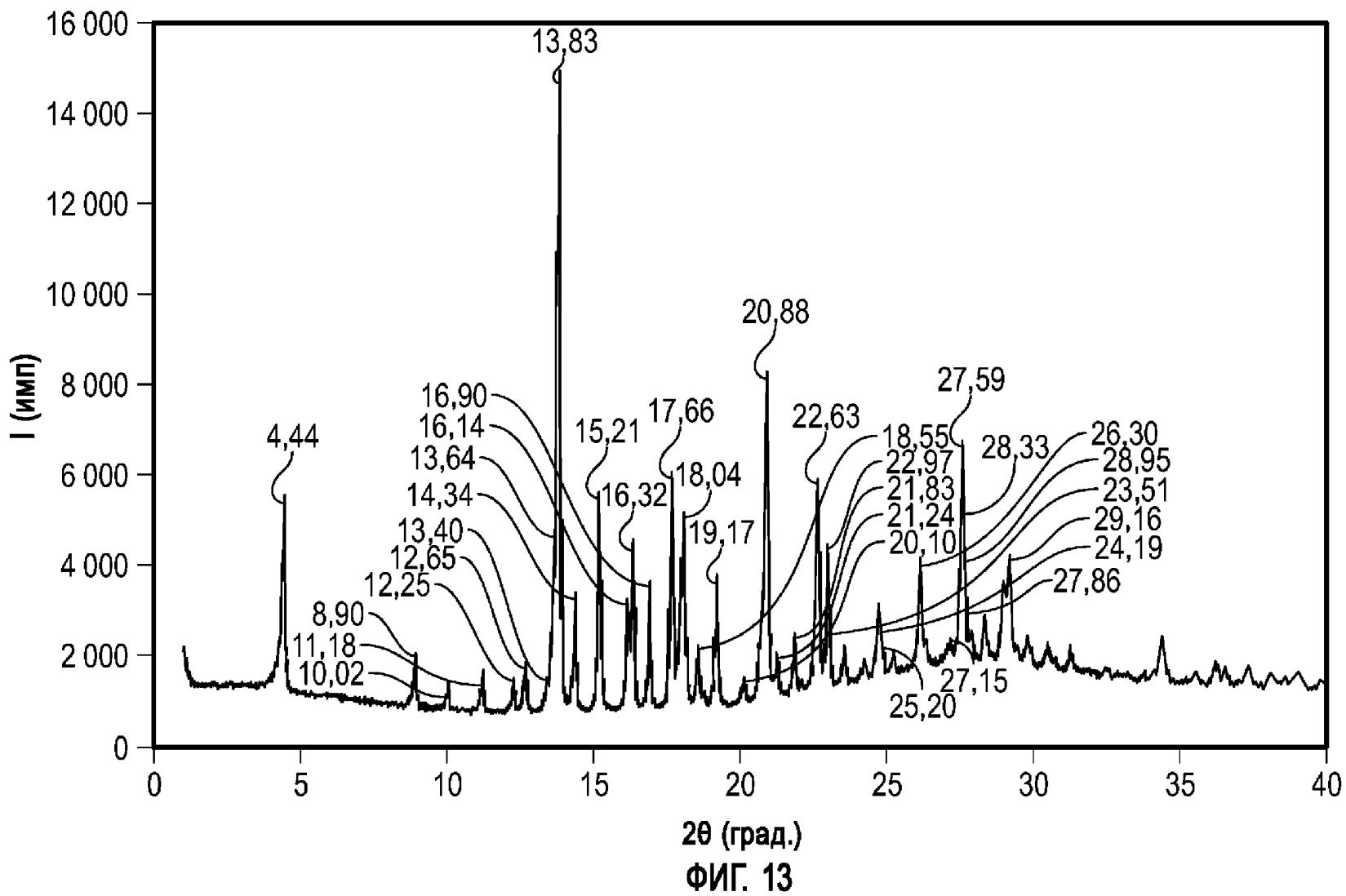
ФИГ. 11

Образец: 541577, 1000398, MRTX849, 8171-86-01, 3.5700 мг

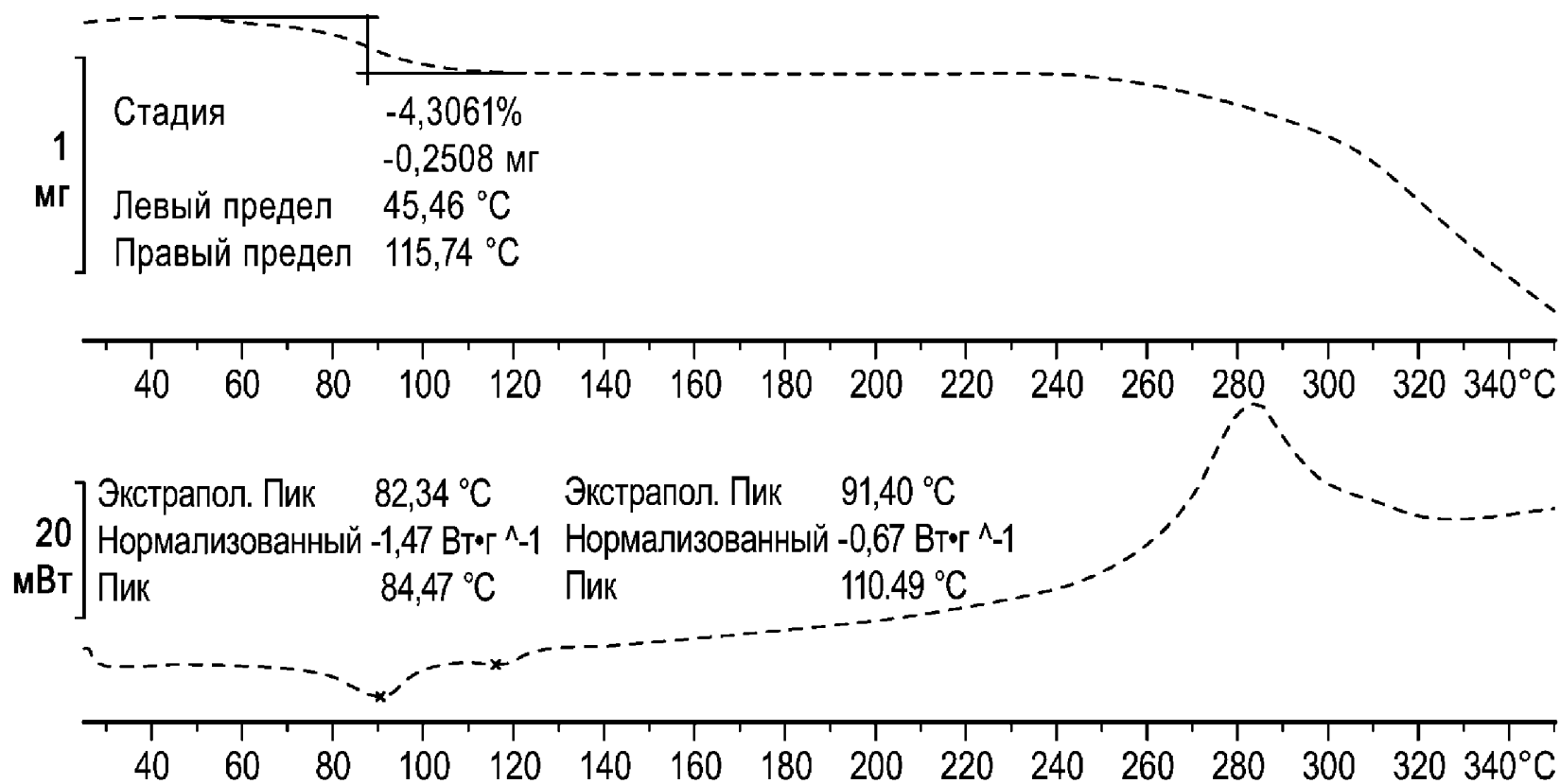
Название способа: -30-250-10 (50 мл/мин N2)



