

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392148 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.10.31

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.01.28

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА 6-(ЦИКЛОПРОПАНКАРБОКСАМИДО)-4-((2-МЕТОКСИ-3-(1-МЕТИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ФЕНИЛ)АМИНО)-N-(МЕТИЛ-D<sub>3</sub>)ПИРИДАЗИН-3-КАБРОКСАМИДА

(31) 63/143,769

(72) Изобретатель:  
Россо Виктор В. (US)

(32) 2021.01.29

(33) US

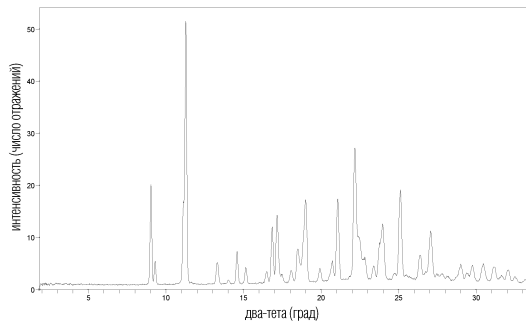
(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/US2022/014261

(87) WO 2022/165141 2022.08.04

(71) Заявитель:  
БРИСТОЛЬ-МЕЙЕРЗ СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

(57) Раскрыта кристаллическая форма Е 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d<sub>3</sub>)пиридазин-3-карбоксамид. Форма Е представляет собой чистую кристаллическую форму. Представлены характеристические данные формы Е.



A1

202392148

202392148

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578818EA/025

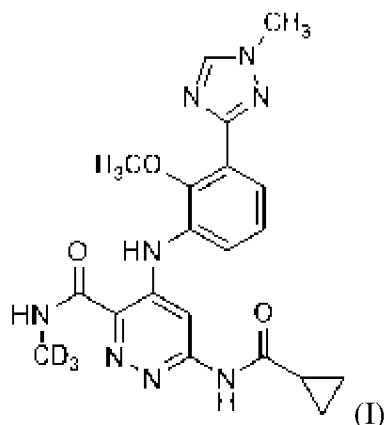
### КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА 6-(ЦИКЛОПРОПАНКАРБОКСАМИДО)-4-((2-МЕТОКСИ-3-(1-МЕТИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ФЕНИЛ)АМИНО)-N-(МЕТИЛ-D<sub>3</sub>)ПИРИДАЗИН-3-КАБРОКСАМИДА

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение в общем относится к кристаллической форме 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d<sub>3</sub>)пиридазин-3-карбоксамид. Настоящее изобретение также в общем относится к фармацевтическим композициям, содержащим эту кристаллическую форму, а также способам получения данной кристаллической формы.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Соединение, 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d<sub>3</sub>)пиридазин-3-карбоксамид, имеет структурную формулу (I):



и упоминается в настоящем изобретении как “соединение (I)”. Соединение (I) описано в патенте США № RE47929 E, который переуступлен настоящему правопреемнику. Патент США № RE47929 E также описывает способы лечения с применением соединения (I). Соединение (I) также известно как деукравацитиниб.

[0003] Соединение (I) представляет собой ингибитор Тук2, проходящий в настоящее время клинические испытания для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит, волчанка, волчаночный нефрит, синдром Шегрена, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона и анкилозирующий спондилит.

[0004] При синтезе химического соединения, предназначенного для фармацевтического применения, необходимо выделить и очистить соединение по завершении процесса синтеза и перед дальнейшей обработкой для получения соединения в фармацевтическом составе. Стадии выделения и очистки, которые могут быть объединены или разделены последовательными стадиями, обеспечивают соединение в виде очищенного твердого вещества, в идеале с минимальной потерей выхода при

отделении соединения от других компонентов реакционной смеси и/или во время очистки для удаления примесей из выделенного образца соединения.

[0005] Желательно получить твердую форму данного соединения, которую можно воспроизводимо получить после стадий выделения и/или очистки.

[0006] Кроме того, желательно выделить соединение в твердой форме, которая является физически и химически стабильной при хранении, в том числе при различных условиях температуры и влажности. Также предпочтительно обеспечить соединение в твердой форме, которое характеризуется небольшими потерями при хранении и низким поглощением влаги.

[0007] Также желательно обеспечить соединение в твердой форме, поддающееся дополнительной обработке, например, кристаллическую форму, которую можно превратить в другие твердые формы, такие как аморфная форма или другие кристаллические формы.

[0008] Как описано в настоящем изобретении, кристаллическая форма соединения (I) неожиданно обеспечивает соединение (I) в твердой форме, которая является физически и химически стабильной при различных условиях хранения. Данная кристаллическая форма также удивительно поддается дополнительной обработке и может быть превращена в другие твердые формы. Кроме того, кристаллическая форма обладает достаточной растворимостью в растворителях/растворах, что позволяет получать другие твердые формы. Настоящее изобретение направлено на данные и другие важные аспекты.

#### СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Настоящее изобретение предоставляет кристаллическую форму E соединения (I). Название, применяемое в настоящем изобретении для характеристики конкретной формы, например, «форма E», не должно рассматриваться как ограничивающее в отношении любого другого вещества, обладающего аналогичными или идентичными физическими и химическими характеристиками, а скорее следует понимать, что это обозначение является простым идентификатором, который следует интерпретировать в соответствии с информацией о характеристиках, также представленной в настоящем изобретении.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0010] Фигура 1 показывает наблюдаемую порошковую рентгенограмму (CuK $\alpha$  при комнатной температуре) кристаллической формы E соединения (I).

[0011] Фигура 2 показывает термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы E соединения (I).

[0012] Фигура 3 показывает термограмму термогравиметрического анализа (ТГА) формы E соединения (I).

[0013] Фигура 4 показывает изотермы влагосорбции для формы E соединения (I), измеренную при 25 °C.

#### ПОДРОБНОЕ ЕОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0014] Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует понимать, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены для формирования единого варианта осуществления. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены, чтобы сформировать их подкомбинации.

[0015] Названия, применяемые в настоящем изобретении для характеристики конкретной формы, например, «форма Е» и т.д., являются просто идентификаторами, которые следует интерпретировать в соответствии с информацией о характеристиках, представленной в настоящем изобретении (или в ссылках, цитируемых в настоящем изобретении), и их не следует интерпретировать ограничивающими таким образом, чтобы исключить любое другое вещество, обладающее аналогичными или идентичными физическими и химическими характеристиками.

[0016] Определения, приведенные в настоящем изобретении, имеют приоритет над определениями, приведенными в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, включенной в настоящее изобретение посредством ссылки.

[0017] Все числа, выражающие количества ингредиентов, массовые проценты, температуры и т.д., которым предшествует слово «приблизительно», следует понимать только как приблизительные, так что небольшие отклонения в большую и меньшую сторону от указанного числа можно применять для достижения по существу тех же результатов, что и заявленное число. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, которым предшествует слово «приблизительно», являются приблизительными значениями, которые могут варьироваться в зависимости от требуемых свойств, которые необходимо получить. По меньшей мере, а не как попытка ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр должен быть истолкован по меньшей мере в свете количества сообщаемых значащих цифр и путем применения обычных способов округления.

[0018] Все измерения подвержены экспериментальной ошибке, соответствующей сущности настоящего изобретения.

[0019] Как применяют в настоящем изобретении, «полиморфы» относятся к кристаллическим формам, имеющим одинаковую химическую структуру, но разное пространственное расположение молекул и/или ионов, образующих кристаллы.

[0020] Как применяют в настоящем изобретении, «аморфный» относится к твердой форме молекулы и/или иона, которая не является кристаллической. Аморфное твердое вещество не имеет отчетливой рентгенограммы с резкими максимумами.

[0021] Как применяют в настоящем изобретении, «по существу чистая» при применении в отношении кристаллической формы соединения означает наличие кристаллической формы при чистоте более чем 90% по массе, включая более 90, 91, 92,

93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99% по массе, а также в том числе равное приблизительно 100% по массе, в расчете на массу образца или пробы. Оставшийся материал включает другую(ие) форму(ы) соединения и/или реакционные примеси и/или технологические примеси, возникающие при его получении. Например, кристаллическая форма соединения (I) может считаться по существу чистой в том смысле, что она имеет чистоту более 90% по массе, измеренную с помощью средств, которые в настоящее время известны и общеприняты в данной области техники, где остальные менее 10% по массе материала включают аморфную и/или другую форму(ы) соединения (I), и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси.

[0022] Как применяют в настоящем изобретении, порошковая рентгеновская дифрактограмма (PXRD), «содержащая» ряд пиков, выбранных из указанной группы пиков, предназначена для включения PXRD дифрактограмм, содержащих дополнительные пики, которые не включены в указанную группу пиков. Например, предполагается, что PXRD дифрактограмма, содержащая четыре или более, предпочтительно пять или более значений  $2\theta$ , выбранных из: a, b, c, d, e, f, g и h, включает PXRD дифрактограмму, содержащую: (a) четыре или более, предпочтительно пять или более значений  $2\theta$ , выбранных из: a, b, c, d, e, f, g и h; и (b) ноль или более пиков, которые не являются одним из пиков a, b, c, d, e, f, g и h.

[0023] Присутствие реакционных примесей и/или технологических примесей можно определить аналитическими способами, известными в данной области техники, такими как, например, хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия и/или инфракрасная спектроскопия.

