

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392618 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.17(22) Дата подачи заявки
2022.03.17

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ, И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110297078.4

(32) 2021.03.19

(33) CN

(86) PCT/CN2022/081514

(87) WO 2022/194252 2022.09.22

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ МЭЙЮЭ БАЙОТЕК
ДЕВЕЛОПМЕНТ КО., ЛТД. (CN)

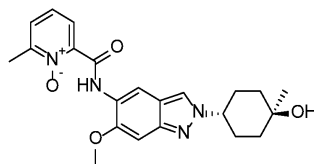
(72) Изобретатель:

Е Гочжун, Тянь Юн, Сунь Цзунго,
Луань Линьбо, Чэнь Юнкай, Ван
Чаодун (CN)

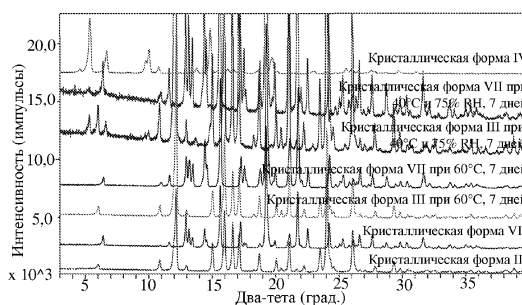
(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыты полиморфные формы соединения, и способ их получения, и их применение. Полученная с применением излучения Cu-K α порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической форма III соединения А, выраженная при углах 2 θ , имеет характеристические пики при 12,15 \pm 0,20°, 15,98 \pm 0,20°, 16,62 \pm 0,20°, 17,14 \pm 0,20°, 24,32 \pm 0,20° и 26,08 \pm 0,20°. Полученная с применением излучения Cu-K α порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической форма VII соединения А, выраженная при углах 2 θ , имеет характеристические пики при 12,94 \pm 0,20°, 14,41 \pm 0,20°, 15,64 \pm 0,20°, 17,25 \pm 0,20°, 21,75 \pm 0,20° и 24,23 \pm 0,20°. Полиморфные формы, полученные согласно настоящему изобретению, характеризуются хорошей стабильностью и могут стабильно храниться в условиях высокой температуры и низкой относительной влажности.



соединение А.



A1

202392618

202392618

A1

ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ, И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Согласно настоящей заявке заявляется право приоритета в соответствии с более ранней заявкой, поданной в Национальное ведомство по интеллектуальной собственности Китая 19 марта 2021 г., с номером патентной заявки 202110297078.4 и названием изобретения «ПОЛИМОРФ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ». Полный текст заявки включен в данную заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение принадлежит к области фармацевтических кристаллических форм и относится к полиморфу соединения, способу его получения и его применению и, в частности, к полиморфу 2-((2-(*транс*-4-гидрокси-*цис*-4-метилциклогексил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-ил)карбамоил)-6-метилпиридин-1-оксиду, способу получения полиморфа и его применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), представляет собой семейство серин/треониновых протеинкиназ, присутствующих в клетках, с четырьмя представителями: IRAK1, IRAK2, IRAK-M и IRAK4. Общим признаком этих четырех представителей является наличие типичного N-концевого «домена смерти», который опосредует взаимодействие между адапторным белком семейства MyD88 и центральным киназным доменом, где IRAK1 и IRAK4 характеризуются киназной активностью. IRAK4 представляет собой ключевой фактор, следующий за опосредованным Toll-подобным рецептором (TLR)/рецептором интерлейкина-1 (IL-1R) воспалительным сигнальным путем. Когда связывание лиганда с патоген-специфической молекулой (например, липополисахаридом, полипептидом и вирусной ДНК) распознается внеклеточной частью TLR, внутриклеточная часть рекрутирует MyD88 и другие факторы с образованием комплексов и иницированием аутофосфорилирования IRAK1, тем самым активируя нижеследующую

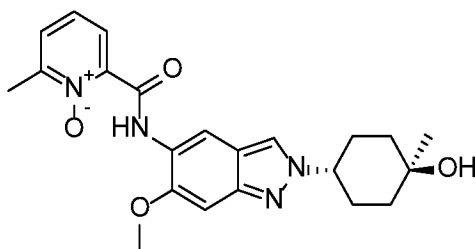
серин/треониновую киназу TAK1, активируя сигнальные пути NF-κB и MAPK, продуцируя провоспалительные цитокины, хемокины и деструктивные ферменты и, в конечном итоге, приводя к воспалительным ответам, которые опосредуют врожденный иммунитет. IL-1R вовлечен в защиту хозяина и гемопоез и служит в качестве перехода, соединяющего врожденный иммунитет и приобретенный иммунитет. (Flannery, et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2010, 80 (12):1981–1991).

[0004] Исследования показали, что чрезмерная активация IRAK4-зависимого сигнального пути TLR/IL-1R тесно связана с началом и прогрессированием ревматоидного артрита. В различных исследованиях также было подтверждено, что активация IRAK4 тесно связана с началом и прогрессированием заболеваний, таких как опухоли, подагра, системная красная волчанка, рассеянный склероз, метаболический синдром, атеросклероз, инфаркт миокарда, сепсис, воспалительное заболевание кишечника, астма и аллергия (Chaudhary D, et al., *J. Med. Chem.* 2015, 58 (1):96–110).

[0005] В настоящее время патентная заявка PCT/CN2020/117093 (приоритет в соответствии с CN201910906833.7), которая была подана заявителем, описывает новое соединение, которое может эффективно применяться для получения лекарственного препарата для лечения вышеуказанного опосредованного IRAK и/или ассоциированного с рецептором интерлейкина-1 заболевания и, в частности, применяться как лекарственный препарат для лечения и/или предупреждения вышеуказанного опосредованного IRAK и/или ассоциированного с рецептором интерлейкина-1 заболевания. Каким образом разрабатывать фармацевтические кристаллические формы таких соединений, подходящих для получения лекарственных средств, в частности, кристаллических форм, которые характеризуются улучшенной стабильностью, гигроскопичностью и/или эффективностью, и, таким образом, достигать хороших эффектов при получении и применении лекарственных препаратов, стало технической проблемой, которую следует немедленно решать.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В целях улучшения вышеуказанной проблемы в предшествующем уровне техники в настоящем изобретении предусмотрен полиморф 2-((2-(*транс*-4-гидрокси-*цис*-4-метилциклогексил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-ил)карбамоил)-6-метилпиридин-1-оксида, показанного как соединение А следующей формулы:



соединение А.

[0007] В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма I соединения А, где кристаллическая форма I характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $11,85 \pm 0,20^\circ$, $15,86 \pm 0,20^\circ$, $16,57 \pm 0,20^\circ$, $17,68 \pm 0,20^\circ$, $20,99 \pm 0,20^\circ$ и $23,99 \pm 0,20^\circ$.

[0008] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма I представляет собой безводную форму соединения А.

[0009] Предпочтительно кристаллическая форма I характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $6,02 \pm 0,20^\circ$, $11,85 \pm 0,20^\circ$, $15,86 \pm 0,20^\circ$, $16,26 \pm 0,20^\circ$, $16,57 \pm 0,20^\circ$, $17,68 \pm 0,20^\circ$, $20,99 \pm 0,20^\circ$ и $23,99 \pm 0,20^\circ$.

[0010] Предпочтительно кристаллическая форма I характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $6,02 \pm 0,20^\circ$, $11,85 \pm 0,20^\circ$, $15,86 \pm 0,20^\circ$, $16,26 \pm 0,20^\circ$, $16,57 \pm 0,20^\circ$, $17,40 \pm 0,20^\circ$, $17,68 \pm 0,20^\circ$, $18,33 \pm 0,20^\circ$, $20,99 \pm 0,20^\circ$, $23,99 \pm 0,20^\circ$ и $27,76 \pm 0,20^\circ$. Предпочтительно кристаллическая форма I характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ с диапазоном погрешности, составляющим $\pm 0,20^\circ$, как показано в таблице 1.

[0011] Таблица 1. Данные анализа XRPD для кристаллической формы I

| Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------------------------------|------------|---------------|---------------------------------|
| 1 | 4,541 | 0,5 | 25 | 24,929 | 5,2 |
| 2 | 6,02 | 11,9 | 26 | 25,175 | 4,3 |

| | | | | | |
|----|--------|------|----|--------|-----|
| 3 | 6,925 | 2,2 | 27 | 25,597 | 1,8 |
| 4 | 7,557 | 0,5 | 28 | 26,214 | 4,7 |
| 5 | 10,471 | 2,9 | 29 | 27,029 | 0,9 |
| 6 | 10,916 | 4,4 | 30 | 27,765 | 9,6 |
| 7 | 11,851 | 32,6 | 31 | 28,528 | 0,4 |
| 8 | 12,126 | 100 | 32 | 29,103 | 1 |
| 9 | 13,674 | 3 | 33 | 29,602 | 4,2 |
| 10 | 14,963 | 2,2 | 34 | 30,259 | 0,6 |
| 11 | 15,237 | 6,2 | 35 | 30,757 | 1,3 |
| 12 | 15,868 | 35,1 | 36 | 30,98 | 1,3 |
| 13 | 16,261 | 13,7 | 37 | 31,78 | 1 |
| 14 | 16,577 | 36,9 | 38 | 32,49 | 3,3 |
| 15 | 17,404 | 8 | 39 | 32,977 | 1,9 |
| 16 | 17,68 | 17,2 | 40 | 33,354 | 0,9 |
| 17 | 18,337 | 9,9 | 41 | 34,172 | 0,6 |
| 18 | 19,15 | 3,8 | 42 | 34,67 | 1 |
| 19 | 20,989 | 13,2 | 43 | 35,182 | 1,6 |
| 20 | 21,593 | 4,1 | 44 | 35,563 | 0,2 |
| 21 | 22,446 | 1,3 | 45 | 37,046 | 1 |
| 22 | 22,681 | 2,2 | 46 | 37,874 | 1,4 |
| 23 | 23,457 | 17,3 | 47 | 38,752 | 0,8 |
| 24 | 23,996 | 38,4 | | | |

[0012] Предпочтительно кристаллическая форма I характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 1.

[0013] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы I демонстрирует первый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 190,70°C.

[0014] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы I демонстрирует потерю веса, составляющую приблизительно 1,2% в интервале от 140°C до 200°C.