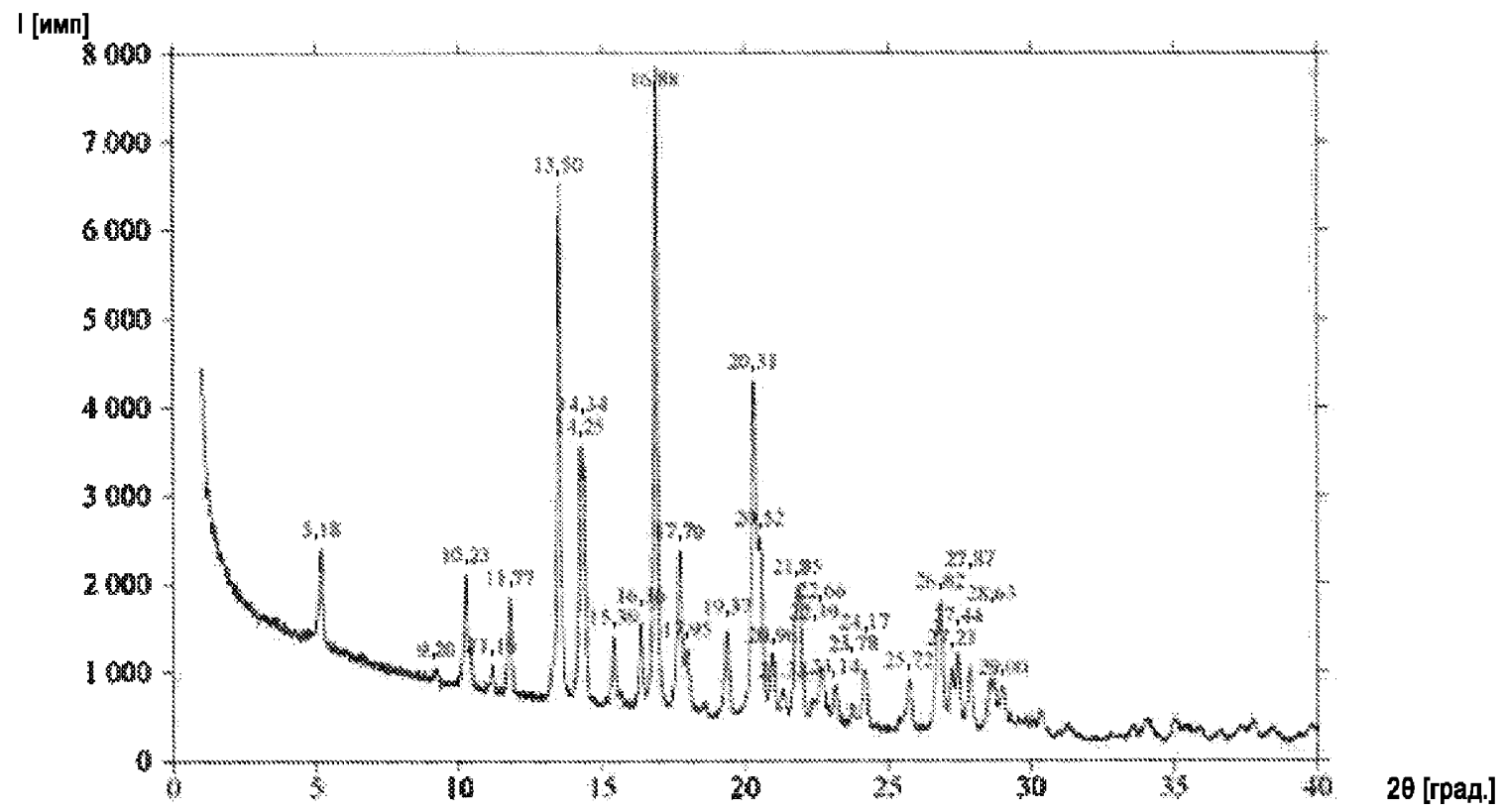
ФИГ. 12



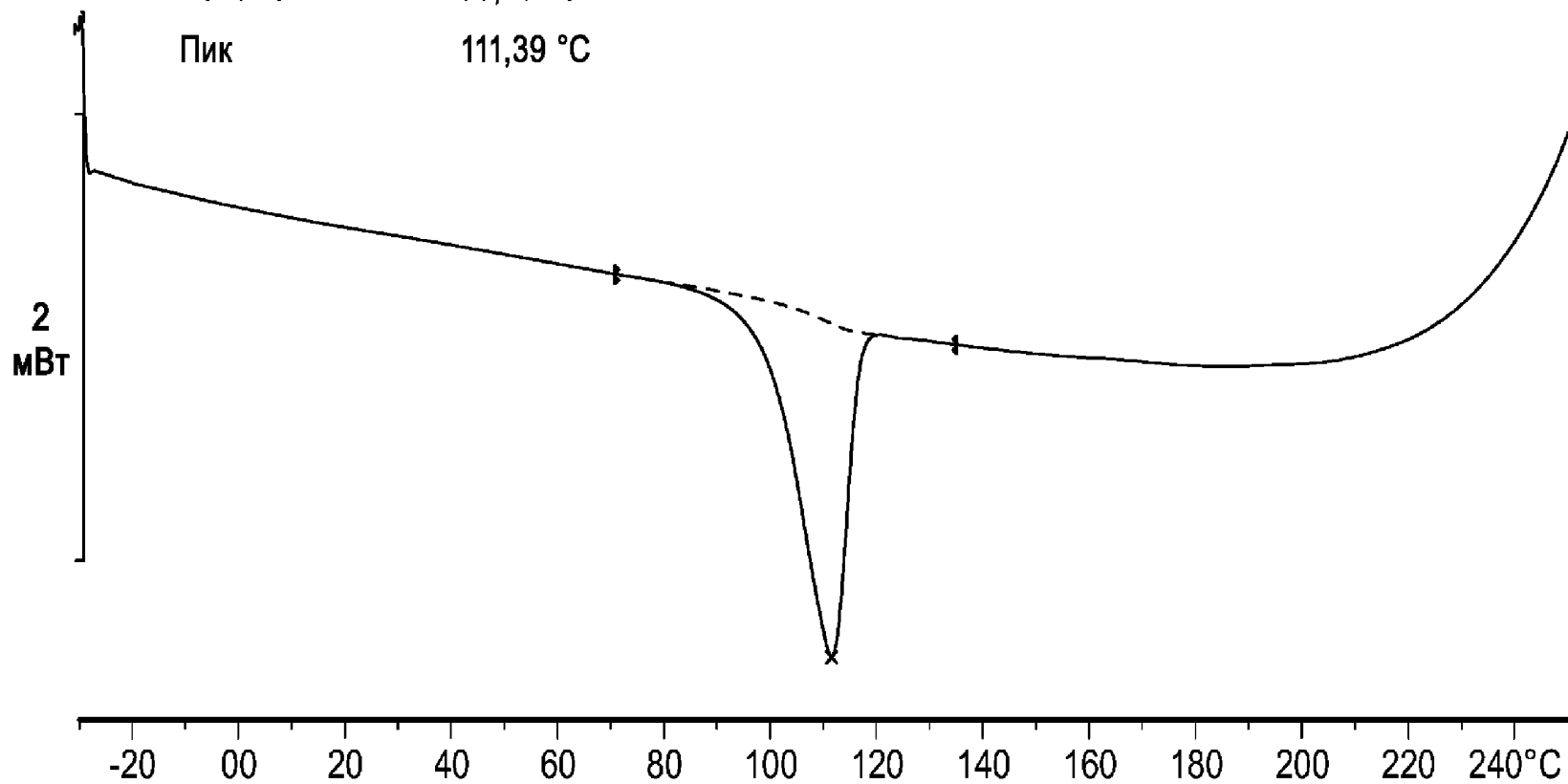
Название способа. 23-330-10 (N2 30 мл/мм) без удаления установки плавучести 23