[0024] Как применяют в настоящем изобретении, параметр элементарной ячейки «молекул на элементарную ячейку» относится к числу молекул соединения (I) в элементарной ячейке.

[0025] Формы соединения (I) описаны в WO 2018/183656 (форма A), WO 2019/232138 (форма B) и WO 2020/251911 (формы C и D). Настоящее изобретение в общем относится к форме E соединения (I).

#### **Форма E соединения (I)**

[0026] В некоторых вариантах осуществления соединение (I) предоставляют в виде кристаллического материала, содержащего форму E. Кристаллическая форма E соединения (I) представляет собой чистую кристаллическую форму.

[0027] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется параметрами элементарной ячейки, приблизительно равными следующему:

Размеры элементарной ячейки:

$$a=10,41\pm 0,10 \text{ \AA}$$

$$b=12,65\pm 0,10 \text{ \AA}$$

$$c=15,70\pm 0,10 \text{ \AA}$$

$$\alpha=90,0^\circ$$

$$\beta = 103,5 \pm 1,0^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

Пространственная группа:  $P2_1/n$

Молекул в одной элементарной ячейки (Z): 4

$$\text{Объем элементарной ячейки} = 2011 \pm 20 \text{ \AA}^3$$

$$\text{Плотность (рассчитанная)} = 1,406 \text{ г/см}^3,$$

где параметры элементарной ячейки формы E соединения (I) измерены при температуре приблизительно 100 К.

**Таблица 1: форма E соединения (I)**

Характеристические PXRD значения  $2\theta$  (CuK $\alpha$ )

|                             |                             |                             |                             |                             |                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 9,0 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup>  | 9,3 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup>  | 11,3 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 13,3 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 14,0 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 14,6 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 15,2 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> |
| 16,5 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 16,9 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 17,2 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 17,5 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 18,1 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 18,5 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 19,0 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> |
| 19,9 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 20,7 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 21,1 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 22,2 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 22,5 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 22,8 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 23,4 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> |
| 23,8 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 24,0 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 24,8 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 25,1 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 25,4 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 25,7 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 26,4 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> |
| 26,8 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 27,0 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 27,5 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 27,8 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 28,2 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 29,0 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 29,4 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> |
| 29,7 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 30,4 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 31,1 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 31,7 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 32,0 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 32,5 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 33,2 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> |
| 33,8 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 34,5 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 34,9 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | 35,9 $\pm$ 0,2 <sup>0</sup> | -                           | -                           | -                           |

[0028] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (PXRD), содержащей два или более значений  $2\theta$  в градусах (CuK $\alpha$ ), выбранных из: 9,0 $\pm$ 0,2, 11,3 $\pm$ 0,2, 15,2 $\pm$ 0,2 и 21,1 $\pm$ 0,2, где PXRD дифрактограмму формы E измеряют при комнатной температуре.

[0029] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей значения  $2\theta$  в градусах (CuK $\alpha$ ) при 9,0 $\pm$ 0,2 и 11,3 $\pm$ 0,2, где PXRD дифрактограмму формы E измеряют при комнатной температуре.

[0030] В следующих вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей значения  $2\theta$  в градусах (CuK $\alpha$ ) при 9,0 $\pm$ 0,2, 11,3 $\pm$ 0,2, 15,2 $\pm$ 0,2 и 21,1 $\pm$ 0,2, где PXRD дифрактограмму формы E измеряют при комнатной температуре.

[0031] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей значения  $2\theta$  в градусах (CuK $\alpha$ ) при 9,0 $\pm$ 0,2 и 11,3 $\pm$ 0,2, где PXRD дифрактограмму формы E измеряют при комнатной температуре; и (ii) эндотермой с пиковым максимумом в приблизительном диапазоне от 249 $^\circ$ C до 253  $^\circ$ C. В следующих вариантах осуществления максимум пика эндотермы находится при приблизительно 251  $^\circ$ C. Ясно, что, в некоторых случаях, эндотермическое событие может быть не обнаружено.

[0032] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой,

включающей значения  $2\theta$  в градусах ( $\text{CuK}\alpha$ ) при  $9,0\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $15,2\pm 0,2$  и  $21,1\pm 0,2$ , где PXRD дифрактограмму формы E измеряют при комнатной температуре; и (ii) эндотермой с пиковым максимумом в приблизительном диапазоне от  $249^\circ\text{C}$  до  $253^\circ\text{C}$ . В следующих вариантах осуществления максимум пика эндотермы находится при приблизительно  $251^\circ\text{C}$ .

[0033] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется наблюдаемой порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу как показано на фиг. 1.

[0034] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется максимумом пика эндотермы в приблизительном диапазоне от  $249^\circ\text{C}$  до  $253^\circ\text{C}$ . В следующих вариантах осуществления максимум пика эндотермы находится при приблизительно  $251^\circ\text{C}$ .

[0035] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу в соответствии с термограммой, показанной на фиг. 2.

[0036] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения  $2\theta$  в градусах ( $\text{CuK}\alpha$ ) при  $9,0\pm 0,2$  и  $11,3\pm 0,2$ , измеренные при комнатной температуре; и (ii) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу в соответствии с термограммой, показанной на фиг. 2.

[0037] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется термограммой термогравиметического анализа (ТГА) показывающей потерю массы меньше чем  $0,1\%$  при нагревании до температуры до приблизительно  $150^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется термограммой термогравиметического анализа (ТГА), показывающей потерю массы меньше чем  $0,1\%$  при нагревании до температуры до приблизительно  $175^\circ\text{C}$ . В следующих вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) характеризуется термограммой термогравиметического анализа (ТГА), показывающей меньше чем  $0,5\%$  потерю массы при приблизительно  $200^\circ\text{C}$ .

[0038] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) показывает термограмму термогравиметического анализа (ТГА), по существу как показано на фиг. 3.

[0039] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения (I) показывает изотерму сорбции влаги, по существу как показано на фиг. 4.

[0040] В некоторых вариантах осуществления форма E соединения (I) является по существу чистой. Например, форма E соединения (I) может присутствовать в образце с чистотой более  $90\%$  по массе, более  $95\%$  по массе или более  $99\%$  по массе, в то время как оставшийся материал содержит другую форму (формы) соединения и/или реакционные примеси и/или технологические примеси.

[0041] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения (I) состоит по существу из формы E. Для данных вариантов осуществления кристаллическое соединение (I) может содержать по меньшей мере приблизительно 90% по массе, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% по массе, и более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 99% по массе, кристаллической формы E, относительно массы соединения (I).

[0042] Некоторые варианты осуществления также предоставляют композицию, содержащую 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d<sub>3</sub>)пиридазин-3-карбоксамид, где по меньшей мере 95% по массе, предпочтительно по меньшей мере 97% по массе и более предпочтительно по меньшей мере 99% по массе указанного 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d<sub>3</sub>)пиридазин-3-карбоксамид находится в кристаллической форме E.

[0043] В следующих вариантах осуществления предоставляют фармацевтическую композицию, содержащую форму E соединения (I), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

[0044] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую форму E соединения (I), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

[0045] В некоторых вариантах осуществления форму E соединения (I) комбинируют по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем для получения по меньшей мере одной фармацевтической композиции.

[0046] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит форму E соединения (I) и другие твердые формы соединения (I). Данные другие твердые формы могут представлять собой, например, другие кристаллические формы (например, форму A) и/или аморфное соединение (I).

[0047] Кристаллические формы можно получить различными способами, включая, например, кристаллизацию или перекристаллизацию из подходящего растворителя, сублимацию, выращивание из расплава, твердофазное превращение из другой фазы, кристаллизацию из сверхкритической жидкости и струйное распыление. Способы кристаллизации или перекристаллизации кристаллических форм из смеси растворителей включают, например, выпаривание растворителя, снижение температуры смеси растворителей, затравку кристаллов в пересыщенную смесь растворителей молекулы и/или соли, лиофилизацию смеси растворителей и добавление антирастворителей (контррастворителей) к смеси растворителей. Способы кристаллизации с высокой пропускной способностью можно применять для получения кристаллических форм, включая полиморфы.

[0048] Кристаллы лекарственных средств, включая полиморфы, способы получения и характеристики кристаллов лекарственных средств обсуждаются в Solid-State



Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer и J.G. Stowell, 2<sup>о</sup> издание, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

[0049] Что касается способов кристаллизации, в которых применяют растворитель, выбор растворителя или растворителей обычно зависит от одного или более факторов, таких как растворимость соединения, способ кристаллизации и давление паров растворителя. Можно применять комбинации растворителей, например, соединение можно растворить в первом растворителе для получения раствора с последующим добавлением антирастворителя для снижения растворимости соединения в растворе и для обеспечения образования кристаллов. Антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение имеет низкую растворимость.

[0050] В одном способе получения кристаллов соединение суспендируют и/или перемешивают в подходящем растворителе с получением суспензии, которую можно нагревать для ускорения растворения. Термин «суспензия», как применяют в настоящем изобретении, означает насыщенный раствор соединения, который также может содержать дополнительное количество соединения для получения гетерогенной смеси соединения и растворителя при данной температуре.