[0015] Предпочтительно кристаллическая форма I характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 3.

[0016] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма I представляет собой кристалл с неправильной морфологией. Предпочтительно кристаллическая форма I характеризуется размером частиц, составляющим 20 мкм или меньше. Предпочтительно кристаллическая форма I характеризуется изображением PLM по существу таким же, как показано на фиг. 2.

[0017] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма I характеризуется чистотой, составляющей 95% или больше, предпочтительно 99% или больше.

[0018] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма II соединения A, где кристаллическая форма I характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $13,49 \pm 0,20^\circ$, $17,51 \pm 0,20^\circ$, $17,72 \pm 0,20^\circ$, $20,97 \pm 0,20^\circ$, $23,67 \pm 0,20^\circ$ и $27,32 \pm 0,20^\circ$.

[0019] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма II представляет собой сольват соединения A с толуолом.

[0020] Предпочтительно кристаллическая форма II характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $13,49 \pm 0,20^\circ$, $14,03 \pm 0,20^\circ$, $17,16 \pm 0,20^\circ$, $17,51 \pm 0,20^\circ$, $17,72 \pm 0,20^\circ$, $20,97 \pm 0,20^\circ$, $23,67 \pm 0,20^\circ$ и $27,32 \pm 0,20^\circ$.

[0021] Предпочтительно кристаллическая форма II характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $13,49 \pm 0,20^\circ$, $14,03 \pm 0,20^\circ$, $17,16 \pm 0,20^\circ$, $17,51 \pm 0,20^\circ$, $17,72 \pm 0,20^\circ$, $19,58 \pm 0,20^\circ$, $19,76 \pm 0,20^\circ$, $20,36 \pm 0,20^\circ$, $20,97 \pm 0,20^\circ$, $23,67 \pm 0,20^\circ$ и $27,32 \pm 0,20^\circ$.

[0022] Предпочтительно кристаллическая форма II характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ с диапазоном погрешности, составляющим $\pm 0,20^\circ$, как показано в таблице 2.

[0023] Таблица 2. Данные анализа XRPD для кристаллической формы II

| Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------------------------------|------------|---------------|---------------------------------|
| 1 | 5,205 | 1,8 | 28 | 25,743 | 3,5 |
| 2 | 9,799 | 6 | 29 | 26,097 | 2 |
| 3 | 10,537 | 100 | 30 | 26,463 | 1 |
| 4 | 11,651 | 8,1 | 31 | 26,782 | 0,7 |
| 5 | 12,178 | 5,7 | 32 | 27,317 | 30,9 |
| 6 | 13,492 | 60,8 | 33 | 27,845 | 0,3 |
| 7 | 14,028 | 19 | 34 | 28,315 | 7,4 |
| 8 | 14,317 | 0,7 | 35 | 28,563 | 5,8 |
| 9 | 15,055 | 3,5 | 36 | 29,353 | 5,7 |
| 10 | 15,211 | 4,6 | 37 | 29,654 | 2,6 |
| 11 | 15,776 | 5,3 | 38 | 30,351 | 6,3 |
| 12 | 16,287 | 9,8 | 39 | 30,707 | 1,5 |
| 13 | 17,156 | 19,1 | 40 | 31,022 | 2 |
| 14 | 17,509 | 52,1 | 41 | 31,374 | 3,3 |
| 15 | 17,719 | 53 | 42 | 31,545 | 3,5 |
| 16 | 18,427 | 3,8 | 43 | 32,95 | 4,8 |
| 17 | 19,584 | 15,5 | 44 | 33,488 | 1,3 |
| 18 | 19,767 | 18,3 | 45 | 34,198 | 0,8 |
| 19 | 20,358 | 17,6 | 46 | 34,579 | 2,3 |
| 20 | 20,976 | 27,9 | 47 | 35,222 | 0,8 |

| | | | | | |
|----|--------|------|----|--------|-----|
| 21 | 21,933 | 2,1 | 48 | 35,63 | 2,3 |
| 22 | 22,278 | 1 | 49 | 36,469 | 1,6 |
| 23 | 22,853 | 3,6 | 50 | 36,705 | 2,8 |
| 24 | 23,065 | 1,3 | 51 | 37,376 | 2,9 |
| 25 | 23,667 | 68,6 | 52 | 37,929 | 0,8 |
| 26 | 24,533 | 3 | 53 | 38,567 | 1,1 |
| 27 | 25,354 | 0,2 | 54 | 39,015 | 0,6 |

[0024] Предпочтительно кристаллическая форма II характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 4.

[0025] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы II демонстрирует первый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 136,92°C, и второй эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 189,27°C.

[0026] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы II демонстрирует потерю веса, составляющую приблизительно 9,6% в интервале от 100°C до 160°C.

[0027] Предпочтительно кристаллическая форма II характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 7.

[0028] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма II представляет собой кристалл с неправильной морфологией. Предпочтительно кристаллическая форма II характеризуется размером частиц, составляющим менее 10 мкм. Предпочтительно кристаллическая форма II характеризуется изображением PLM по существу таким же, как показано на фиг. 5.

[0029] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма II характеризуется чистотой, составляющей 95% или больше, предпочтительно 99% или больше.

[0030] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая

форма III соединения А, где кристаллическая форма III характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $12,15 \pm 0,20^\circ$, $15,98 \pm 0,20^\circ$, $16,62 \pm 0,20^\circ$, $17,14 \pm 0,20^\circ$, $24,32 \pm 0,20^\circ$ и $26,08 \pm 0,20^\circ$.

[0031] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма III представляет собой безводную форму соединения А.

[0032] Предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $12,15 \pm 0,20^\circ$, $15,04 \pm 0,20^\circ$, $15,98 \pm 0,20^\circ$, $16,62 \pm 0,20^\circ$, $17,14 \pm 0,20^\circ$, $21,09 \pm 0,20^\circ$, $24,32 \pm 0,20^\circ$ и $26,08 \pm 0,20^\circ$.

[0033] Предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $12,15 \pm 0,20^\circ$, $15,04 \pm 0,20^\circ$, $15,98 \pm 0,20^\circ$, $16,62 \pm 0,20^\circ$, $17,14 \pm 0,20^\circ$, $18,74 \pm 0,20^\circ$, $21,09 \pm 0,20^\circ$, $23,51 \pm 0,20^\circ$, $24,32 \pm 0,20^\circ$ и $26,08 \pm 0,20^\circ$.

[0034] Предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ с диапазоном погрешности, составляющим $\pm 0,20^\circ$, как показано в таблице 3.

[0035] Таблица 3. Данные анализа XRPD для кристаллической формы III

| Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------------------------------|------------|---------------|---------------------------------|
| 1 | 6,021 | 5,2 | 22 | 26,083 | 37,3 |
| 2 | 10,879 | 8,2 | 23 | 26,688 | 1,3 |
| 3 | 12,152 | 77,4 | 24 | 27,106 | 1 |
| 4 | 12,978 | 3,6 | 25 | 27,83 | 5,8 |
| 5 | 15,04 | 20,5 | 26 | 28,262 | 0,2 |
| 6 | 15,986 | 47,8 | 27 | 29,314 | 9,1 |

| | | | | | |
|----|--------|------|----|--------|-----|
| 7 | 16,617 | 34,2 | 28 | 29,824 | 3,2 |
| 8 | 17,141 | 27 | 29 | 30,429 | 3,6 |
| 9 | 18,323 | 1,5 | 30 | 30,818 | 1,5 |
| 10 | 18,742 | 13,7 | 31 | 31,926 | 4,9 |
| 11 | 20,068 | 8,7 | 32 | 32,373 | 3,1 |
| 12 | 20,449 | 3,5 | 33 | 32,583 | 2,3 |
| 13 | 20,765 | 3,2 | 34 | 33,186 | 1,4 |
| 14 | 21,092 | 21,8 | 35 | 33,777 | 2,5 |
| 15 | 21,645 | 2,2 | 36 | 34,392 | 0,6 |
| 16 | 22,262 | 5,1 | 37 | 35,418 | 2,4 |
| 17 | 22,97 | 0,4 | 38 | 36,023 | 1,7 |
| 18 | 23,51 | 19,6 | 39 | 36,6 | 2 |
| 19 | 24,048 | 100 | 40 | 38,138 | 4 |
| 20 | 24,323 | 50,8 | 41 | 38,806 | 4,3 |
| 21 | 24,598 | 8,3 | 42 | 39,306 | 2 |

[0036] Предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 4.

[0037] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы III демонстрирует первый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 188,81°C.

[0038] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы III демонстрирует практически отсутствие потери веса при температуре ниже 180°C.

[0039] Предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 8.

[0040] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма III представляет собой кристалл с неправильной морфологией. Предпочтительно

кристаллическая форма III характеризуется размером частиц, составляющим менее 5 мкм. Предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется изображением PLM по существу таким же, как показано на фиг. 6.

[0041] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма III характеризуется чистотой, составляющей 95% или больше, предпочтительно 99% или больше.

[0042] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма IV соединения A, где кристаллическая форма IV характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $5,38 \pm 0,20^\circ$, $6,68 \pm 0,20^\circ$, $9,76 \pm 0,20^\circ$, $19,69 \pm 0,20^\circ$, $27,48 \pm 0,20^\circ$ и $29,65 \pm 0,20^\circ$.

[0043] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма IV представляет собой гидрат соединения A. Предпочтительно кристаллическая форма IV представляет собой моногидрат соединения A. Предпочтительно кристаллическая форма IV характеризуется содержанием воды, составляющим 4,2 вес. %.

[0044] Предпочтительно кристаллическая форма IV характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $5,38 \pm 0,20^\circ$, $6,68 \pm 0,20^\circ$, $9,76 \pm 0,20^\circ$, $19,69 \pm 0,20^\circ$, $20,13 \pm 0,20^\circ$, $25,53 \pm 0,20^\circ$, $27,48 \pm 0,20^\circ$, $27,81 \pm 0,20^\circ$ и $29,65 \pm 0,20^\circ$.

[0045] Предпочтительно кристаллическая форма IV характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ с диапазоном погрешности, составляющим $\pm 0,20^\circ$, как показано в таблице 4.