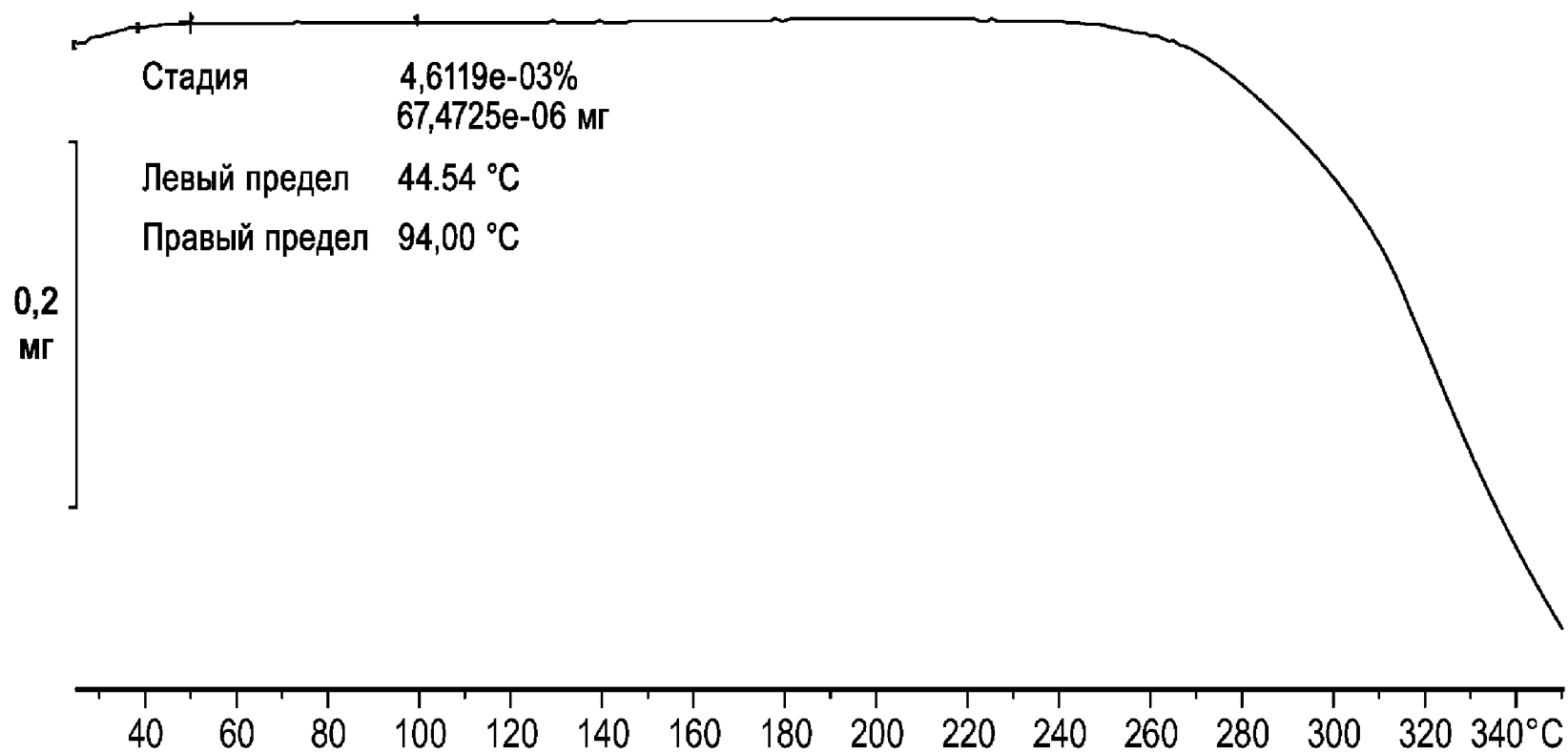
ФИГ. 14



Интегральн. -99,80 мДж
Нормализованный -46,85 Дж·г⁻¹
Начало 99,49 °С
Пик 111,39 °С