[0051] Затравочные кристаллы можно добавлять к любой кристаллизационной смеси для ускорения кристаллизации. Затравку можно применять для контроля роста конкретного полиморфа или для контроля распределения размера частиц кристаллического продукта. Соответственно, расчет необходимого количества затравки зависит от размера имеющейся затравки и требуемого среднего размера частицы продукта, как описано выше, например, в “Programmed Cooling of Batch Crystallizers,” J.W. Mullin и J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971,26, 369-377. В общем, затравка небольшого размера необходима для эффективного контроля роста кристаллов в партии. Затравку небольшого размера можно получить просеиванием, измельчением или микронизацией крупных кристаллов или микрокристаллизацией растворов. Следует следить за тем, чтобы измельчение или микронизация кристаллов не приводили к изменению кристалличности по сравнению с требуемой кристаллической формой (т.е., переходу в аморфную форму или в другую полиморфную форму).

[0052] Охлажденную смесь для кристаллизации можно отфильтровать под вакуумом, и выделенные твердые вещества можно промыть подходящим растворителем, таким как растворитель для холодной перекристаллизации, и высушить продувкой азотом для получения требуемой кристаллической формы. Выделенные твердые вещества можно анализировать с помощью одного или более подходящих спектроскопических или аналитических способов, таких как твердотельный ядерный магнитный резонанс, дифференциальная сканирующая калориметрия, порошковая рентгеновская дифракция и т.д., для оценки образования предпочтительной кристаллической формы продукта. Полученную в результате кристаллическую форму обычно получают в количестве больше чем с выделенным выходом приблизительно 70% по массе, предпочтительно с выделенным выходом больше чем 90% по массе, относительно массы соединения,

первоначально применяемой в способе кристаллизации. Продукт можно измельчать или пропускать через сито для удаления комков продукта, при необходимости.

[0053] Кристаллические формы можно получить непосредственно из реакционной среды конечного процесса получения соединения (I). Данное получение можно осуществлять, например, применяя на конечной стадии способа растворитель или смесь растворителей, из которых можно кристаллизовать соединение (I). В качестве альтернативы кристаллические формы можно получить способами перегонки или добавления растворителя. Подходящие растворители для данной цели включают, например, вышеупомянутые неполярные растворители и полярные растворители, включая протонные полярные растворители, такие как спирты, и апротонные полярные растворители, такие как кетоны.

[0054] Присутствие более одного полиморфа в образце можно определить с помощью таких способов, как порошковая дифракция рентгеновских лучей (PXRD) или спектроскопия твердотельного ядерного магнитного резонанса (ssNMR). Например, наличие дополнительных пиков при сравнении экспериментально измеренной PXRD дифрактограммы с смоделированной PXRD дифрактограммой может указывать на присутствие более одного полиморфа в образце. Смоделированную PXRD можно рассчитать на основе данных рентгенографии монокристалла. См. Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963).

[0055] Форму E соединения (I) можно охарактеризовать с применением различных способов, функционирование которых хорошо известно специалистам в данной области техники. Форму E можно охарактеризовать и отличить с помощью дифракции рентгеновских лучей монокристалла, которая основана на измерениях элементарной ячейки монокристалла при фиксированной аналитической температуре. Подробное описание элементарных ячеек содержится в Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), глава 3, которая включена в настоящее изобретение с помощью ссылки. В качестве альтернативы уникальное расположение атомов в пространстве внутри кристаллической решетки может быть охарактеризовано в соответствии с наблюдаемыми дробными координатами атомов. Другим способом характеристики кристаллической структуры является анализ порошковой рентгеновской дифракции, при котором профиль дифракции сравнивают со смоделированным профилем, представляющим чистый порошковый материал, оба выполняются при одной и той же аналитической температуре, и измерения для исследуемой формы характеризуются как серия значений  $2\theta$  (например, два, три, четыре и более).

[0056] Можно применять другие способы характеристики формы. Данные способы включают твердотельный ядерный магнитный резонанс (ssNMR), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термографию и общее исследование кристаллической или аморфной морфологии. Два или более из данных параметров также можно применять в комбинации для характеристики исследуемой формы.

## ПРИМЕНИМОСТЬ

[0057] Кристаллическую форма E соединения (I) можно применять для отделения соединения (I) от других компонентов по завершению способа синтеза; и/или для очистки соединения (I) с помощью одной или нескольких стадий кристаллизации. Стадии выделения и очистки можно комбинировать или проводить как отдельные стадии способа. Кристаллическую форма E также можно применять для получения других твердых форм соединения (I), включая, например, форму A, которая описана в WO 2018/183656, и/или аморфное соединение (I). В некоторых вариантах осуществления способ получения аморфного соединения (I) включает получение кристаллической формы E, где кристаллическая форма E характеризуется как описано в настоящем изобретении. В следующих вариантах осуществления данное аморфное соединение (I) затем применяют для изготовления лекарственной формы (например, дозированной формы, содержащей твердую дисперсию аморфного соединения (I)) для клинического применения.

[0058] Кристаллическую форма E соединения (I) можно применять отдельно или в комбинации с другими формами соединения (I), и/или формулировать с одним или более вспомогательными веществами или другими активными фармацевтическими ингредиентами для получения фармацевтических композиций.

## ПРИМЕРЫ

[0059] Настоящее изобретение далее будет описаны следующим рабочим примером (примерами), которые являются предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения. Все температуры указаны в градусах Цельсия (°C), если не указано иное. Данные примеры являются иллюстративными, а не ограничивающими, и следует понимать, что могут быть другие варианты осуществления, соответствующие сущности и объему настоящего изобретения.

[0060] Для простоты ссылки в настоящем изобретении можно применять следующие сокращения.

### Сокращения

|              |   |
|--------------|---|
| ACN или MeCN | ацетонитрил   |
| AP           | Процент площади                                       |
| DBU          | 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен                    |
| DIPEA        | N,N-диизопропилэтиламин (основание Хунига)            |
| EDC HCl      | Гидрохлорид 1-(диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида |
| экв.         | Молярные эквиваленты                                  |
| Et           | этил  |
| ч            | Час (часы)  |
| HOBT         | 1-гидроксибензотриазол                                |
| IPA          | Изопропиловый спирт                                   |
| мин          | Минута (минуты)                                       |

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| Me   | метил                              |
| MTBE | метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир |
| NMP  | n-метилпирролидон                  |
| Pd/C | Палладий на угле                   |
| THF  | тетрагидрофуран                    |
| TsCl | p-толуолсульфонилхлорид            |

**Пример 1: получение кристаллической формы E соединения (I)**

[0061] Приблизительно 33 мг соединения (I) растворяли в 0,16 мл NMP при 90°C в 1 мл пробирке. Пробирку помещали в 100°C реакционный блок и добавляли 0,8 мл 1,4-диоксана. Пробирку непрерывно перемешивали в течение ночи при 80 °C. Затем, пробирку охлаждали до температуры окружающей среды и затем перемешивали в течение следующих двух дней. Выделенные образцы для PXRD показали паттерн формы E.

**Пример 2: получение кристаллической формы E соединения (I)**

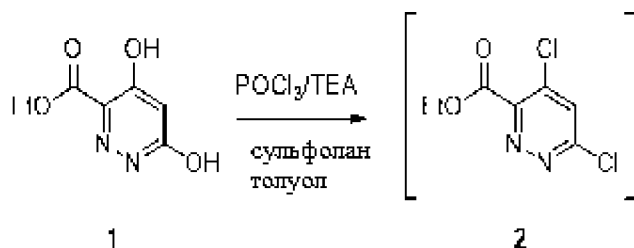
[0062] 200 мг соединения (I) помещали в 0,8 мл NMP, и затем нагревали для растворения в блоке, установленном на 90 °C. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли 3 мл 1,4-диоксана. Затравка вносили из остатков суспензии из предыдущего эксперимента (пример 1). Добавляли дополнительные 4 мл диоксана, и смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, в результате чего образовывались кристаллы. Кристаллы выделяли фильтрованием, промывали избытком MTBE (до растворения NMP/диоксана) и сушили в течение ночи при температуре окружающей среды под вакуумом 25 дюймов. Сухой порошок показывал PXRD дифрактограмму формы E.

**Пример 3: получение кристаллической формы E соединения (I)**

[0063] Соединение (I) (~ 2 г) растворяли в 36 г 1-BuOH:вода 80:20% по массе при 75°C в течение ~ 20—30 минут до получения истинного раствора. Раствор фильтровали горячим в предварительно нагретую колбу; затем колбу закрывали крышкой и помещали в морозильник на ночь, в результате чего образовывался белый осадок, поглотивший всю жидкую фазу (густая суспензия). Суспензию хранили в морозильной камере ~ 4 мес. Затем густую суспензию переносили на бумажный фильтр для вакуумной фильтрации. Полученный влажный осадок дважды промывали 10 мл смеси ацетон:вода 70:30% по массе. Приблизительно 5,78 г влажного твердого вещества затем суспендировали в 21 мл смеси ацетон:вода 70:30% по массе. Полученную суспензию подвергали температурному циклированию: 3 цикла (5-45-5°C); 2 цикла (5-35-5°C); 1 цикл (10-35-10°C), заканчивающийся последней выдержкой при 10°C в течение 6 часов. Твердые вещества суспензии выделяли вакуумной фильтрацией, дважды промывали 5 мл смеси ацетон:вода 70:30% по массе. Твердые вещества подвергали воздействию относительной влажности 84% в течение 1 дня. Небольшую часть анализировали PXRD, и твердые вещества соответствовали форме E. После этого образец сушили в вакууме при ~42 °C в течение 1 дня и повторно анализировали. Твердые вещества снова соответствовали форме E.