[0046] Таблица 4. Данные анализа XRPD для кристаллической формы IV

| Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------------------------------|------------|---------------|---------------------------------|
| 1 | 4,584 | 1,3 | 24 | 23,916 | 4,5 |

| | | | | | |
|----|--------|------|----|--------|------|
| 2 | 5,377 | 69,2 | 25 | 24,677 | 2,8 |
| 3 | 6,677 | 28,9 | 26 | 25,529 | 10,8 |
| 4 | 9,762 | 27,6 | 27 | 25,952 | 8,1 |
| 5 | 10,024 | 52 | 28 | 26,426 | 0,7 |
| 6 | 10,736 | 7,8 | 29 | 26,959 | 3 |
| 7 | 12,442 | 2,7 | 30 | 27,163 | 4,4 |
| 8 | 13,425 | 3,2 | 31 | 27,476 | 11,6 |
| 9 | 13,753 | 6,4 | 32 | 27,815 | 10,6 |
| 10 | 14,818 | 100 | 33 | 28,633 | 2 |
| 11 | 15,355 | 5,1 | 34 | 29,655 | 12,4 |
| 12 | 16,183 | 7,9 | 35 | 31,032 | 5,6 |
| 13 | 16,604 | 9,3 | 36 | 31,776 | 1,2 |
| 14 | 16,881 | 2,9 | 37 | 32,752 | 1,1 |
| 15 | 17,494 | 2,9 | 38 | 33,988 | 0,7 |
| 16 | 18,638 | 7,7 | 39 | 35,007 | 2,8 |
| 17 | 19,689 | 63,4 | 40 | 35,351 | 2 |
| 18 | 20,134 | 11 | 41 | 36,377 | 2,2 |
| 19 | 20,519 | 0,9 | 42 | 37,479 | 3 |
| 20 | 21,414 | 3 | 43 | 38,361 | 2,2 |
| 21 | 21,672 | 2,9 | 44 | 38,465 | 2,2 |
| 22 | 22,957 | 7,2 | 45 | 39,566 | 2,1 |
| 23 | 23,372 | 3,7 | | | |

[0047] Предпочтительно кристаллическая форма IV характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 11.

[0048] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы IV демонстрирует первый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 77,01°C, второй эндотермический пик при максимуме

температуры, повышенной до около $190,76^{\circ}\text{C}$, третий эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около $201,77^{\circ}\text{C}$, четвертый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около $215,93^{\circ}\text{C}$, и пятый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около $218,05^{\circ}\text{C}$. Кристаллическая форма IV может подвергаться полиморфному превращению во время нагревания.

[0049] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы IV демонстрирует потерю веса, составляющую приблизительно 16,9% в интервале от комнатной температуры до 150°C .

[0050] Предпочтительно кристаллическая форма IV характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 13.

[0051] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма IV представляет собой кристалл с неправильной морфологией. Предпочтительно кристаллическая форма IV характеризуется размером частиц, составляющим менее 10 мкм. Предпочтительно кристаллическая форма IV характеризуется изображением PLM по существу таким же, как показано на фиг. 12.

[0052] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма IV характеризуется чистотой, составляющей 95% или больше, предпочтительно 99% или больше.

[0053] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма V соединения A, где кристаллическая форма V характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $7,11 \pm 0,20^{\circ}$, $9,62 \pm 0,20^{\circ}$, $14,07 \pm 0,20^{\circ}$, $19,23 \pm 0,20^{\circ}$, $21,59 \pm 0,20^{\circ}$ и $25,65 \pm 0,20^{\circ}$.

[0054] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма V представляет собой сольват соединения A с ацетонитрилом.

[0055] Предпочтительно кристаллическая форма V характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения при значениях, угла 2θ , составляющих $7,11 \pm 0,20^{\circ}$, $9,62 \pm 0,20^{\circ}$, $11,23 \pm 0,20^{\circ}$,

14,07 ± 0,20°, 19,23 ± 0,20°, 21,59 ± 0,20°, 22,98 ± 0,20° и 25,65 ± 0,20°.

[0056] Предпочтительно кристаллическая форма V характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-Kα-излучения, при значениях угла 2θ, составляющих 7,11 ± 0,20°, 9,62 ± 0,20°, 11,23 ± 0,20°, 14,07 ± 0,20°, 19,23 ± 0,20°, 21,59 ± 0,20°, 22,05 ± 0,20°, 22,98 ± 0,20° и 25,65 ± 0,20°.

[0057] Предпочтительно кристаллическая форма V характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-Kα-излучения, при значениях угла 2θ с диапазоном погрешности, составляющим ± 0,20°, как показано в таблице 5.

[0058] Таблица 5. Данные анализа XRPD для кристаллической формы V

| Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|--------|---------------------------------|------------|--------|---------------------------------|
| 1 | 5,547 | 0,6 | 15 | 25,649 | 18,5 |
| 2 | 7,11 | 98 | 16 | 26,371 | 1,5 |
| 3 | 8,514 | 4,2 | 17 | 27,582 | 1,6 |
| 4 | 9,617 | 26,1 | 18 | 28,447 | 2,3 |
| 5 | 11,234 | 16,2 | 19 | 29,246 | 1,5 |
| 6 | 12,556 | 0,3 | 20 | 30,219 | 2,6 |
| 7 | 14,069 | 43,3 | 21 | 32,477 | 4,1 |
| 8 | 16,038 | 100 | 22 | 33,462 | 0,9 |
| 9 | 17,587 | 1,1 | 23 | 34,307 | 0,6 |
| 10 | 19,229 | 16,9 | 24 | 36,429 | 3,7 |
| 11 | 21,592 | 26 | 25 | 37,624 | 1,2 |
| 12 | 22,051 | 5,8 | 26 | 38,187 | 0,5 |
| 13 | 22,985 | 8,1 | 27 | 39,331 | 3,7 |
| 14 | 23,602 | 2,1 | 28 | 39,632 | 3,4 |

[0059] Предпочтительно кристаллическая форма V характеризуется порошковой

рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 14.

[0060] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы V демонстрирует первый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 135,05°C, второй эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 192,24°C, и третий эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 218,33°C. Кристаллическая форма V может подвергаться полиморфному превращению во время нагревания.

[0061] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы II демонстрирует потерю веса, составляющую приблизительно 6,4% в интервале от 70°C до 150°C.

[0062] Предпочтительно кристаллическая форма V характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 16.

[0063] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма V представляет собой кристалл с неправильной морфологией. Предпочтительно кристаллическая форма V характеризуется размером частиц, составляющим менее 10 мкм. Предпочтительно кристаллическая форма V характеризуется изображением PLM по существу таким же, как показано на фиг. 15.

[0064] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма V характеризуется чистотой, составляющей 95% или больше, предпочтительно 99% или больше.

[0065] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма IX соединения А, где кристаллическая форма IX характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $8,26 \pm 0,20^\circ$, $9,33 \pm 0,20^\circ$, $11,07 \pm 0,20^\circ$, $16,81 \pm 0,20^\circ$, $20,73 \pm 0,20^\circ$ и $21,01 \pm 0,20^\circ$.

[0066] Предпочтительно кристаллическая форма IX характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $8,26 \pm 0,20^\circ$, $9,33 \pm 0,20^\circ$, $11,07 \pm 0,20^\circ$, $16,81 \pm 0,20^\circ$, $20,73 \pm 0,20^\circ$, $21,01 \pm 0,20^\circ$, $23,27 \pm 0,20^\circ$ и $26,87 \pm 0,20^\circ$.

[0067] Предпочтительно кристаллическая форма IX характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $8,26 \pm 0,20^\circ$, $9,33 \pm 0,20^\circ$, $11,07 \pm 0,20^\circ$, $16,81 \pm 0,20^\circ$, $20,73 \pm 0,20^\circ$, $21,01 \pm 0,20^\circ$, $23,27 \pm 0,20^\circ$, $24,76 \pm 0,20^\circ$, $25,09 \pm 0,20^\circ$, $26,87 \pm 0,20^\circ$, $29,17 \pm 0,20^\circ$ и $29,42 \pm 0,20^\circ$.

[0068] Предпочтительно кристаллическая форма IX характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ с диапазоном погрешности, составляющим $\pm 0,20^\circ$, как показано в таблице 6.

[0069] Таблица 6. Данные анализа XRPD для кристаллической формы IX

| Номер пика | 2θ [$^\circ$] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [$^\circ$] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|------------------------|---------------------------------|------------|------------------------|---------------------------------|
| 1 | 5,482 | 1 | 19 | 23,641 | 11,6 |
| 2 | 8,265 | 43,8 | 20 | 24,757 | 12,5 |
| 3 | 9,329 | 35,9 | 21 | 25,086 | 12,2 |
| 4 | 10,524 | 9,6 | 22 | 25,769 | 0,2 |
| 5 | 11,075 | 14,4 | 23 | 26,097 | 7,5 |
| 6 | 12,953 | 100 | 24 | 26,871 | 12,8 |
| 7 | 14,686 | 3,5 | 25 | 27,419 | 0,3 |
| 8 | 16,814 | 95,7 | 26 | 27,75 | 1 |
| 9 | 17,666 | 5,7 | 27 | 28,183 | 3,2 |
| 10 | 18,296 | 1 | 28 | 29,169 | 10,6 |
| 11 | 18,795 | 8,7 | 29 | 29,417 | 10,7 |
| 12 | 19,423 | 1,2 | 30 | 30,784 | 1,1 |
| 13 | 19,834 | 1 | 31 | 31,532 | 0,3 |
| 14 | 20,726 | 16,7 | 32 | 33,448 | 2,5 |
| 15 | 21,015 | 24,7 | 33 | 33,711 | 4,5 |
| 16 | 22,051 | 2 | 34 | 35,81 | 1,3 |

| | | | | | |
|----|--------|------|----|--------|-----|
| 17 | 22,471 | 7,5 | 35 | 37,164 | 1 |
| 18 | 23,274 | 13,5 | 36 | 38,175 | 1,4 |

[0070] Предпочтительно кристаллическая форма IX характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 17.

[0071] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма IX представляет собой безводную форму соединения A.

[0072] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы IX демонстрирует первый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 192,04°C, второй эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 201,20°C, и третий эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 217,55°C. Кристаллическая форма IX может подвергаться полиморфному превращению во время нагревания.