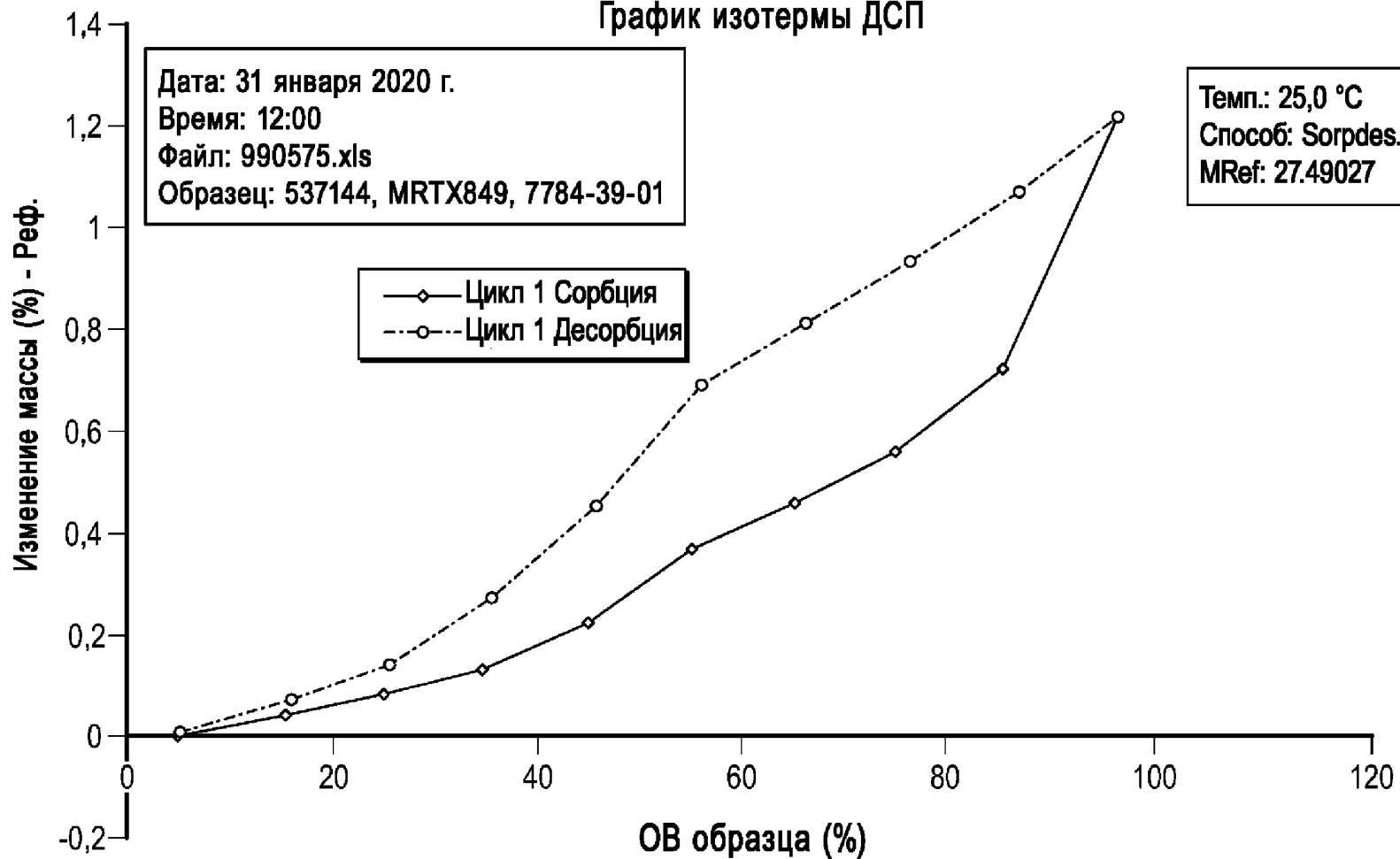


ФИГ. 16



ФИГ. 17

График изотермы ДСП



Дата: 31 января 2020 г.
Время: 12:00
Файл: 990575.xls
Образец: 537144, MRTX849, 7784-39-01

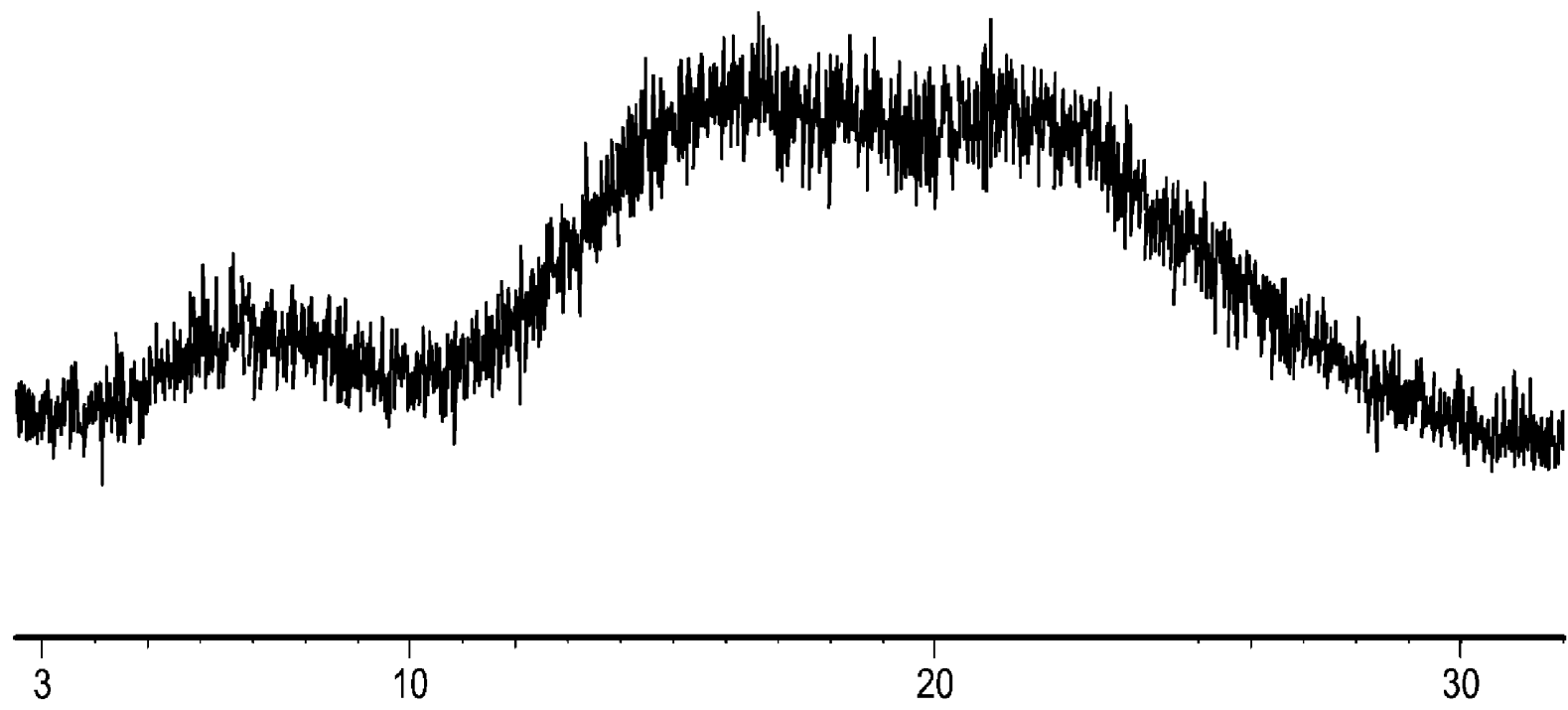
Темп.: 25,0 °C
Способ: Sorpdes.sao
MRef: 27.49027