Получение 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d<sub>3</sub>)пиридазин-3-карбоксамид

**Стадия 1: получение соединения 2**



[0064] В эмалированный реактор загружали толуол (0,26 кг), сульфофан (3,4 кг), соединение 1 (1,0 кг) и  $\text{POCl}_3$  (2,7 кг). Неочищенную смесь охлаждали до 0 °С. Загружали триэтиламин (0,89 кг), полученную неочищенную смесь нагревали до 65 °С и выдерживали до завершения реакции. Реакционную массу охлаждали до 5 °С.

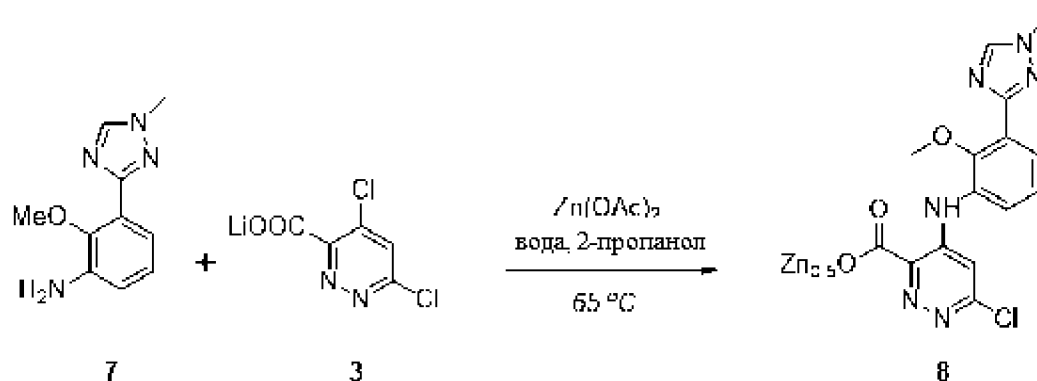
[0065] В отдельный реактор загружали воду (7,5 кг) и охлаждали до 5 °С. Реакционную массу медленно добавляли к водному раствору, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°С. Дополнительное количество воды (0,5 кг) применяли для промывки реактора и облегчения переноса. Полученную смесь перемешивали при 5°С в течение 3 часов, затем трижды экстрагировали МТВЕ (3 x 4,5 кг). Объединенные органические слои промывали последовательно водным буферным раствором с pH 7 (5,0 л/кг, 15% по массе  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) и водой (2,5 кг). Неочищенный продукт перегоняли в вакууме до тех пор, пока общий объем не стал приблизительно 3 л/кг. Добавляли ACN (2×6,3 кг) с последующей дополнительной перегонкой до ~3 л/кг. Неочищенный продукт охлаждали до 20 °С с получением соединения 2 в виде 30—36% по массе раствора с выходом 90—95%.

**Стадия 2: получение соединения 3**



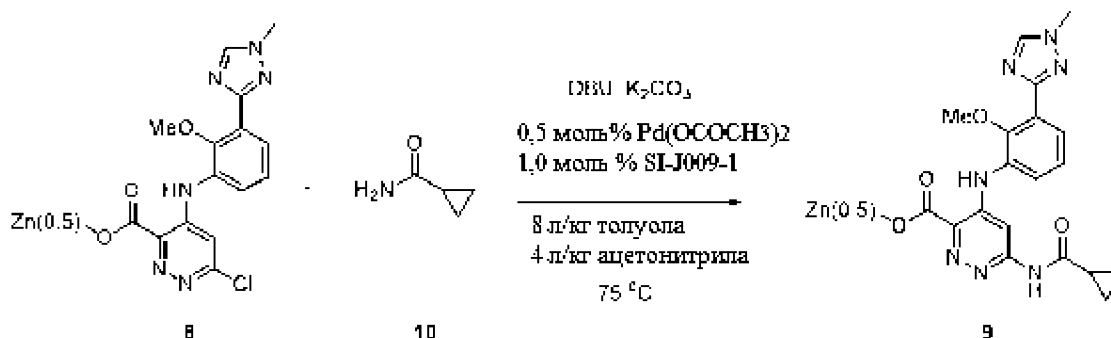
[0066] ACN (2,7 кг), бромид лития (1,18 кг) и воду (0,65 кг) загружали в эмалированный реактор при 25°С. Добавляли сырой раствор соединения 2, полученный выше (ограничивающий реагент), а затем DIPEA (1,82 кг). Полученную суспензию перемешивали при 25°С до завершения реакции. Продукт выделяют фильтрованием. Неочищенное твердое вещество промывали ACN (1,6 кг). Осадок сушили в вакууме при 45°С. Соединение 3 выделяли с 98 АП и выходом 83%.

**Стадия 3: получение соединения 8**



[0067] Воду (6,0 кг, 6,0 л/кг) и соединение 7 (1,0 кг) загружали в эмалированный реактор при 25°C. Добавляли дегидрат ацетата цинка (1,08 кг, 1,0 экв.), и затем соединение 3 (1,28 кг, 1,20 экв.). Линию реактора промывали 2-пропанолом (0,79 кг, 1,0 л/кг) и водой (1,50 кг, 1,50 л/кг). Полученный гомогенный раствор нагревали до 65 °С и выдерживали до завершения реакции. Добавляли воду (7,0 кг, 7,0 л/кг), сырую смесь охлаждали до 20 °С и выдерживали в течение 30 мин. Продукт выделяют фильтрованием. Неочищенное твердое вещество последовательно промывали водой (6,0 кг, 6,0 л/кг), водой (6,0 кг, 6,0 л/кг), ТГФ (5,3 кг, 6,0 л/кг) и ТГФ (5,3 кг, 6,0 л/кг). Осадок сушили в вакууме при 70°C. Соединение 8 выделяли с 98 АП и выходом 94%.

#### Стадия 4: получение соединения 9

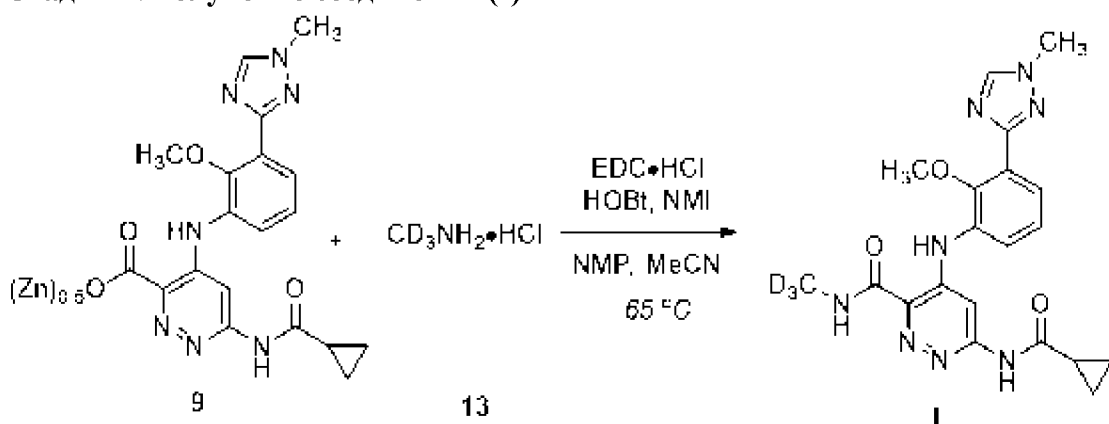


[0068] Отдельный эмалированный реактор продували азотом. Загружали толуол (0,87 кг, 1,0 л/кг) и MeCN (0,79 кг, 1,0 л/кг), затем (2R)-1-[(1R)-1-[бис(1,1-диметилэтил)фосфино]этил]-2-(дициклогексифосфино)ферроцен (Josiphos SL-009-01) (14,1 г, 1,0 моль%) и ацетат палладия (2,9 г, 0,5 моль %). Линию реактора промывали толуолом (0,43 кг, 0,5 л/кг). Полученный предварительно полученный раствор катализатора хранили в атмосфере азота до дальнейшего применения.

[0069] При 20 °С, толуол (3,46 кг, 4,0 л/кг) и ACN (1,57 кг, 2,0 л/кг) загружали в эмалированный реактор, продуваемый азотом. Добавляли соединение 8 (1,00 кг), а затем DBU (0,39 кг, 1,00 экв.). Линию реактора промывали толуолом (0,43 кг, 0,5 л/кг). К реакционной смеси добавляли соединение 10 (0,54 кг, 2,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (сорт 325 меш, 0,70 кг, 2,0 экв.), затем толуол (1,30 кг, 1,5 л /кг) и ACN (0,79 кг, 1,0 л/кг). Предварительно полученный раствор катализатора переносили в реакционную смесь, которую затем нагревали до 75°C и перемешивали до завершения реакции.

[0070] Неочищенную реакционную смесь охлаждали до 20°C. Водную уксусную кислоту (50 об.%, 4,0 кг, 4,0 л/кг) медленно загружали в течение 1 часа. Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (10,5 кг, 10,0 л/кг). Полученный гомогенный раствор дважды промывали гептаном (2×3,42 кг, 2×5,0 л/кг). Нижний водный слой собирали и переносили в чистый реактор. Добавляли воду (5,0 кг, 5,0 л/кг), а затем затравку соединения 9 (0,01 кг, 1,0% по массе). Суспензию выдерживали в течение 2 ч при 20°C. Добавляли дополнительное количество воды (2,0 кг, 2,0 л/кг), и суспензию дополнительно выдерживали в течение 6 часов. Продукт выделяют фильтрованием. Неочищенный осадок промывали водным раствором ACN (50 об.%, 4,5 кг, 5,0 л/кг), а затем ACN (3,9 кг, 5,0 л/кг). Осадок сушили в вакууме при 65°C. Соединение 9 выделяли с 98,5 АП и выходом 84%.