[0073] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы IX демонстрирует практически отсутствие потери веса при температуре ниже 180°C.

[0074] Предпочтительно кристаллическая форма IX характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 19.

[0075] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма IX представляет собой кристалл с неправильной морфологией. Предпочтительно кристаллическая форма IX характеризуется размером частиц, составляющим менее 5 мкм. Предпочтительно кристаллическая форма IX характеризуется изображением PLM по существу таким же, как показано на фиг. 18.

[0076] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма IX характеризуется чистотой, составляющей 95% или больше, предпочтительно 99% или больше.

[0077] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма VI соединения A, где кристаллическая форма VI характеризуется пиками

рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $5,23 \pm 0,20^\circ$, $5,63 \pm 0,20^\circ$, $6,90 \pm 0,20^\circ$, $13,77 \pm 0,20^\circ$, $18,14 \pm 0,20^\circ$ и $25,85 \pm 0,20^\circ$. Предпочтительно кристаллическая форма VI характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $5,23 \pm 0,20^\circ$, $5,63 \pm 0,20^\circ$, $6,90 \pm 0,20^\circ$, $13,77 \pm 0,20^\circ$, $16,26 \pm 0,20^\circ$, $18,14 \pm 0,20^\circ$, $18,37 \pm 0,20^\circ$ и $25,85 \pm 0,20^\circ$.

[0078] Предпочтительно кристаллическая форма VI характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $5,23 \pm 0,20^\circ$, $5,63 \pm 0,20^\circ$, $6,90 \pm 0,20^\circ$, $8,08 \pm 0,20^\circ$, $13,77 \pm 0,20^\circ$, $15,78 \pm 0,20^\circ$, $16,26 \pm 0,20^\circ$, $18,14 \pm 0,20^\circ$, $18,37 \pm 0,20^\circ$, $20,87 \pm 0,20^\circ$, $25,40 \pm 0,20^\circ$ и $25,85 \pm 0,20^\circ$.

[0079] Предпочтительно кристаллическая форма VI характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ с диапазоном погрешности, составляющим $\pm 0,20^\circ$, как показано в таблице 7.

[0080] Таблица 7. Данные анализа XRPD для кристаллической формы VI

| Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------------------------------|------------|---------------|---------------------------------|
| 1 | 3,475 | 0,9 | 20 | 18,375 | 20,1 |
| 2 | 4,537 | 3,4 | 21 | 18,785 | 0,8 |
| 3 | 5,232 | 39,2 | 22 | 19,493 | 0,7 |
| 4 | 5,627 | 31,6 | 23 | 20,247 | 0,5 |
| 5 | 6,898 | 44,5 | 24 | 20,871 | 14,2 |
| 6 | 8,081 | 12,9 | 25 | 21,406 | 0,8 |
| 7 | 9,013 | 7,1 | 26 | 22,186 | 1,5 |
| 8 | 10,354 | 100 | 27 | 22,458 | 2,4 |
| 9 | 11,325 | 2,2 | 28 | 22,913 | 1,3 |

| | | | | | |
|----|--------|------|----|--------|------|
| 10 | 12,43 | 2,2 | 29 | 23,233 | 2 |
| 11 | 13,164 | 4,3 | 30 | 23,826 | 0,6 |
| 12 | 13,767 | 20,6 | 31 | 24,546 | 1,3 |
| 13 | 14,926 | 0,8 | 32 | 25,401 | 10,1 |
| 14 | 15,775 | 12,5 | 33 | 25,848 | 20,9 |
| 15 | 16,262 | 19,2 | 34 | 26,306 | 9,3 |
| 16 | 16,906 | 0,3 | 35 | 28,947 | 1,1 |
| 17 | 17,273 | 3 | 36 | 29,64 | 1,2 |
| 18 | 17,746 | 2,2 | 37 | 31,611 | 1 |
| 19 | 18,139 | 20,9 | | | |

[0081] Предпочтительно кристаллическая форма VI характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 20.

[0082] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма VI представляет собой сольват с метанолом/гидрат соединения А.

[0083] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы VI демонстрирует эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 201,31°C.

[0084] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы VI демонстрирует потерю веса, составляющую приблизительно 9,5% в интервале от комнатной температуры до 130°C.

[0085] Предпочтительно кристаллическая форма VI характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 22.

[0086] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма VI представляет собой кристалл с неправильной морфологией. Предпочтительно кристаллическая форма VI характеризуется размером частиц, составляющим менее 5 мкм. Предпочтительно кристаллическая форма VI характеризуется изображением

PLM по существу таким же, как показано на фиг. 21.

[0087] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма VI характеризуется чистотой, составляющей 95% или больше, предпочтительно 99% или больше.

[0088] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена кристаллическая форма VII соединения A, где кристаллическая форма VII характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $12,94 \pm 0,20^\circ$, $14,41 \pm 0,20^\circ$, $15,64 \pm 0,20^\circ$, $17,25 \pm 0,20^\circ$, $21,75 \pm 0,20^\circ$ и $24,23 \pm 0,20^\circ$.

[0089] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма VII представляет собой безводную форму соединения A.

[0090] Предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $12,94 \pm 0,20^\circ$, $13,18 \pm 0,20^\circ$, $14,41 \pm 0,20^\circ$, $15,64 \pm 0,20^\circ$, $17,25 \pm 0,20^\circ$, $21,75 \pm 0,20^\circ$, $22,54 \pm 0,20^\circ$ и $24,23 \pm 0,20^\circ$.

[0091] Предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $12,94 \pm 0,20^\circ$, $13,18 \pm 0,20^\circ$, $14,41 \pm 0,20^\circ$, $15,64 \pm 0,20^\circ$, $17,25 \pm 0,20^\circ$, $21,11 \pm 0,20^\circ$, $21,75 \pm 0,20^\circ$, $22,54 \pm 0,20^\circ$, $24,23 \pm 0,20^\circ$, $26,62 \pm 0,20^\circ$ и $31,64 \pm 0,20^\circ$.

[0092] Предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ с диапазоном погрешности, составляющим $\pm 0,20^\circ$, как показано в таблице 8.

[0093] Таблица 8. Данные анализа XRPD для кристаллической формы VII

| Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------------------------------|------------|---------------|---------------------------------|
| | | | | | |

| | | | | | |
|----|--------|------|----|--------|------|
| 1 | 6,413 | 8 | 25 | 25,82 | 1,7 |
| 2 | 10,957 | 1,1 | 26 | 26,135 | 6,1 |
| 3 | 11,625 | 3,1 | 27 | 26,385 | 3 |
| 4 | 12,939 | 25,9 | 28 | 26,621 | 10,5 |
| 5 | 13,176 | 12,7 | 29 | 27,328 | 0,2 |
| 6 | 13,451 | 5,9 | 30 | 27,618 | 9,2 |
| 7 | 14,409 | 16,3 | 31 | 28,436 | 2 |
| 8 | 14,567 | 9,9 | 32 | 28,724 | 4,6 |
| 9 | 15,644 | 41,4 | 33 | 29,431 | 1,4 |
| 10 | 17,246 | 18,2 | 34 | 29,825 | 5,9 |
| 11 | 17,522 | 6,2 | 35 | 30,35 | 4,9 |
| 12 | 17,655 | 4,4 | 36 | 30,624 | 0,8 |
| 13 | 18,783 | 1,4 | 37 | 31,637 | 11,1 |
| 14 | 19,255 | 100 | 38 | 32,123 | 2,6 |
| 15 | 19,732 | 3,4 | 39 | 32,856 | 1,5 |
| 16 | 19,94 | 5,1 | 40 | 33,763 | 3,9 |
| 17 | 21,106 | 10,3 | 41 | 34,092 | 1,4 |
| 18 | 21,75 | 41 | 42 | 34,973 | 4,4 |
| 19 | 22,001 | 3,4 | 43 | 35,367 | 2,8 |
| 20 | 22,539 | 12,6 | 44 | 35,841 | 2,9 |
| 21 | 24,231 | 18 | 45 | 37,7 | 1,2 |
| 22 | 24,704 | 0,7 | 46 | 38,242 | 1,6 |
| 23 | 25,058 | 3,6 | 47 | 39,185 | 2,1 |
| 24 | 25,308 | 7 | 48 | 39,307 | 2,1 |

[0094] Предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 23.

[0095] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы VII

характеризуется эндотермическим пиком при максимуме температуры, повышенной до около 201,07°C.

[0096] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы VII демонстрирует практически отсутствие потери веса при температуре ниже 200°C, например, практически отсутствие потери веса при температуре ниже 180°C.

[0097] Предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 25.

[0098] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма VII представляет собой кристалл с неправильной морфологией. Предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется размером частиц, составляющим менее 5 мкм. Предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется изображением PLM по существу таким же, как показано на фиг. 24.

[0099] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма VII характеризуется чистотой, составляющей 95% или больше, предпочтительно 99% или больше.

[0100] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения полиморфа соединения А.

[0101] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы I включает следующие стадии:

[0102] смешивания соединения А с первым спиртовым растворителем и эфирным растворителем, нагревания и перемешивания смеси до достижения полного растворения и выполнения высушивания, фильтрации и сушки с получением кристаллической формы I.

[0103] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения первый спиртовой растворитель может быть выбран из этанола и/или изопропанола, предпочтительно этанола.

[0104] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения эфирный

растворитель может быть выбран из метил-*трет*-бутилового эфира и/или *n*-гептана, предпочтительно метил-*трет*-бутилового эфира.

[0105] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения масс-объемное соотношение соединения А и первого спиртового растворителя и эфирного растворителя составляет 1 г: (10-20) мл: (3-8) мл, предпочтительно 1 г: (12-18) мл: (4-6) мл и в качестве примера 1 г: 15 мл: 5 мл.

[0106] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения смесь нагревают до температуры, составляющей 50-70°C, предпочтительно 55-65°C и в качестве примера 50°C.

[0107] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения смесь нагревают и перемешивают в течение периода времени, составляющего 1-5 ч, предпочтительно 2-4 ч и в качестве примера 3 ч.

[0108] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения смесь охлаждают до температуры, составляющей 0-10°C перед фильтрованием.