—◇— Цикл 1 Сорбция
- -○- - Цикл 1 Десорбция

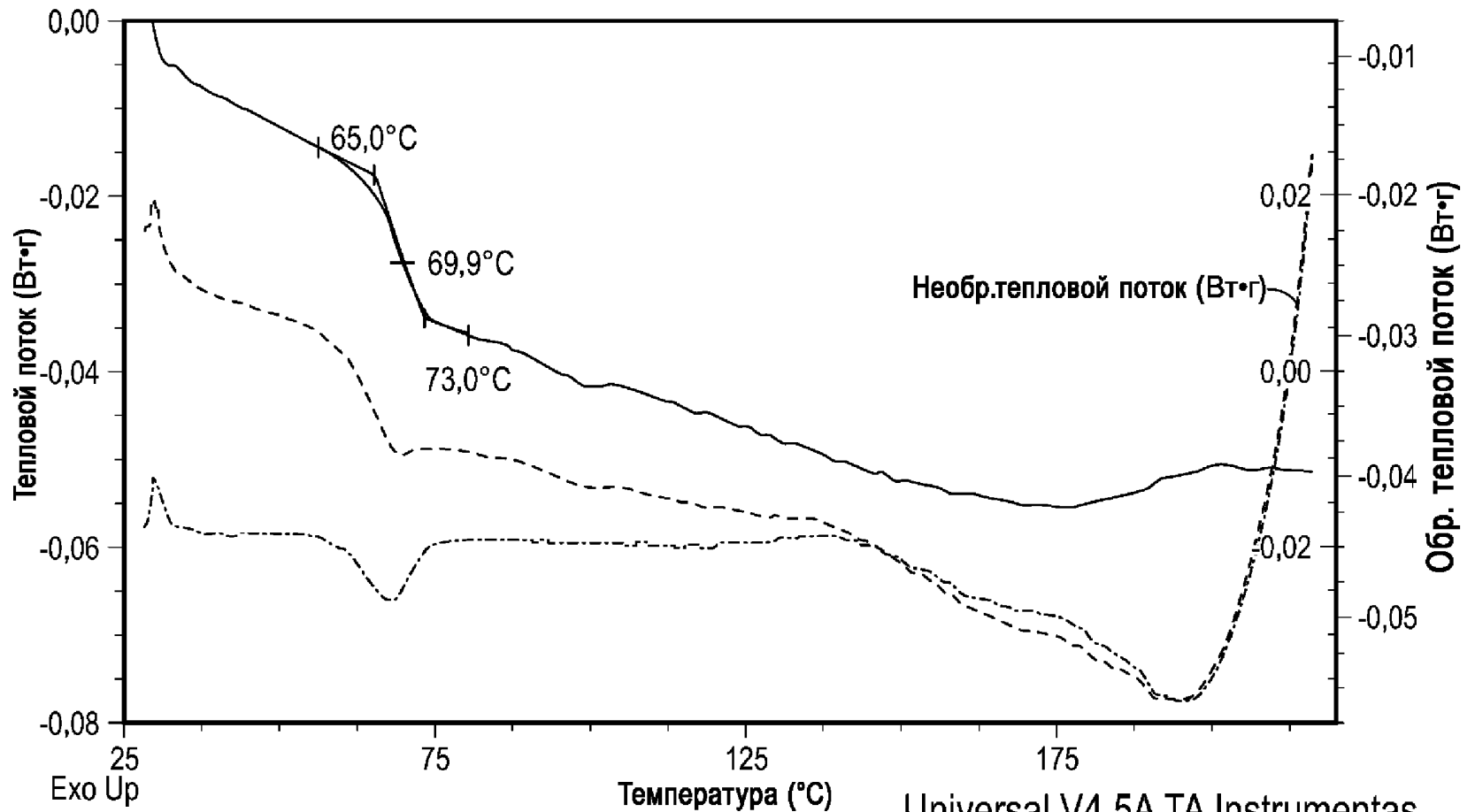
ДСП – сорбционный раствор

ФИГ. 18

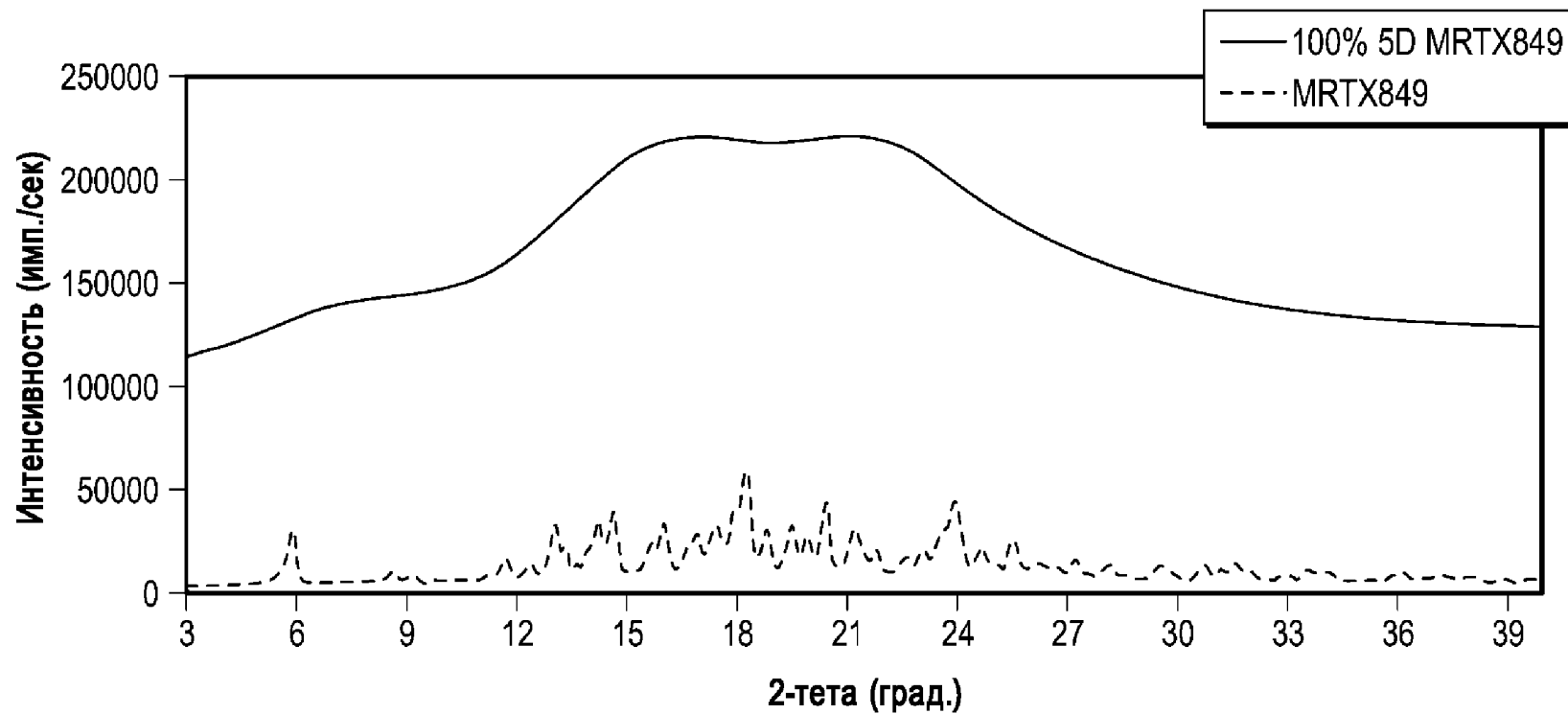
© Surface Measurement Systems Ltd.,
Великобритания, 1996-2013