### Стадия 5: получение соединения (I)



[0071] NMP (2,06 кг, 2,0 л/кг) и ACN (0,78 кг, 1,0 л/кг) загружали в эмалированный реактор и перемешивали при 20°C. В реакционную смесь загружали N-метилимидазол (0,13 кг, 0,7 экв.), соединение 13 (0,17 кг, 1,2 экв.) и соединение 9 (1,00 кг). Смесь нагревали до 65 °C и выдерживали до гомогенности. Затем в реакционную смесь загружали HOBT с 20% влажн. (0,17 кг, 0,5 экв.), и затем EDC HCl (0,54 кг, 1,4 экв.). Реактор промывали ACN (0,78 кг, 1,0 л/кг), затем полученную смесь выдерживали при 65°C до завершения реакции. Реакцию гасили добавлением воды (1,0 кг, 1 л/кг), затем разбавляли ACN (3,0 кг, 3 л/кг). Реакционную смесь выдерживали при 65°C в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C и дополнительно выдерживали в течение 12 ч при 0°C. Продукт выделяют фильтрованием. Влажный осадок промывали смесью 2:1 вода:ACN (2,8 кг, 3 л/кг), затем ACN (2,4 кг, 3 л/кг) перед сушкой при полном вакууме при 65°C. Соединение (I) выделяли с чистотой >99,5% и выходом 91%.

[0072] NMP (6,2 кг, 6,0 л/кг) и соединение (I) (1,0 кг) загружали в эмалированный реактор. Партию нагревали до 70°C с образованием бледно-желтого раствора, который затем переносили через фильтр доочистки в чистую колбу при 70°C. Добавляли 2-пропанол (2,4 кг, 3 л/кг), и затем затравку соединения I (0,005 кг, 0,005 кг/кг). После выдерживания в течение 1 часа дополнительно загружали 2-пропанол (4,8 кг, 6 л/кг) в течение 2 часов (3 л/кг/ч). Суспензию выдерживали в течение 1 ч при 70°C, медленно охлаждали до 0°C и дополнительно выдерживали в течение 12 ч при 0°C. Продукт

выделяют фильтрованием. Влажный осадок промывали 2-пропанолом (2×3,1 кг, 2×4 л/кг) перед сушкой при полном вакууме при 65°C. Соединение (I) выделяли с чистотой >99,9% и выходом 83%.

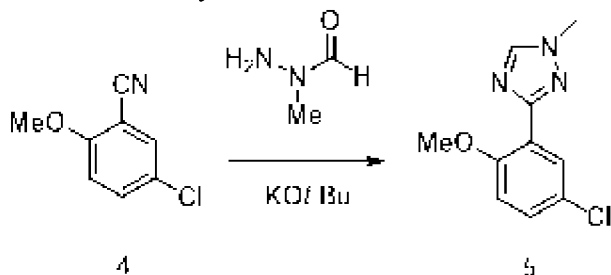
### Получение соединения 7

Стадия 1: получение N-метил-N-формилгидразина



[0073] В эмалированный реактор загружали метанол (1,6 кг/кг, 2,0 л/кг) и метилгидразин (1 кг) при 0 °С. Метилформиат (0,57 кг/кг, 1,1 экв.) добавляли по каплям. Реакционную смесь подогревали до 20 °С и выдерживали в течение дополнительных 6 часов. Сырой продукт перегоняли под вакуумом до тех пор, пока общий объем не стал равен приблизительно 0,5 л/кг. С целью азеотропной сушки было проведено пять перегонок с 2-МеТНФ (5×3,6 кг/кг). Реакционную смесь охлаждали до 20 °С. N-Метил-N-формилгидразин выделяли в виде 89-90% по массе раствора с выходом 89-91%.

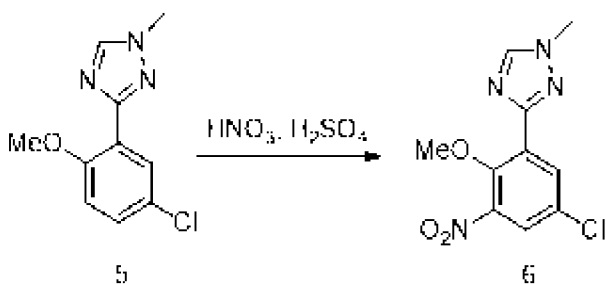
Стадия 2: Получение соединения 5



[0074] В эмалированный реактор загружали трет-бутоксид калия (1,5 кг/кг, 2,4 экв.) и ТГФ (12,2 кг/кг) при 0 °С. Медленно добавляли смесь соединения 4 (1,0 кг), N-метил-N-формилгидразина (1,0 кг/кг, 2,30 экв) и ТГФ (5,3 кг/кг, 6,0 л/кг). Линию реактора промывали ТГФ (0,5 кг/кг). Реакционную смесь выдерживали при 0 °С до завершения реакции. Добавляли воду (5,0 кг/кг), полученную смесь выдерживали при 0 °С 30 мин, нагревали до 40 °С и выдерживали в течение дополнительных 30 мин. Слои разделяли, и водный слой выбрасывали. Органический слой промывали соляным раствором (15% по массе, 5,7 кг/кг) перед перегонкой под вакуумом до тех пор, пока общий объем не стал равен приблизительно 5 л/кг. С целью азеотропной сушки были проведены четыре перегонки с этилацетатом (4×10 л/кг). Неочищенный остаток охлаждали до 20 °С. Добавляли серную кислоту (0,66 кг/кг, 1,10 экв.), и суспензию перемешивали в течение 2-3 часов. Продукт выделяют фильтрованием. Осадок последовательно промывали этилацетатом (2×6,5 л/кг) и гептаном (8 л/кг), сушили в вакууме при 45°C. Соединение 5 выделяли с 99 АП и выходом 83%.

Стадия 3: Получение соединения 6

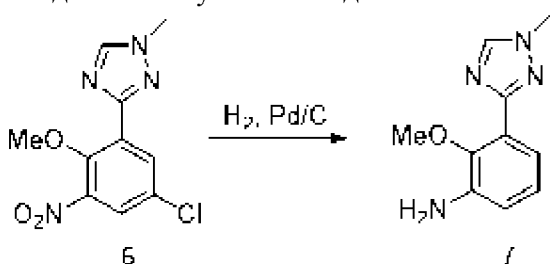




[0075] В эмалированный реактор загружали концентрированную серную кислоту (4,5 кг/кг) и соединение 5 (1,0 кг) при 0-5 °С. Добавляли по каплям азотную кислоту (68% по массе, 0,35 кг/кг, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0-5°С до завершения реакции.

[0076] В отдельном реакторе хорошо смешивали воду (12 кг/кг) и метанол (6,5 кг/кг, 8,3 л/кг) при 20 °С. Неочищенный продукт нитрования медленно переносили в смесь метанола и воды. Линию реактора промывали метанолом (0,5 кг/кг). Реакционную смесь нагревали до 40-45 °С. Медленно добавляли водный гидроксид аммония (25% по массе, 7,4 кг/кг). Полученную суспензию охлаждали до 20 °С и перемешивали в течение 3 часов. Продукт выделяют фильтрованием. Осадок промывали водой (2 x 6 л/кг) и сушили в вакууме при 45°С. Соединение 6 выделяли с 99 АП и выходом 95%.

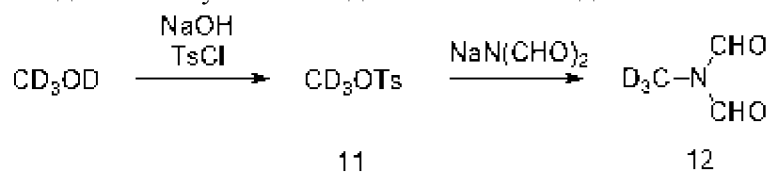
Стадия 4: Получение соединения 7



[0077] В реактор высокого давления, продуваемый азотом, загружали метанол (8,0 кг/кг) и соединение 6 (1,0 кг). При тщательном исключении кислорода добавляли бикарбонат натрия (0,6 кг/кг, 2,0 экв.) и Pd/C (10% загрузка, 50% влажный, 0,02 кг/кг). Реактор герметизировали в атмосфере водорода (41-46 фунт/кв. дюйм), реакционную смесь выдерживали при 20 °С в течение 6 ч, затем нагревали до 45 °С и выдерживали до завершения реакции. Реактор продували азотом, и неочищенную реакционную смесь фильтровали для удаления Pd/C. Для облегчения переноса применяли метанол (5 кг/кг). Объединенные фильтраты перегоняли под вакуумом до тех пор, пока общий объем не стал равен приблизительно 2,5 л/кг. Добавляли воду (10 кг/кг), и сырой продукт перегоняли в вакууме до тех пор, пока общий объем не стал равен приблизительно 2,5 л/кг. Реакционную смесь нагревали до 70 °С. Добавляли соляной раствор (25% по массе, 9,0 кг/кг), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 70 °С. После охлаждения до 0 °С реакционный раствор дополнительно выдерживали в течение 6 часов. Продукт выделяют фильтрованием. Остаток на фильтре промывали соляным раствором (предварительно охлажденным до 0°С, 25% по массе, 2,0 кг/кг) и сушили под вакуумом при 45°С. Соединение 7 выделяли с 99 АП и выходом 88%.