[0109] Согласно иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы I включает следующие стадии: добавления соединения А к смеси растворителей из этанола и метил-*трет*-бутилового эфира, нагревания и перемешивания смеси, выполнения фильтрации после охлаждения и выполнения высушивания *in vacuo* с получением кристаллической формы I, где

[0110] масс-объемное соотношение соединения А и этанола и метил-*трет*-бутилового эфира составляет 1 г: (10-20) мл: (3-8) мл.

[0111] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен другой способ получения кристаллической формы I, включающий следующие стадии: нагревания кристаллической формы IV с получением кристаллической формы I.

[0112] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму IV нагревают до такой температуры, что растворитель в ней можно полностью удалить. Предпочтительно растворитель в кристаллической форме IV представляет собой воду. Предпочтительно кристаллическую форму IV нагревают до 100°C.

[0113] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанной кристаллической формы II, включающий следующие стадии:

[0114] смешивания соединения А с ароматическим растворителем, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации с получением кристаллической формы II.

[0115] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения ароматический растворитель выбран из толуола.

[0116] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения масс-объемное соотношение соединения А и ароматического растворителя составляет 1 г: (10-20) мл, предпочтительно 1 г: (12-18) мл и в качестве примера 1 г: 15 мл.

[0117] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения комнатная температура относится к 15-30°C, предпочтительно 20-25°C.

[0118] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени, составляющего 1-5 ч, например, 3 ч.

[0119] Согласно иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы II включает следующие стадии:

[0120] смешивания соединения А с толуолом, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации с получением кристаллической формы II, где

[0121] масс-объемное соотношение соединения А и ароматического растворителя составляет 1 г: (10-20) мл.

[0122] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанной кристаллической формы III, включающий следующие стадии: нагревания кристаллической формы II с получением кристаллической формы III.

[0123] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму II нагревают до такой температуры, что ароматический растворитель в ней можно полностью удалить. Например, кристаллическую форму II нагревают до

температуры, составляющей 100-160°C.

[0124] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанной кристаллической формы IV, включающий следующие стадии:

[0125] смешивания соединения А со вторым спиртовым растворителем и водой, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации и высушивания с получением кристаллической формы IV.

[0126] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения второй спиртовой растворитель выбран из изопропанола.

[0127] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения масс-объемное соотношение соединения А и второго спиртового растворителя и воды составляет 1 г: (1-10) мл: (1-10) мл, предпочтительно 1 г: (3-8) мл: (3-8) мл и в качестве примера 1 г: 5 мл: 5 мл.

[0128] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения комнатная температура относится к 15-30°C, предпочтительно 20-25°C.

[0129] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени, составляющего 1-5 ч, например, 3 ч.

[0130] Согласно иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы IV включает следующие стадии:

[0131] смешивания соединения А с изопропанолом и водой, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации и высушивания *in vacuo* с получением кристаллической формы IV, где

[0132] масс-объемное соотношение соединения А и изопропанола и воды составляет 1 г: 5 мл: 5 мл.

[0133] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанной кристаллической формы V, включающий следующие стадии:

[0134] смешивания соединения А с нитрильным растворителем, перемешивания смеси

при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации и высушивания с получением кристаллической формы V.

[0135] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения нитрильный растворитель выбран из ацетонитрила.

[0136] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения масс-объемное соотношение соединения A и нитрильного растворителя составляет 1 г: (5-15) мл, предпочтительно 1 г: (8-12) мл и в качестве примера 1 г: 10 мл.

[0137] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения комнатная температура относится к 15-30°C, предпочтительно 20-25°C.

[0138] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени, составляющего 1-5 ч, например, 3 ч.

[0139] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы V включает следующие стадии:

[0140] смешивания соединения A с ацетонитрилом согласно масс-объемному соотношению, составляющему 1 г к (5-15) мл, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации и высушивания *in vacuo* с получением кристаллической формы V.

[0141] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанной кристаллической формы VI, включающий следующие стадии:

[0142] смешивания соединения A с третьим спиртовым растворителем, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации и высушивания с получением кристаллической формы VI.

[0143] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения третий спиртовой растворитель выбран из метанола.

[0144] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения масс-объемное соотношение соединения A и третьего спиртового растворителя составляет 1 г: (5-15) мл, предпочтительно 1 г: (8-12) мл и в качестве примера 1 г: 10 мл.

[0145] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения комнатная температура относится к 15-30°C, предпочтительно 20-25°C.

[0146] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени, составляющего 1-5 ч, например, 3 ч.

[0147] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы VI включает следующие стадии:

[0148] смешивания соединения А с метанолом согласно масс-объемному соотношению, составляющему 1 г: (5-15) мл, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации и высушивания *in vacuo* с получением кристаллической формы VI.

[0149] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанной кристаллической формы VII, включающий следующие стадии:

[0150] смешивания соединения А с первым органическим растворителем, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации и высушивания с получением кристаллической формы VII.

[0151] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения первый органический растворитель может быть выбран из одного, двух или более из бутанона, изопропилацетата, этанола и *n*-бутанола, предпочтительно бутанона.

[0152] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения масс-объемное соотношение соединения А и первого органического растворителя составляет 1 г: (5-15) мл, предпочтительно 1 г: (8-12) мл и в качестве примера 1 г: 10 мл.

[0153] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения комнатная температура относится к 15-30°C, предпочтительно 20-25°C.

[0154] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени, составляющего 1-5 ч, например, 3 ч.

[0155] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ получения

кристаллической формы VII включает следующие стадии:

[0156] смешивания соединения А с бутанолом согласно масс-объемному соотношению, составляющему 1 г: (5-15) мл, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации и высушивания *in vacuo* с получением кристаллической формы VII.

[0157] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен другой способ получения кристаллической формы VII, включающий следующие стадии: нагревания кристаллической формы VI с получением кристаллической формы VII.

[0158] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму VI нагревают до такой температуры, что растворитель в ней можно полностью удалить. Предпочтительно растворитель содержит третий спиртовой растворитель и воду. Например, кристаллическую форму VI нагревают до температуры, составляющей не менее 130°C.

[0159] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен другой способ получения вышеуказанной кристаллической формы VII, включающий следующие стадии:

[0160] смешивания соединения А с четвертым спиртовым растворителем, нагревания и перемешивания системы до достижения полного растворения и охлаждения системы; затем добавления сложного эфира органической кислоты в систему и концентрирования системы *in vacuo*, пока объемное соотношение четвертого спиртового растворителя и сложного эфира органической кислоты в системе не составит менее 5%, и дополнения системы изопропилацетатом, снова охлаждения и затем перемешивания системы и выполнения фильтрации и высушивания с получением кристаллической формы VII.

[0161] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения четвертый спиртовой растворитель может быть выбран из этанола и/или *n*-бутанола, предпочтительно этанола.

[0162] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения сложный эфир органической кислоты может быть выбран из изопропилацетата и/или этилацетата, предпочтительно изопропилацетата.

[0163] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения масс-объемное соотношение соединения А и четвертого спиртового растворителя составляет 1 г: (2-10) мл, предпочтительно 1 г: (3-8) мл и в качестве примера 1 г: 5 мл.

[0164] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения систему нагревают до температуры, составляющей 65-80°C, предпочтительно 70-75°C.

[0165] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения систему нагревают и перемешивают в течение периода времени, составляющего 0,5-3 ч, предпочтительно 1 ч.

[0166] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения систему охлаждают до температуры, составляющей 40-45°C.

[0167] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения перед концентрированием *in vacuo* сложный эфир органической кислоты добавляют в систему в таком количестве, что отношение объема сложного эфира органической кислоты к массе соединения А составляет (5-15) мл: 1 г, предпочтительно (7-12) мл: 1 г и в качестве примера 10 мл: 1 г. Предпочтительно сложный эфир органической кислоты добавляют порциями, например, по меньшей мере двумя порциями, в систему. Сложный эфир органической кислоты добавляют несколько раз для облегчения удаления четвертого спиртового растворителя.

[0168] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения отношение объема добавленного сложного эфира органической кислоты к массе соединения А составляет (5-15) мл: 1 г, предпочтительно (7-12) мл: 1 г и в качестве примера 8 мл: 1 г.

[0169] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения систему снова охлаждают до комнатной температуры. Предпочтительно комнатная температура относится к 20-25°C.

[0170] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения перемешивание после охлаждения выполняют в течение периода времени, составляющего 1-5 ч, например, 3 ч.

[0171] Согласно иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы VII включает следующие стадии:

[0172] смешивания соединения А с этанолом, нагревания системы до 70-75°C, перемешивания системы до достижения полного растворения и охлаждения системы до 40-45°C; затем добавления порциями изопрпилацетата в систему и концентрирования системы *in vacuo*, пока объемное соотношение этанола и изопрпилацетата в системе не составит менее 5%, и дополнения системы изопрпилацетатом, охлаждения системы снова до 20-25°C и затем перемешивания системы и выполнения фильтрации и высушивания *in vacuo* с получением кристаллической формы VII; где

[0173] масс-объемное соотношение соединения А и этанола составляет 1 г: (2-10) мл; отношение объема добавленного изопрпилацетата к массе соединения А составляет (5-15) мл: 1 г.

[0174] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен другой способ получения вышеуказанной кристаллической формы VII, включающий следующую стадию: смешивания и суспендирования смеси кристаллической формы I, кристаллической формы III, кристаллической формы VII и кристаллической формы IX со вторым органическим растворителем с получением кристаллической формы VII.

[0175] Предпочтительно массовое соотношение кристаллической формы I, кристаллической формы III, кристаллической формы VII и кристаллической формы IX составляет (0,9-1,1):(0,9-1,1):1:(0,9-1,1).

[0176] Предпочтительно второй органический растворитель может быть выбран из одного, двух или более из бутанона, этилацетата, изопрпилацетата, этанола и *n*-бутанола, предпочтительно бутанона или изопрпилацетата.

[0177] Предпочтительно масс-объемное соотношение смеси и второго органического растворителя составляет (15-30) мг: 0,5 мл, например, 20 мг: 0,5 мл, 20 мг: 0,4 мл или 20 мг: 1 мл.

[0178] Предпочтительно смесь суспендируют при температуре, составляющей 15-60°C, например, 20-50°C.