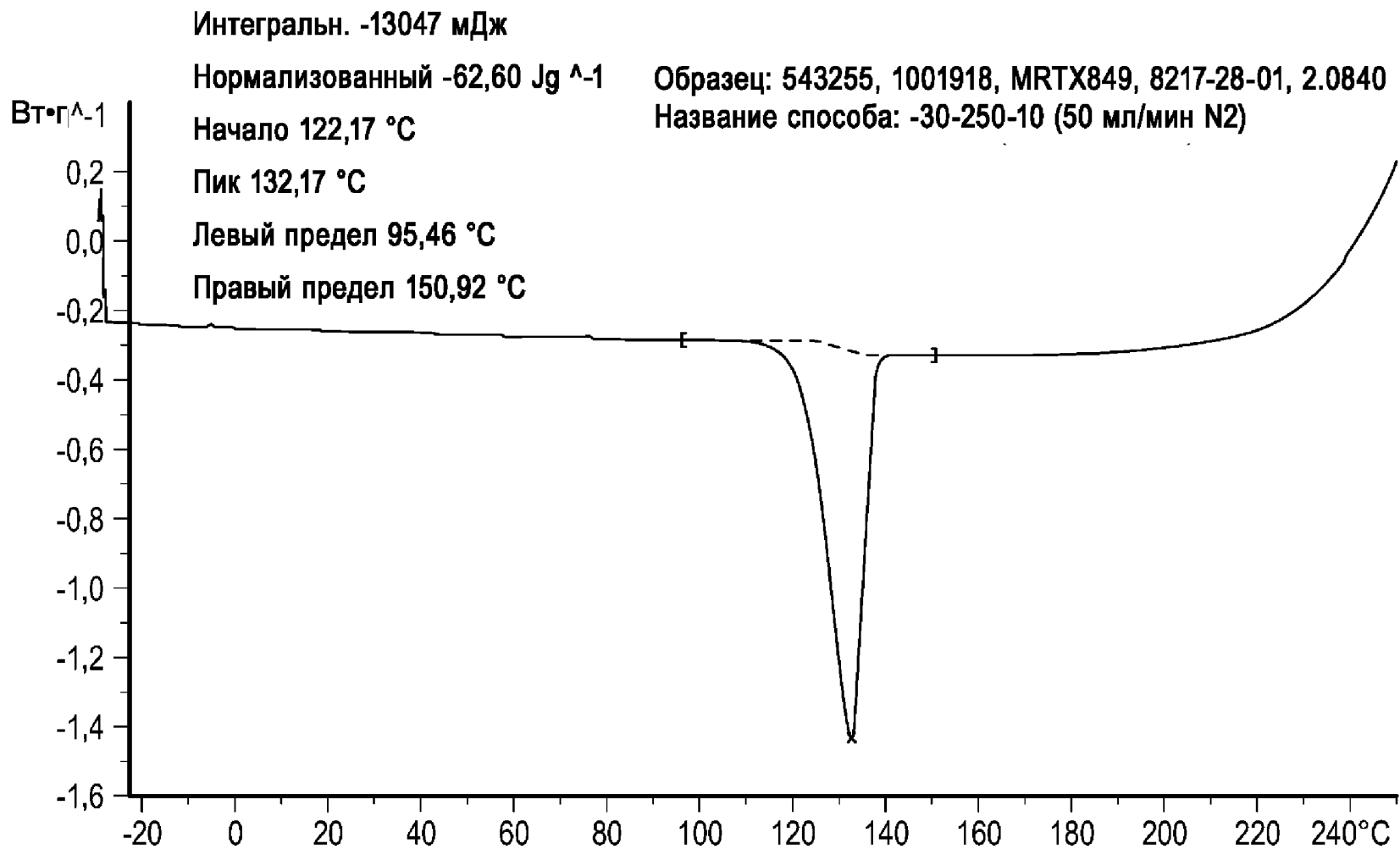
2-Тета-
ФИГ. 19



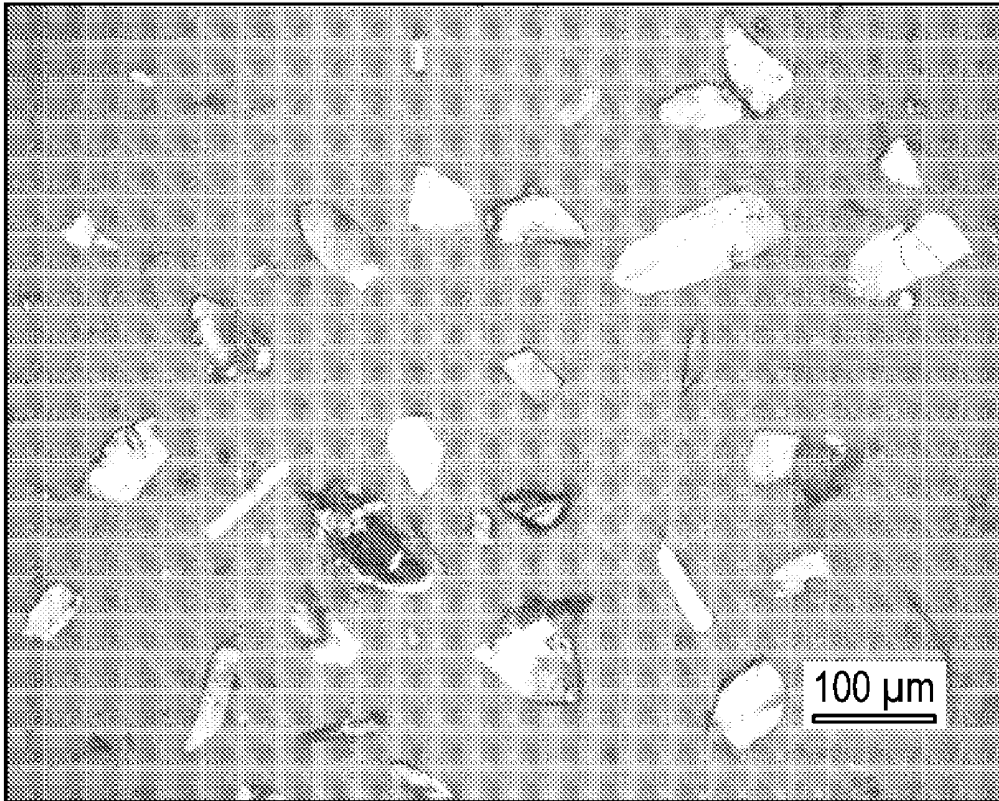
ФИГ. 20



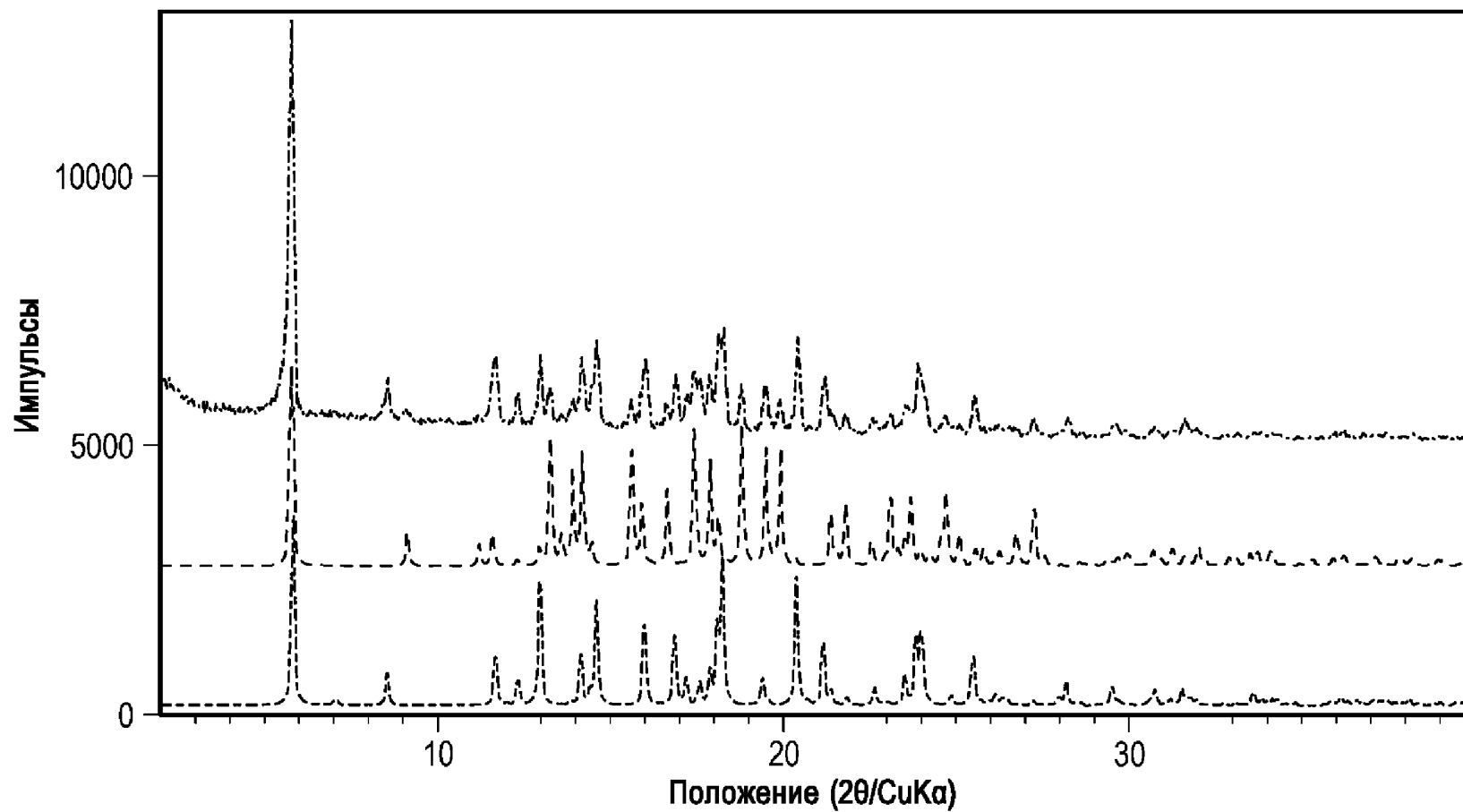