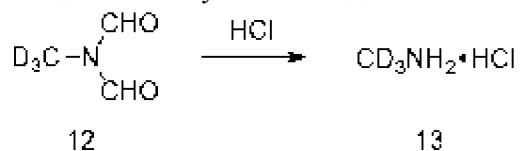
**Получение соединения 13**

Стадия 1: Получение соединения 11 и соединения 12



[0078] В эмалированный реактор, продуваемый азотом, загружали воду (16,3 л/кг) и гидроксид натрия (3,3 кг, 3,0 экв.). Смесь выдерживали до полного растворения гидроксида натрия. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Загружали d<sub>4</sub>-метанол (1,0 кг) и ТГФ (4,5 л/кг). В течение 2 часов добавляли раствор TsCl (6,3 кг, 1,2 экв.) в ТГФ (6,3 кг, 7,1 л/кг). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С до завершения реакции. Партию нагревали до 20 °С. Слои разделялись. Собранный органический слой разбавляли МТВЕ (4,0 кг, 5,4 л/кг), дважды промывали соляным раствором (25% по массе, 4,0 кг, затем 12 кг). Органический слой перегоняли в вакууме до тех пор, пока общий объем не стал равен приблизительно 10 л/кг. С целью азеотропной сушки были проведены две перегонки с применением АСН (2 × 10 л/кг). Реакционную смесь охлаждали до 20 °С. Добавляли АСН (10,0 кг, 12,8 л/кг) и NaN(CHO)<sub>2</sub> (3,3 кг, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 65 °С и перемешивали до завершения реакции. После охлаждения до 5 °С смесь фильтровали, сырой осадок дважды промывали АСН (2×2,5 кг, 2×3,2 л/кг). Объединенные фильтраты перегоняли в вакууме до тех пор, пока общий объем не стал равен приблизительно 3 л/кг. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С. Соединение 12 выделяли в виде масла с массовой долей 80-85% с выходом 60-70%.

Стадия 2: Получение соединения 13



[0079] В эмалированный реактор загружали соединение 12 (1,0 кг) и метанол (3,9 кг, 5,0 л/кг) при 20 °С. Добавляли раствор HCl в IPA (5-6 нормальный, 4,5 кг, 1,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали до завершения реакции. Медленно добавляли ТГФ (10 кг, 11,2 л/кг), и неочищенный продукт охлаждали до 0 °С в течение 2 часов с получением суспензии. Продукт выделяют фильтрованием. Осадок промывали ТГФ (3,7 кг, 4,1 л/кг) и сушили в вакууме при 45 °С. Соединение 13 выделяли с выходом 80%.

Необязательная перекристаллизация соединения 13:

[0080] Метанол (5,6 кг, 8,3 л/кг) и соединение 13 (1,0 кг) загружали в эмалированный реактор. Медленно добавляли DBU (0,1 кг). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Медленно добавляли ТГФ (12,4 кг, 13,9 л/кг), и полученную суспензию выдерживали в течение 2 часов. Продукт выделяют фильтрованием. Осадок промывали ТГФ (2,6 кг, 2,9 л/кг) и сушили в вакууме при 45 °С.

Соединение 13 выделяли с выходом 60% (1-ая порция). Маточный раствор перегоняли под вакуумом до тех пор, пока общий объем не стал равен приблизительно 1 л/кг. Были проведены две перегонки с метанолом (2 × 2,8 кг, 2 × 3,6 л/кг), и раствор снова сконцентрировали до ~ 1 л/кг. Реакционный раствор охлаждали до 20 °С. Добавляли ТГФ (4,8 кг, 5,4 л/кг), и полученную суспензию выдерживали в течение 2 часов. Продукт выделяют фильтрованием. Осадок промывали ТГФ (1,0 кг) и сушили в вакууме при 45°С. Соединение 13 выделяли с выходом 25% (2-ая порция).

### 1. Рентгеновские измерения монокристаллов

[0081] Рентгеновские данные монокристалла собирали с применением дифрактометра Bruker D8 Venture, оснащенного детектором Photon III и микрофокусным рентгеновским источником  $\text{Cu K}\alpha$  монохроматического  $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Монокристаллы находились при 100 К во время сбора данных.

[0082] Индексацию и обработку измеренных данных по интенсивности проводили с помощью пакета программ APEX3 (Bruker AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI 53711 USA).

[0083] Конечные параметры элементарной ячейки определяли, применяя полный набор данных. Структуры расшифровывали прямыми способами и уточняли полноматричным способом наименьших квадратов с применением пакета программ SHELXTL (G.M. Sheldrick, SHELXTL v6,14, Bruker AXS, Madison, WI USA.). Уточнение структуры включало минимизацию функции, определяемой  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ , где  $w$  представляет собой соответствующий весовой коэффициент, основанный на ошибках в наблюдаемых интенсивностях,  $F_o$  представляет собой структурный фактор, основанный на измеренных отражениях, и  $F_c$  представляет собой структурный фактор, основанный на расчетных отражениях. Соответствие уточненной модели кристаллической структуры с экспериментальными данными PCA оценивают с помощью остаточных факторов  $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$  и  $wR = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|]^2$ . Разностные карты Фурье исследовали на всех этапах уточнения. Все неводородные атомы были уточнены с анизотропными параметрами теплового смещения. Атомы водорода и дейтерия при атомах углерода были введены с применением идеализированной геометрии с изотропными температурными факторами и включены в расчеты структурных факторов с фиксированными параметрами. Атомы водорода при гетероатомах локализовали по остаточной электронной плотности и свободно уточняли с изотропными параметрами смещения.

### 2. Порошковая рентгеновская дифракция

[0084] Данные XRD собирали с применением Bruker D8 Discover DaVinci с XYZ Stage. Генератор рентгеновского излучения  $\text{Cu K}\alpha$  функционировал при 50 кВ и 1 мА с  $\text{Cu K}\alpha$ -излучением. Оптика падающего луча включала зеркала Монтея с коллиматором 0,3 мм. Фотоны подсчитывали с применением детектора Eiger2 R 500K в 2D,  $2\theta$ -оптимизированном режиме. Расстояние от образца до детектора было установлено равным 140 мм. Образцы запускались в течение 100 секунд в режиме передачи, моментальным снимком с падающим лучом под углом  $0^\circ$  и детектором под углом  $17,5^\circ$ .

### **3. Дифференциальная сканирующая калориметрия**

[0085] Эксперименты по дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводили с применением TA Instrument - модель Q2000. Образец (около 1—10 мг) взвешивали в алюминиевый тигель, и вес регистрировали с точностью до сотой доли миллиграмма перед переносом образца в ДСК. Прибор продували газообразным азотом со скоростью 50 мл/мин. Данные собирали при температуре от комнатной до 300°C при скорости нагрева 10 °С/мин. Графики ДСК строили таким образом, чтобы эндотермические пики были направлены вниз.

### **4. Термогравиметрический анализ**

[0086] Эксперименты по термогравиметрическому анализу (ТГА) проводили с применением прибора TA - модель Q5000. Образец (около 10—30 мг) помещали в предварительно осмоленный платиновый тигель. Вес образца точно измеряли и записывались прибором с точностью до тысячной доли миллиграмма. Термокамеру продували газообразным азотом со скоростью 25 мл/мин. Данные собирали при температуре от комнатной температуры до 300°C при скорости нагрева 10 °С/мин.

### **5. Изотермы влагопоглощения**

Изотермы влагопоглощения собирали в анализаторе сорбции паров TA Instrument VTI-SA+ с применением приблизительно 10 мг образца. Образец высушивали при 60°C до достижения скорости потери 0,005% по массе/мин в течение 10 минут. Образец испытывали при 25 °С и 4 или 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85 и 95% относительной влажности. Равновесие для каждой ОБ достигали при достижении скорости 0,01% по массе/мин в течение 35 минут или максимума 600 минут.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма E 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d<sub>3</sub>)пиридазин-3-карбоксамид.

2. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся по меньшей мере одним из следующего:

(i) параметры элементарной ячейки по существу равны следующим:

$$a=10,41\pm 0,10 \text{ \AA}$$

$$b=12,65\pm 0,10 \text{ \AA}$$

$$c=15,70\pm 0,10 \text{ \AA}$$

$$\alpha=90,0^\circ$$

$$\beta=103,5\pm 1,0^\circ$$

$$\gamma=90,0^\circ$$

Пространственная группа: P2<sub>1</sub>/n

Молекул в одной элементарной ячейки (Z): 4,

где параметры элементарной ячейки формы E соединения (I) измерены при температуре приблизительно 100 K;

(ii) порошковая рентгеновская дифрактограмма, содержащая два или более значений 2θ в градусах (CuKα), выбранные из: 9,0±0,2, 11,3±0,2, 15,2±0,2 и 21,1±0,2, где XRD дифрактограмму измеряют при комнатной температуре;

(iii) наблюдаемая порошковая рентгеновская дифрактограмма, по существу как показано на фиг. 1, где PXRD дифрактограмму измеряют при комнатной температуре; или

(iv) эндотерма с пиковым максимумом в диапазоне от приблизительно 249°C до приблизительно 253 °C.

3. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (PXRD), содержащей три или более значения 2θ в градусах (CuKα), выбранные из: 9,0±0,2, 11,3±0,2, 15,2±0,2 и 21,1±0,2, где PXRD дифрактограмму кристаллической формы измеряют при комнатной температуре.

4. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения 2θ в градусах (CuKα) при 9,0±0,2, 11,3±0,2, 15,2±0,2 и 21,1±0,2, где PXRD дифрактограмму кристаллической формы измеряют при комнатной температуре.

5. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения 2θ в градусах (CuKα) при 9,0±0,2 и 11,3±0,2, измеренной при комнатной температуре; и (ii) эндотермой с пиковым максимумом в диапазоне от приблизительно 249°C до приблизительно 253 °C.

6. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения 2θ в градусах (CuKα) при 9,0±0,2, 11,3±0,2, 15,2±0,2 и 21,1±0,2, измеренной при комнатной температуре; и (ii) эндотермой с пиковым максимумом в диапазоне от приблизительно 249°C до приблизительно 253 °C.

7. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения  $2\theta$  в градусах ( $\text{CuK}\alpha$ ) при  $9,0\pm 0,2$  и  $11,3\pm 0,2$ , измеренной при комнатной температуре; и (ii) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу как показано на фиг. 2.

8. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения  $2\theta$  в градусах ( $\text{CuK}\alpha$ ) при  $9,0\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $15,2\pm 0,2$ , и  $21,1\pm 0,2$ , измеренной при комнатной температуре; и (ii) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу как показано на фиг. 2.

9. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся увеличением массы меньше чем приблизительно 0,1% при воздействии повышающейся относительной влажности от приблизительно 5% до приблизительно 95%.

10. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся графиком термогравиметрического анализа, содержащим потерю массы меньше чем приблизительно 0,1% при нагревании от приблизительно  $30\text{ }^\circ\text{C}$  до приблизительно  $150\text{ }^\circ\text{C}$ .

11. Кристаллическая форма по п. 1, где указанная форма E представляет собой по существу чистую форму.

12. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся наблюдаемой порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу как показано на фиг. 1.

13. Композиция, содержащая 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- $d_3$ )пиридазин-3-карбоксамид, где по меньшей мере 90% по массе указанного 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- $d_3$ )пиридазин-3-карбоксамид находится в кристаллической форме E.

14. Композиция по п. 13, где по меньшей мере 95% по массе указанного 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- $d_3$ )пиридазин-3-карбоксамид находится в кристаллической форме E.

15. Композиция, содержащая кристаллический 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- $d_3$ )пиридазин-3-карбоксамид, где по меньшей мере 95% по массе указанного кристаллического 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- $d_3$ )пиридазин-3-карбоксамид представляет собой кристаллическую форму E.

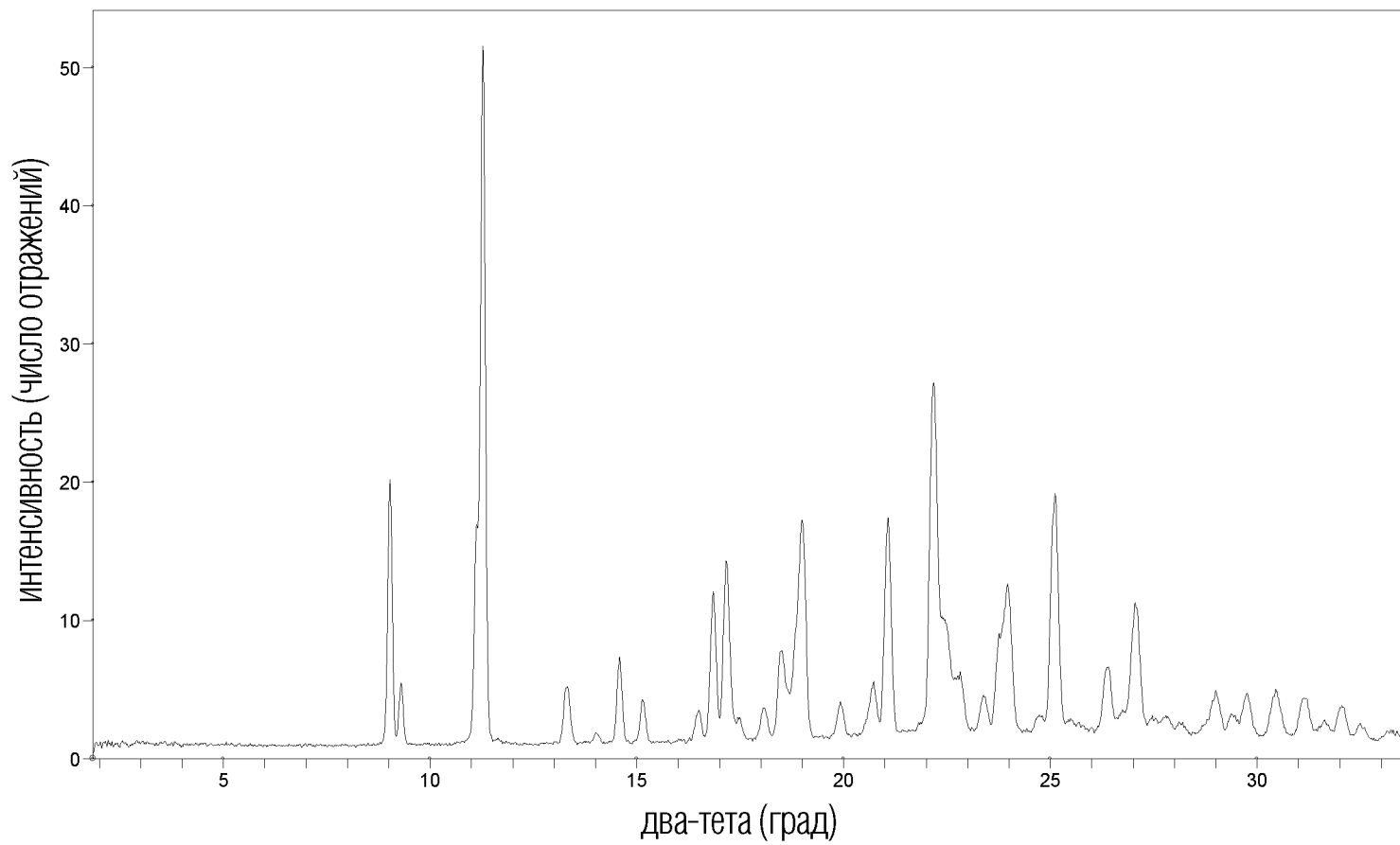
16. Композиция, содержащая 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- $d_3$ )пиридазин-3-карбоксамид, где указанный 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- $d_3$ )пиридазин-3-карбоксамид состоит по существу из кристаллической формы E.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму E 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триazol-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d<sub>3</sub>)пиридазин-3-карбоксамид и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, где указанная кристаллическая форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения  $2\theta$  в градусах ( $\text{CuK}\alpha$ ) при  $9,0\pm 0,2$  и  $11,3\pm 0,2$ , при измерении при комнатной температуре.

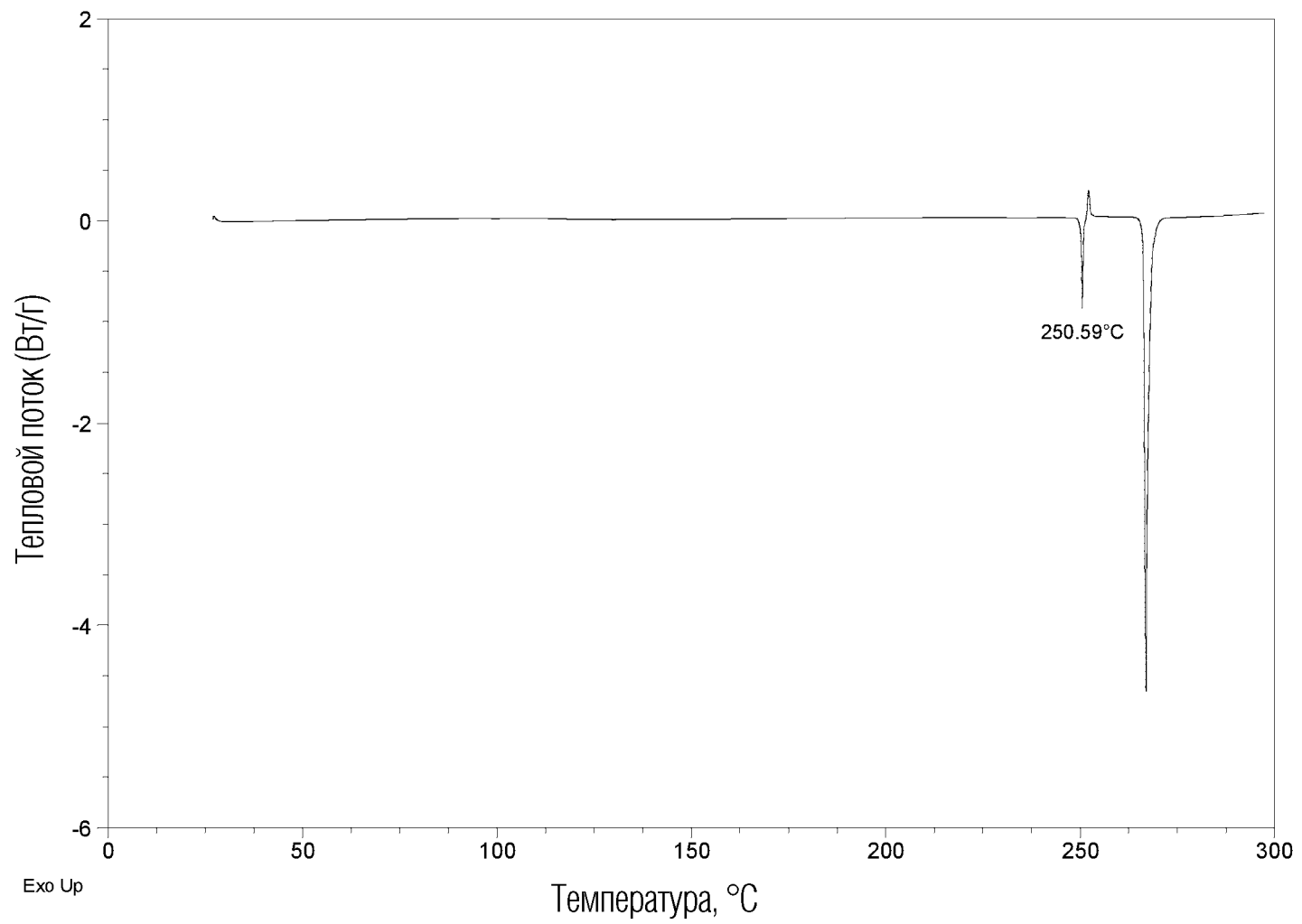
19. Применение кристаллической формы E по любому из пунктов 1—12 в способе получения аморфного соединения (I).