[0179] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ сохранения кристаллической формы III или VII, где кристаллическую форму III или VII помещают в условия с уровнем относительной влажности, составляющем менее чем 75% RH, например, 70% RH или менее.

[0180] Предпочтительно в способе сохранения кристаллической формы III или VII кристаллическую форму III или VII могут помещать в условия с температурой, находящейся в интервале от комнатной температуры до 60°C, например, 40-60°C.

[0181] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая одну, две или более из кристаллических форм I, II, III, IV, V, VI, VII и IX соединения А и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0182] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен состав, содержащий одну, две или более из кристаллических форм I, II, III, IV, V, VI, VII и IX соединения А и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0183] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение вышеуказанных кристаллических форм I, II, III, IV, V, VI, VII и/или IX соединения А или фармацевтической композиции в получении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения опосредованного IRAK заболевания или состояния.

[0184] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения опосредованное IRAK заболевание или состояние выбрано из опухолей, подагры, системной красной волчанки, рассеянного склероза, метаболического синдрома, атеросклероза, инфаркта миокарда, сепсиса, воспалительного заболевания кишечника, астмы, аллергии и т. п.

[0185] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение вышеуказанных кристаллических форм I, II, III, IV, V, VI, VII и/или IX соединения А или фармацевтической композиции в получении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания или состояния, ассоциированного с киназами, ассоциированными с рецептором интерлейкина-1.

[0186] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ предупреждения и/или лечения опосредованного IRAK заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества вышеуказанных кристаллических форм I, II, III, IV, V, VI, VII и/или IX соединения А, или фармацевтической композиции, или состава.

[0187] В некоторых вариантах осуществления IRAK представляет собой IRAK4-ассоциированную киназу.

[0188] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ предупреждения и/или лечения заболевания, ассоциированного с рецептором интерлейкина-1, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества вышеуказанных кристаллических форм I, II, III, IV, V, VI, VII и/или IX соединения А, или фармацевтической композиции, или состава.

[0189] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения заболевание или состояние, ассоциированное с киназой, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1, выбрано из опухолей, подагры, системной красной волчанки, рассеянного склероза, метаболического синдрома, атеросклероза, инфаркта миокарда, сепсиса, воспалительного заболевания кишечника, астмы, ревматоидного артрита, септицемии, аутоиммунного заболевания, аллергии и т. п.

[0190] Способы по настоящему изобретению могут включать введение одной, двух или более кристаллических форм соединения А по настоящему изобретению отдельно и введение одной, двух или более кристаллических форм соединения А по настоящему изобретению в комбинации с одним, двумя или более другими химиотерапевтическими средствами. Несколько лекарственных средств можно вводить одновременно или последовательно.

[0191] Благоприятные эффекты настоящего изобретения

[0192] 1) В настоящем изобретении предусмотрен полиморф соединения А и способ его получения, где способ получения полиморфа характеризуется простотой процесса, легкостью реализации, умеренными условиями реакции и высокими значениями выхода продукта. Кроме того, несколько процессов очистки не являются необходимыми, и процедура является безопасной и экологичной, способствуя промышленному производству полиморфов.

[0193] 2) Полиморф, полученный согласно настоящему изобретению, характеризуется хорошей стабильностью и может стабильно храниться при высокой температуре и низкой относительной влажности. Например, кристаллические формы III и VII являются физически и химически стабильными после выдерживания при 60°C (в герметично закрытом состоянии) в течение 7 суток и являются физически и химически стабильными после выдерживания при 40°C/75% RH (в открытом состоянии) в течение

7 суток; кристаллические формы III и VII являются физически стабильными (чистота, цвет, внешний вид и т. д.) при 70% RH или меньше.

[0194] Кроме того, кристаллические формы по настоящему изобретению характеризуются хорошей текучестью и просты в измельчении и применении для получения фармацевтической композиции. Наконец, полиморф, полученный согласно настоящему изобретению, характеризуется высокой чистотой и наличием незначительных количеств примесей.

[0195] Определения и описание

[0196] Хотя термины и фразы, применяемые в данном документе, имеют обычные значения, известные специалистам в данной области техники, они все еще проиллюстрированы и пояснены более подробно в данном документе. Значения терминов и фраз, упомянутых и описанных в настоящем изобретении, имеют преимущественную силу в случае любого несоответствия с теми, которые хорошо известны.

[0197] Полиморфы соединения А по настоящему изобретению включают несольватные (безводную форму) и сольватные кристаллические формы соединения А.

[0198] Характеристические пики на порошковой рентгеновской дифрактограммой полиморфов соединения А по настоящему изобретению выражены в виде углов 2θ , где « $\pm 0,20^\circ$ » является разрешенным диапазоном погрешности измерения.

[0199] Полиморфы соединения А по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими активными ингредиентами при условии, что они не дают других неблагоприятных эффектов, таких как аллергия.

[0200] Как применяется в настоящем изобретении термин «композиция» предназначен охватывать продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который получен, прямо или косвенно, из комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

[0201] Полиморфы соединения А по настоящему изобретению можно получать в виде подходящих фармацевтических композиций с применением фармацевтических носителей, известных специалистам в данной области техники. Фармацевтические

композиции можно специально составлять в твердой или жидкой форме для перорального введения, для парентеральной инъекции или для ректального введения. Фармацевтические композиции могут быть составлены в виде ряда лекарственных форм для простоты введения, например, составов для перорального применения (например, таблеток, капсул, растворов или суспензий), инъекционных составов (например, инъекционных растворов или суспензий или инъекционных сухих порошков, которые можно применять незамедлительно после добавления фармацевтической среды-носителя перед инъекцией).

[0202] Как применяется в данном документе термин «терапевтически и/или профилактически эффективное количество» относится к количеству лекарственного средства или фармацевтического состава, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в ткани, системе, животном или человеке, которой добивается исследователь, ветеринар, лечащий врач или другие люди.

[0203] При применении для вышеуказанных терапевтических и/или профилактических целей общее суточное количество полиморфов соединения А и фармацевтических композиций по настоящему изобретению будет определяться лечащим врачом в пределах обоснованного врачебного решения. Для любого конкретного пациента конкретный терапевтически эффективный уровень дозы будет зависеть от ряда факторов, включая нарушение, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения, активность конкретного используемого соединения, конкретную используемую композицию, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания пациента, время введения, путь введения и скорость выведения конкретного используемого соединения, длительность лечения, лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Например, в данной области техники известно начало дозирования соединения на уровне ниже, который требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и затем постепенное повышение дозы, пока не будет достигнут желаемый терапевтический эффект.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0204] На фиг. 1 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы I.

- [0205] На фиг. 2 показано изображение PLM кристаллической формы I (масштаб: 20 мкм).
- [0206] На фиг. 3 показана термограмма DSC-TGA кристаллической формы I.
- [0207] На фиг. 4 показана дифрактограмма XRPD кристаллических форм II и III.
- [0208] На фиг. 5 показано изображение PLM кристаллической формы II (масштаб: 10 мкм).
- [0209] На фиг. 6 показано изображение PLM кристаллической формы III (масштаб: 2,5 мкм).
- [0210] На фиг. 7 показана термограмма DSC-TGA кристаллической формы II.
- [0211] На фиг. 8 показана термограмма DSC-TGA кристаллической формы III.
- [0212] На фиг. 9 показана дифрактограмма DVS кристаллической формы III.
- [0213] На фиг. 10 показаны дифрактограммы XRPD кристаллической формы III для сравнения до и после тестов DVS.
- [0214] На фиг. 11 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы IV.
- [0215] На фиг. 12 показано изображение PLM кристаллической формы IV (масштаб: 10 мкм).
- [0216] На фиг. 13 показана термограмма DSC-TGA кристаллической формы IV.
- [0217] На фиг. 14 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы V.
- [0218] На фиг. 15 показано изображение PLM кристаллической формы V (масштаб: 10 мкм).
- [0219] На фиг. 16 показана термограмма DSC-TGA кристаллической формы V.
- [0220] На фиг. 17 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы IX.
- [0221] На фиг. 18 показано изображение PLM кристаллической формы IX (масштаб: 5 мкм).

- [0222] На фиг. 19 показана термограмма DSC-TGA кристаллической формы IX.
- [0223] На фиг. 20 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы VI.
- [0224] На фиг. 21 показано изображение PLM кристаллической формы VI (масштаб: 2,5 мкм).
- [0225] На фиг. 22 показана термограмма DSC-TGA кристаллической формы VI.
- [0226] На фиг. 23 показана дифрактограмма XRPD кристаллической формы VII.
- [0227] На фиг. 24 показано изображение PLM кристаллической формы VII (масштаб: 5 мкм).
- [0228] На фиг. 25 показана термограмма DSC-TGA кристаллической формы VII.
- [0229] На фиг. 26 показана дифрактограмма DVS кристаллической формы VII.
- [0230] На фиг. 27 показаны дифрактограммы XRPD кристаллической формы VII для сравнения до и после тестов DVS.
- [0231] На фиг. 28 показано совмещение дифрактограмм XRPD образцов для изучения стабильности.
- [0232] На фиг. 29 показано совмещение дифрактограмм XRPD образца кристаллической формы III в тестах для изучения влияния влажности.
- [0233] На фиг. 30 показано совмещение дифрактограмм XRPD образца кристаллической формы VII в тестах для изучения влияния влажности.
- [0234] На фиг. 31 показана динамическая кривая DVS в тестах для изучения влияния влажности.
- [0235] На фиг. 32 показано совмещение дифрактограмм XRPD высушенного образца кристаллической формы III в тестах на влажность.
- [0236] На фиг. 33 показано совмещение дифрактограмм XRPD высушенного образца кристаллической формы VII в тестах на влажность.
- [0237] На фиг. 34 показаны результаты испытаний «Растворение».

[0238] На фиг. 35 показано совмещение дифрактограмм XRPD образцов после проведения испытаний «Растворение».