ФИГ. 21



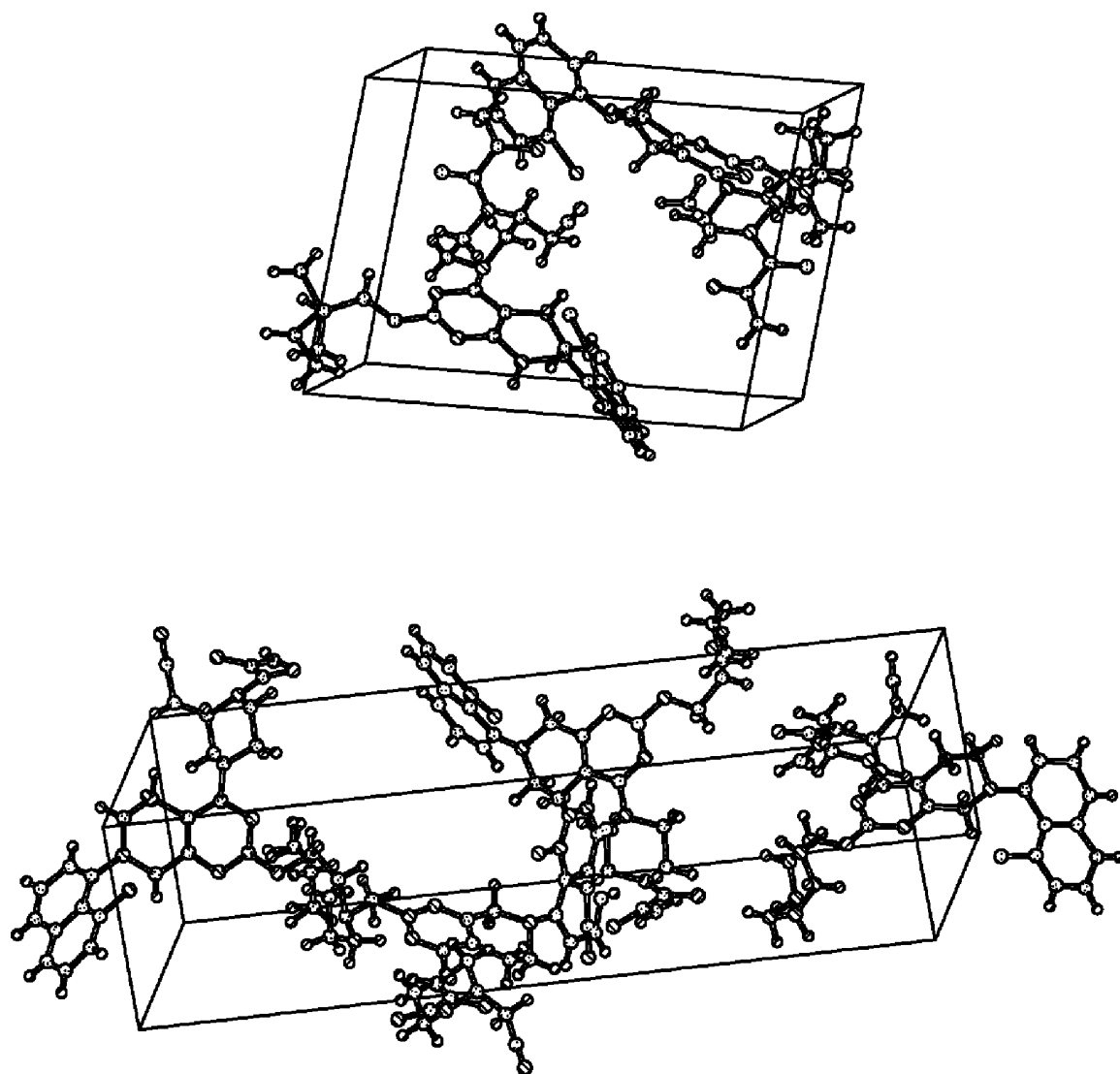
ФИГ. 22



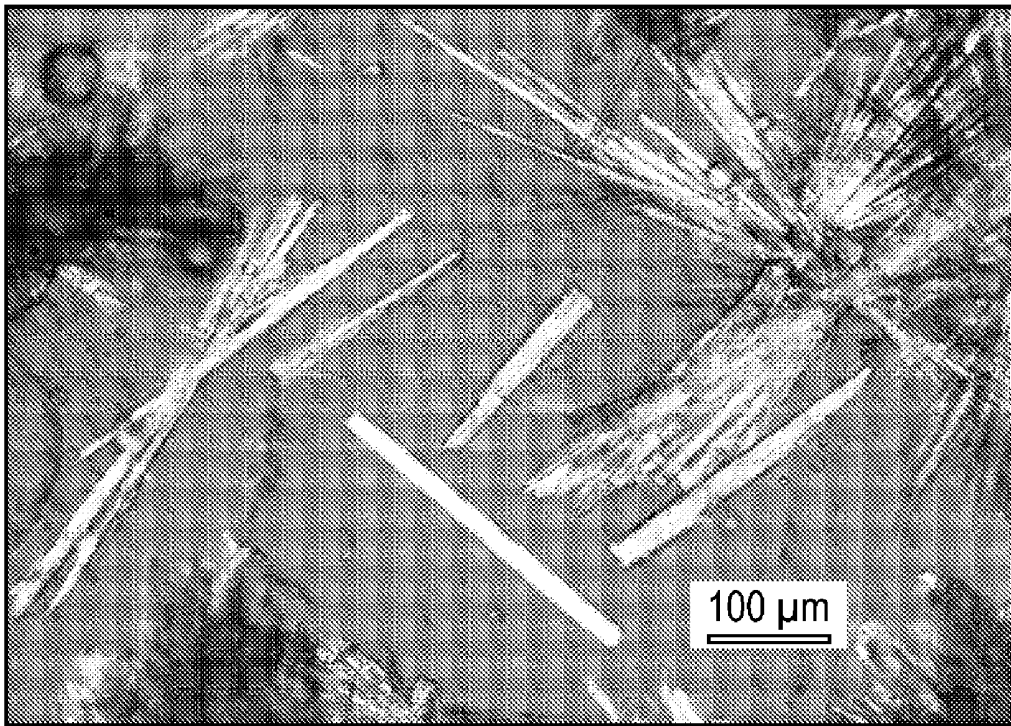
ФИГ. 23



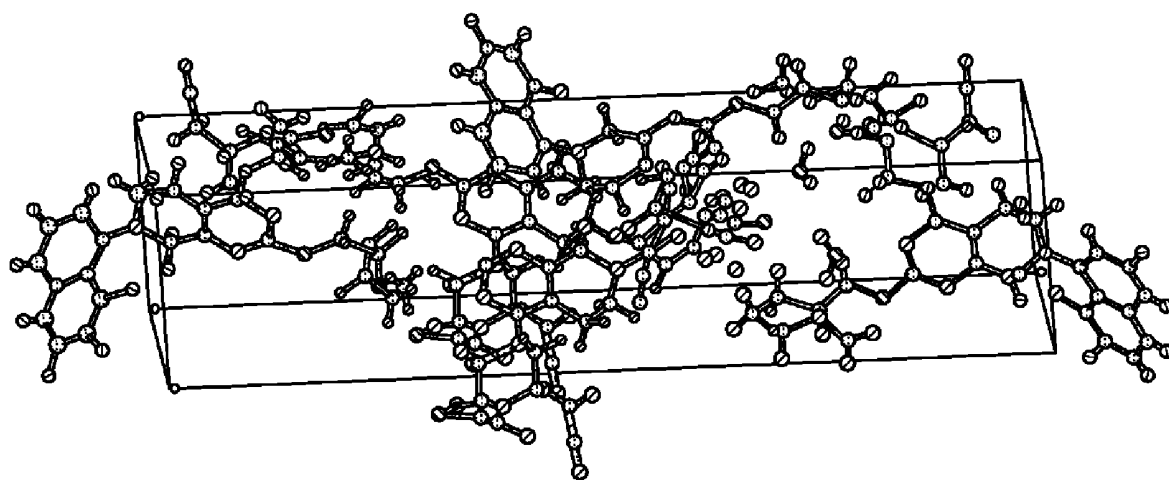