По доверенности



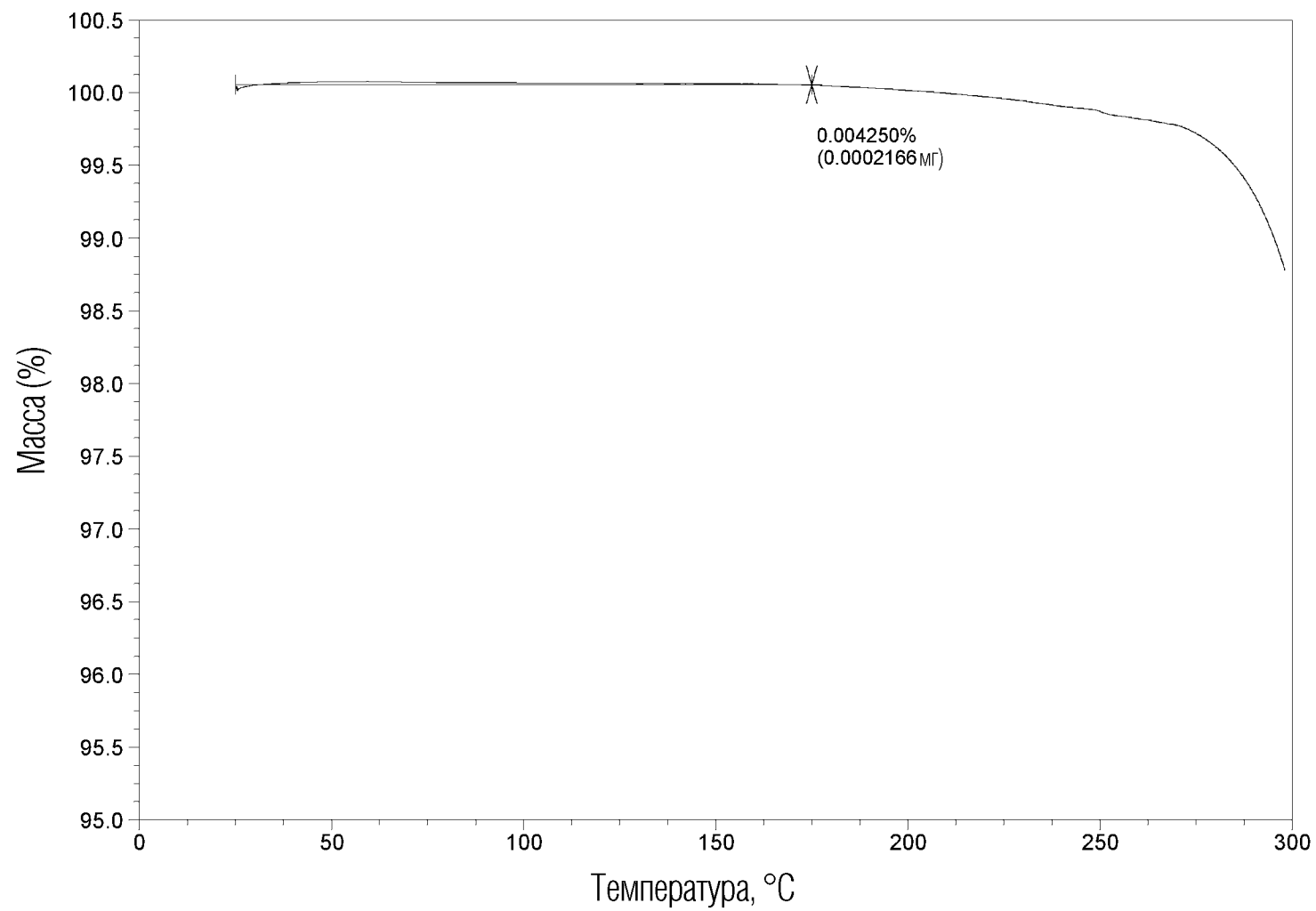
ФИГ. 1



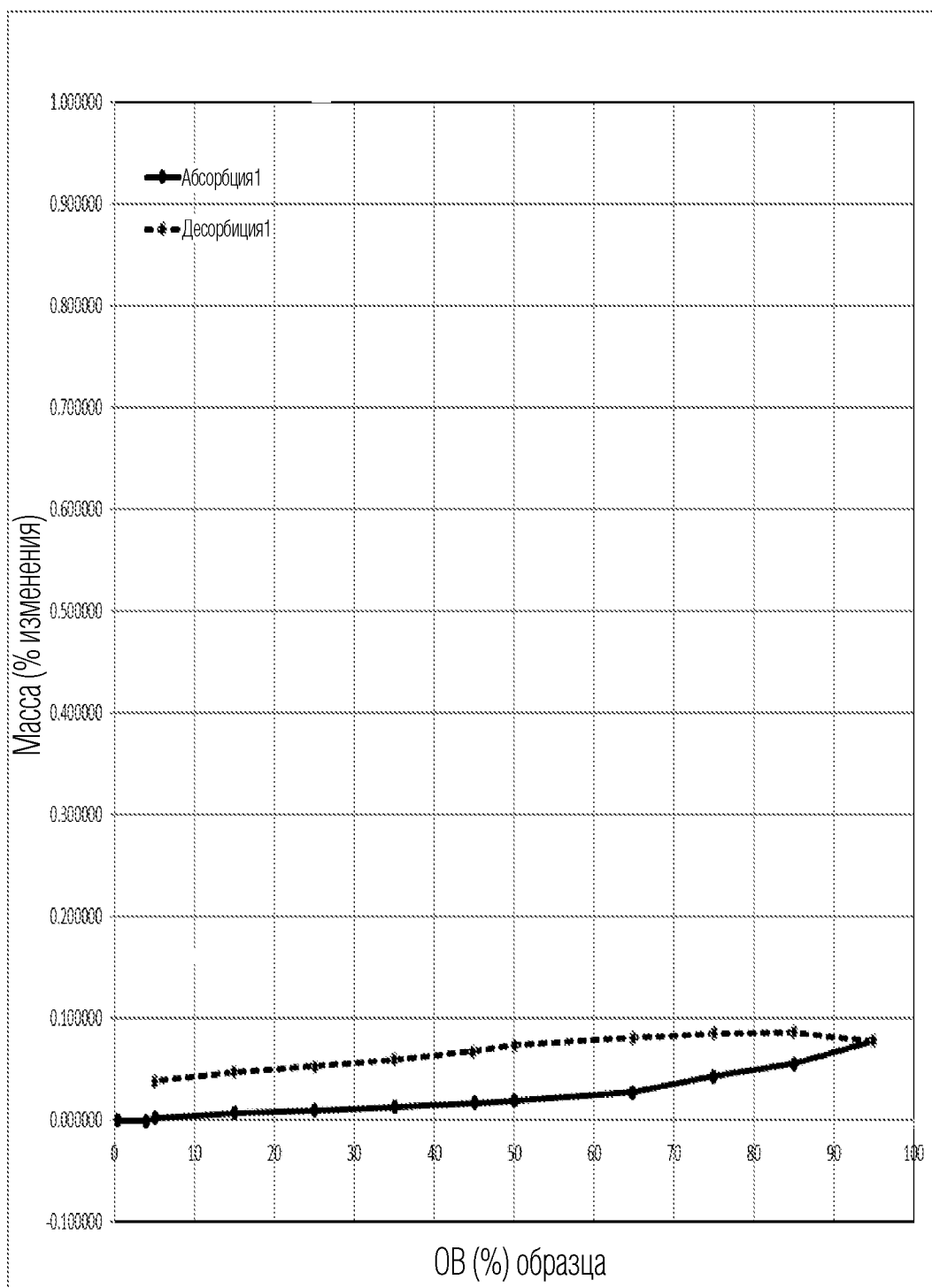


2/4

ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4