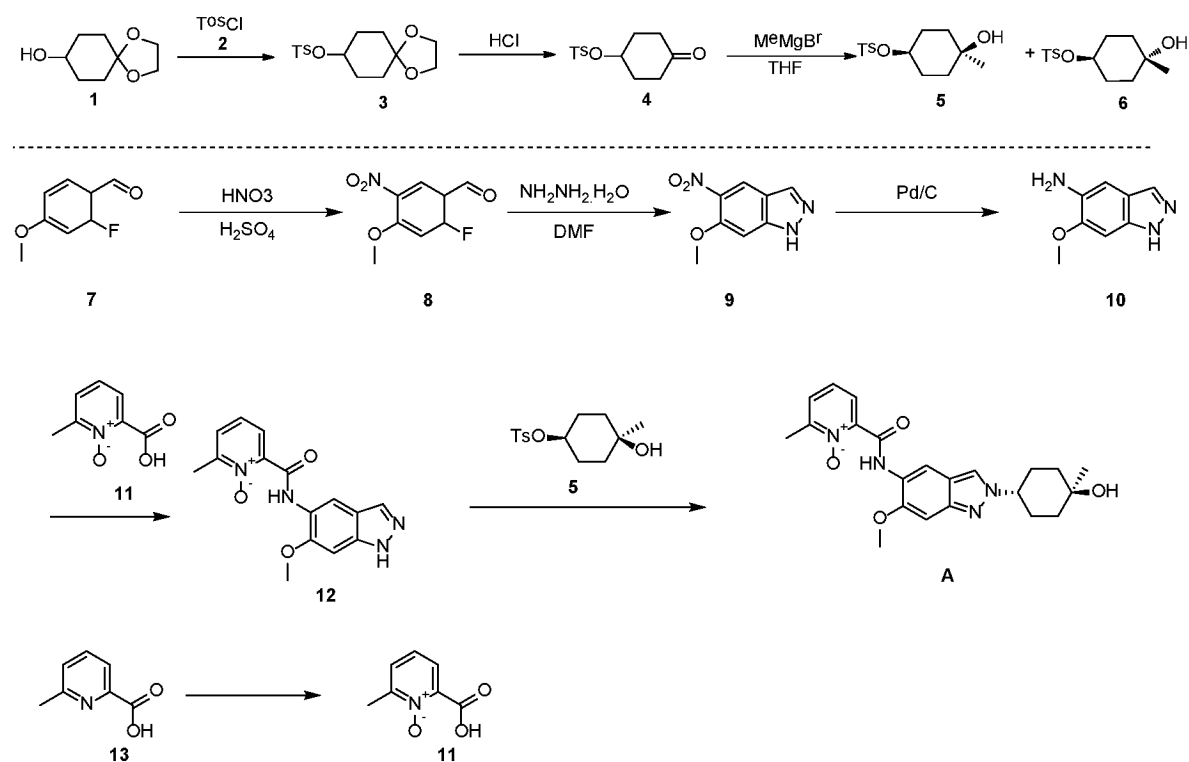
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0239] Техническая схема настоящего изобретения будет дополнительно подробно проиллюстрирована со ссылкой на следующие определенные примеры. Следует понимать, что следующие примеры являются только типичной иллюстрацией и пояснением настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем защиты настоящего изобретения. Все методики, реализованные на основе вышеупомянутого содержания настоящего изобретения, охвачены объемом защиты настоящего изобретения.

[0240] Если не указано иное, все исходные материалы и реагенты, применяемые в следующих примерах, являются коммерчески доступными продуктами или могут быть получены известными способами.

[0241] Синтез соединения А

[0242] Схема реакции:



[0243] (1) Синтез соединения 3

[0244] DMAP (42,5 г), соединение **2** (63,4 г) и триэтиламин (63,9 г) добавляли последовательно в раствор соединения **1** (50 г) в дихлорметане (500 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. В реакционную смесь добавляли дихлорметан (200 мл) и полученную смесь промывали водой (300 мл × 2) и 1 М соляной кислотой (300 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества (соединение **3**, 98 г, выход 99%).

[0245] (2) Синтез соединения **4**

[0246] 1 М соляную кислоту (300 мл) добавляли в раствор соединения **3** (50 г) в тетрагидрофуране (300 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, регулировали значение pH до 9 с помощью 1 М раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали с петролейным эфиром (150 мл) с получением белого твердого вещества (соединение **4**, 39 г, выход 91%).

[0247] (3) Синтез соединений **5** и **6**

[0248] Раствор соединения **4** (34,5 г) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли по каплям в раствор метилмагнийбромида (85,8 мл) в тетрагидрофуране (500 мл) при -40°C. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 4 ч, затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Экстракты промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения **5** в форме бесцветного масла (4,3 г, выход 10%), соединения **6** в форме бесцветного масла (7,0 г, выход 17%) и смеси (12 г).

[0249] Соединение **5**

[0250] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,52-4,41 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 4H), 1,46-1,35 (m, 2H),

1,19 (s, 3H).

[0251] Соединение 6

[0252] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,79 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,74-4,64 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,23 (s, 3H).

[0253] (4) Синтез соединения 8

[0254] Смесь азотной кислоты (1,6 мл, 70%) и концентрированной серной кислоты (1,6 мл, 98%) добавляли по каплям в раствор соединения 7 (2,0 г) в концентрированной серной кислоте (12 мл, 98%) при -15°C . После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при -15°C в течение 2 ч и затем медленно выливали в ледяную воду. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали водой, собирали и высушивали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества (соединение 8, 2,5 г, выход 97%).

[0255] (5) Синтез соединения 9

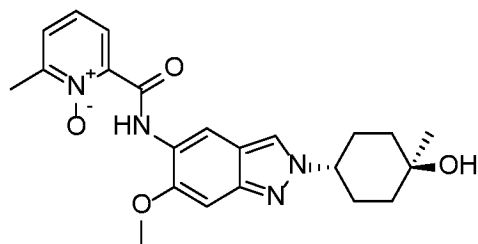
[0256] Гидрат гидразина (2,4 мл, 98%) добавляли в раствор соединения 8 (2,0 г) в DMF (20 мл) при комнатной температуре. После завершения добавления реакцию смесь нагревали до 120°C , перемешивали в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали в ледяную воду. Полученную смесь перемешивали и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали водой, собирали и высушивали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества (соединение 9, 1,3 г, выход 67%).

[0257] (6) Синтез соединения 10

[0258] Соединение 9 (12,4 г) и палладий на угле (7 г, 10%) добавляли последовательно в этилацетат (400 мл) при 15°C . После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 15°C в атмосфере водорода в течение 18 ч. Палладий на угле в реакционной смеси отфильтровывали, и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением белого твердого вещества (соединение 10, 10,4 г, выход 99%).

[0259] (7) Синтез соединения 12

[0260] EDCI.HCl (2,6 г) добавляли в раствор соединения **10** (1,5 г) и соединения **11** (1,4 г) в пиридине (15 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и остаток суспендировали с помощью смеси MeOH/H₂O= 20 мл/20 мл с получением желтого твердого вещества (соединение 12, 1,3 г, выход 48%).

[0261] (8) Синтез соединения А

[0262] Карбонат цезия (985 мг) добавляли в раствор соединения **12** (300 мг) и соединения **5** (344 мг) в DMF (5 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляли в воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (CH₃CN:H₂O (0,1% NH₄HCO₃) = 15-45%, УФ: 214 нм, скорость потока: 15 мл/мин) с получением желтого твердого вещества (соединение А, 70 мг, выход 17%).

[0263] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 14,16 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,22 (s, 3H). LCMS: R_t = 3,646 мин, [M+H]⁺ = 411,1.

[0264] (9) Синтез соединения 11

[0265] *m*-CPBA (25 г) добавляли в раствор соединения **13** (10 г) в DCM (200 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат гасили насыщенным раствором, полученным из сульфата натрия (15,6 г). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и экстрагировали. Значение pH водной фазы доводили до < 7 разбавленной соляной кислотой и DCM

(50 мл × 3) добавляли для экстракции. Органические фазы объединяли и концентрировали, и остаток суспендировали с EA (300 мл) с получением белого твердого вещества (соединение 11, 10,1 г, выход 90%).

[0266] В следующих примерах тесты XRPD проводили с применением детектора PIXcel^{1D} в следующих условиях: PANalytical EMPYREAN.

[0267] Тесты DVS проводили с применением прибора для динамической сорбции паров (Vsorp-Enhanced, proUmid) в следующих условиях: внесение достаточного количества образца в прибор Vsorp-Enhanced для имитации динамической сорбции паров, регистрация изменений веса при 25°C с различными равновесными уровнями влажности, и подвергание тестируемого образца после DVS тесту XRPD.

[0268] Пример 1

[0269] Получение кристаллической формы I.

[0270] Соединение A (1 г) добавляли в этанол/метил-*трет*-бутиловый эфир (15 мл/5 мл). Смесь нагревали до 60°C, перемешивали в течение 3 ч, охлаждали до 0-10°C и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали *in vacuo* с получением кристаллической формы I (0,85 г) с чистотой, составляющей 99% или больше.

[0271] Определяли характеристики кристаллической формы I посредством XRPD, PLM, DSC и TGA. Кристаллическая форма I представляет собой безводную форму. Местоположения и значения интенсивности характеристических пиков XRPD показаны в таблице 1, и дифрактограмма XRPD показана на фиг. 1. На изображении PLM показано, что образец представляет собой кристалл с неправильной морфологией и размером, составляющим 20 мкм или меньше (фиг. 2). Тест TGA образца показывает потерю веса, составляющую 1,2%, при от 140°C до 200°C (фиг. 3), что соответствует 0,9% этанола и 0,3% метил-*трет*-бутилового эфира, остающихся в образце, согласно тесту с использованием ядерного магнитного резонанса. Тест DSC образца демонстрирует только один эндотермический пик с начальной температурой, составляющей 191°C (фиг. 3).

[0272] На дифрактограмме XRPD кристаллической формы I, выраженной относительно углов 2 θ , значения 2 θ показаны в таблице 1.