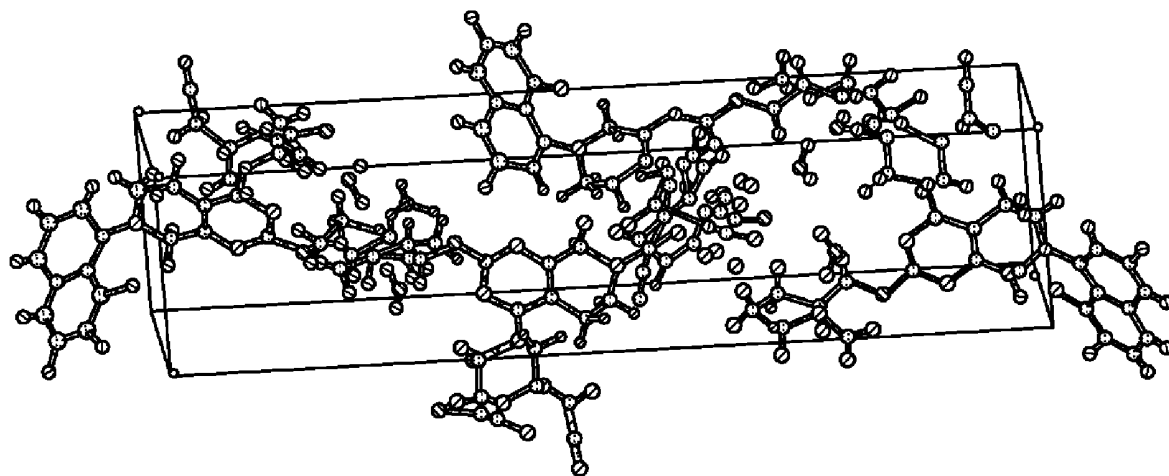
ФИГ. 24



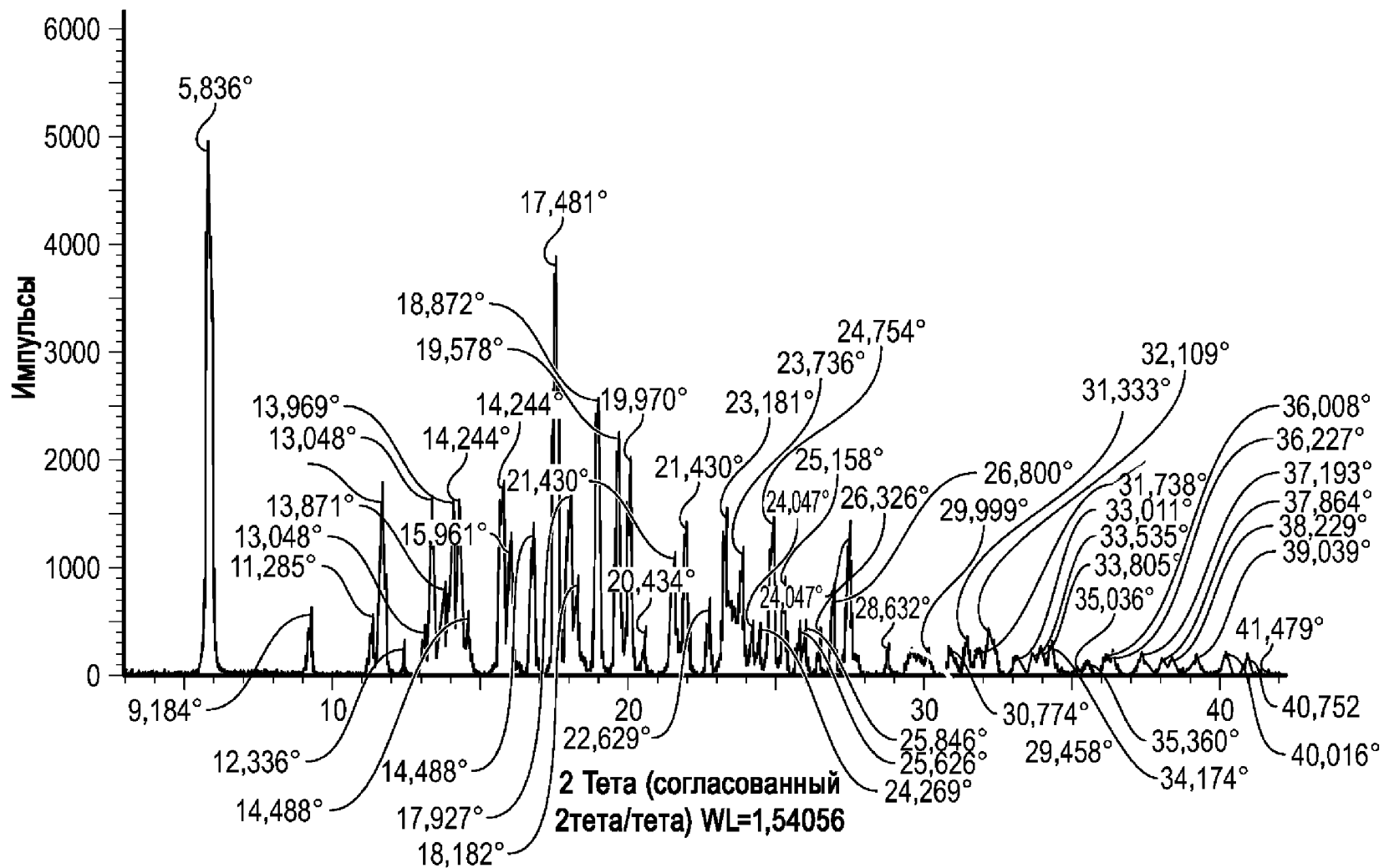
ФИГ. 25



ФИГ. 26



ФИГ. 27



ФИГ. 28