[0273] Таблица 1. Характеристические пики XRD кристаллической формы I

| Номер пика | 2 θ [°] | d[Å] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2 θ [°] | d[Å] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|----------------|---------|---------------------------------|------------|----------------|--------|---------------------------------|
| 1 | 4,541 | 19,4422 | 0,5 | 25 | 24,929 | 3,5689 | 5,2 |
| 2 | 6,02 | 14,6683 | 11,9 | 26 | 25,175 | 3,5345 | 4,3 |
| 3 | 6,925 | 12,754 | 2,2 | 27 | 25,597 | 3,4772 | 1,8 |
| 4 | 7,557 | 11,6885 | 0,5 | 28 | 26,214 | 3,3967 | 4,7 |
| 5 | 10,471 | 8,4413 | 2,9 | 29 | 27,029 | 3,2962 | 0,9 |
| 6 | 10,916 | 8,098 | 4,4 | 30 | 27,765 | 3,2105 | 9,6 |
| 7 | 11,851 | 7,4616 | 32,6 | 31 | 28,528 | 3,1262 | 0,4 |
| 8 | 12,126 | 7,2928 | 100 | 32 | 29,103 | 3,0658 | 1 |
| 9 | 13,674 | 6,4703 | 3 | 33 | 29,602 | 3,0152 | 4,2 |
| 10 | 14,963 | 5,9157 | 2,2 | 34 | 30,259 | 2,9513 | 0,6 |
| 11 | 15,237 | 5,8102 | 6,2 | 35 | 30,757 | 2,9046 | 1,3 |
| 12 | 15,868 | 5,5803 | 35,1 | 36 | 30,98 | 2,8842 | 1,3 |
| 13 | 16,261 | 5,4463 | 13,7 | 37 | 31,78 | 2,8133 | 1 |
| 14 | 16,577 | 5,3434 | 36,9 | 38 | 32,49 | 2,7535 | 3,3 |
| 15 | 17,404 | 5,0913 | 8 | 39 | 32,977 | 2,7139 | 1,9 |
| 16 | 17,68 | 5,0124 | 17,2 | 40 | 33,354 | 2,6841 | 0,9 |
| 17 | 18,337 | 4,8344 | 9,9 | 41 | 34,172 | 2,6217 | 0,6 |
| 18 | 19,15 | 4,6308 | 3,8 | 42 | 34,67 | 2,5852 | 1 |
| 19 | 20,989 | 4,229 | 13,2 | 43 | 35,182 | 2,5488 | 1,6 |
| 20 | 21,593 | 4,1121 | 4,1 | 44 | 35,563 | 2,5223 | 0,2 |
| 21 | 22,446 | 3,9577 | 1,3 | 45 | 37,046 | 2,4247 | 1 |
| 22 | 22,681 | 3,9172 | 2,2 | 46 | 37,874 | 2,3735 | 1,4 |
| 23 | 23,457 | 3,7894 | 17,3 | 47 | 38,752 | 2,3217 | 0,8 |
| 24 | 23,996 | 3,7055 | 38,4 | | | | |

[0274] Пример 2

[0275] Получение кристаллических форм II и III.

[0276] Соединение А (1 г) добавляли в толуол (15 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 3 ч и фильтровали. Осадок на фильтре представлял собой кристаллическую форму II с чистотой, составляющей 99% или больше.

[0277] Полученную кристаллическую форму II высушивали *in vacuo* при 50-60°C с получением кристаллической формы III (0,90 г) с чистотой, составляющей 99% или больше.

[0278] Кристаллическую форму II характеризовали посредством XRPD, PLM, DSC и TGA. Местоположения и значения интенсивности характеристических пиков XRPD показаны в таблице 2, и дифрактограмма XRPD показана на фиг. 4. На изображении PLM (фиг. 5) показано, что образец представляет собой кристалл с неправильной морфологией, размером частиц, составляющим < 10 мкм, и высокой степенью кристалличности. Тест TGA образца показывает потерю веса, составляющую 9,6%, при от 100°C до 160°C (фиг. 7), что соответствует 9,5% толуола, оставшегося в образце, согласно тесту с использованием ядерного магнитного резонанса. Таким образом, кристаллическая форма II представляет собой сольват с толуолом. На термограмме DSC кристаллической формы II показаны первый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 136,92°C, и второй эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 189,27°C. После удаления растворителя кристаллическая форма II превращалась в кристаллическую форму III.

[0279] Определяли характеристики кристаллической формы III посредством XRPD, PLM, DSC, TGA и DVS. Местоположения и значения интенсивности характеристических пиков XRPD показаны в таблице 3, и дифрактограмма XRPD показана на фиг. 4. На изображении PLM (фиг. 6) показано, что образец представляет собой кристалл с неправильной морфологией и размером частиц, составляющим < 5 мкм. Кристалличность является высокой. Тест TGA образца практически не показывает потери веса при температуре ниже 180°C (фиг. 8). На термограмме DSC показана начальная температура плавления образца, составляющая приблизительно 187°C (фиг. 8). Результаты DVS (фиг. 9) показывают незначительную гигроскопичность только при 0,22% в диапазоне 0–80% RH. Однако кристаллическая форма III

превращалась в смесь кристаллов кристаллических форм III и IV после теста DVS (фиг. 10).

[0280] На дифрактограммах XRPD кристаллических форм II и III, выраженных относительно углов 2θ , значения 2θ для обеих показаны в таблицах 2 и 3 соответственно.

[0281] Таблица 2. Характеристические пики XRD кристаллической формы II

| Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------|---------------------------------|------------|---------------|---------|---------------------------------|
| 1 | 5,205 | 16,9637 | 1,8 | 28 | 25,743 | 3,4578 | 3,5 |
| 2 | 9,799 | 9,0185 | 6 | 29 | 26,097 | 3,4117 | 2 |
| 3 | 10,537 | 8,3888 | 100 | 30 | 26,463 | 3,3653 | 1 |
| 4 | 11,651 | 7,5888 | 8,1 | 31 | 26,782 | 3,326 | 0,7 |
| 5 | 12,178 | 7,2619 | 5,7 | 32 | 27,317 | 3,262 | 30,9 |
| 6 | 13,492 | 6,5575 | 60,8 | 33 | 27,845 | 3,2014 | 0,3 |
| 7 | 14,028 | 6,3079 | 19 | 34 | 28,315 | 3,1493 | 7,4 |
| 8 | 14,317 | 6,1813 | 0,7 | 35 | 28,563 | 3,1226 | 5,8 |
| 9 | 15,055 | 5,8799 | 3,5 | 36 | 29,353 | 3,0403 | 5,7 |
| 10 | 15,211 | 5,8201 | 4,6 | 37 | 29,654 | 3,0101 | 2,6 |
| 11 | 15,776 | 5,6127 | 5,3 | 38 | 30,351 | 2,9426 | 6,3 |
| 12 | 16,287 | 5,4376 | 9,8 | 39 | 30,707 | 2,9092 | 1,5 |
| 13 | 17,156 | 5,1643 | 19,1 | 40 | 31,022 | 2,8804 | 2 |
| 14 | 17,509 | 5,061 | 52,1 | 41 | 31,374 | 2,8489 | 3,3 |
| 15 | 17,719 | 5,0014 | 53 | 42 | 31,545 | 2,8338 | 3,5 |
| 16 | 18,427 | 4,8107 | 3,8 | 43 | 32,95 | 2,7161 | 4,8 |
| 17 | 19,584 | 4,5292 | 15,5 | 44 | 33,488 | 2,6737 | 1,3 |
| 18 | 19,767 | 4,4877 | 18,3 | 45 | 34,198 | 2,6198 | 0,8 |
| 19 | 20,358 | 4,3587 | 17,6 | 46 | 34,579 | 2,5918 | 2,3 |

| | | | | | | | |
|----|--------|--------|------|----|--------|--------|-----|
| 20 | 20,976 | 4,2317 | 27,9 | 47 | 35,222 | 2,5459 | 0,8 |
| 21 | 21,933 | 4,049 | 2,1 | 48 | 35,63 | 2,5177 | 2,3 |
| 22 | 22,278 | 3,9871 | 1 | 49 | 36,469 | 2,4617 | 1,6 |
| 23 | 22,853 | 3,8882 | 3,6 | 50 | 36,705 | 2,4464 | 2,8 |
| 24 | 23,065 | 3,8528 | 1,3 | 51 | 37,376 | 2,404 | 2,9 |
| 25 | 23,667 | 3,7563 | 68,6 | 52 | 37,929 | 2,3702 | 0,8 |
| 26 | 24,533 | 3,6256 | 3 | 53 | 38,567 | 2,3325 | 1,1 |
| 27 | 25,354 | 3,51 | 0,2 | 54 | 39,015 | 2,3067 | 0,6 |

[0282] Таблица 3. Характеристические пики XRD кристаллической формы III

| Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------|---------------------------------|------------|---------------|---------|---------------------------------|
| 1 | 6,021 | 14,6671 | 5,2 | 22 | 26,083 | 3,4135 | 37,3 |
| 2 | 10,879 | 8,1259 | 8,2 | 23 | 26,688 | 3,3375 | 1,3 |
| 3 | 12,152 | 7,2773 | 77,4 | 24 | 27,106 | 3,287 | 1 |
| 4 | 12,978 | 6,8157 | 3,6 | 25 | 27,83 | 3,203 | 5,8 |
| 5 | 15,04 | 5,8857 | 20,5 | 26 | 28,262 | 3,1551 | 0,2 |
| 6 | 15,986 | 5,5397 | 47,8 | 27 | 29,314 | 3,0442 | 9,1 |
| 7 | 16,617 | 5,3306 | 34,2 | 28 | 29,824 | 2,9933 | 3,2 |
| 8 | 17,141 | 5,1688 | 27 | 29 | 30,429 | 2,9351 | 3,6 |
| 9 | 18,323 | 4,8378 | 1,5 | 30 | 30,818 | 2,899 | 1,5 |
| 10 | 18,742 | 4,7306 | 13,7 | 31 | 31,926 | 2,8009 | 4,9 |
| 11 | 20,068 | 4,4209 | 8,7 | 32 | 32,373 | 2,7632 | 3,1 |
| 12 | 20,449 | 4,3394 | 3,5 | 33 | 32,583 | 2,7459 | 2,3 |
| 13 | 20,765 | 4,2741 | 3,2 | 34 | 33,186 | 2,6973 | 1,4 |
| 14 | 21,092 | 4,2086 | 21,8 | 35 | 33,777 | 2,6515 | 2,5 |
| 15 | 21,645 | 4,1024 | 2,2 | 36 | 34,392 | 2,6054 | 0,6 |

| | | | | | | | |
|----|--------|--------|------|----|--------|--------|-----|
| 16 | 22,262 | 3,99 | 5,1 | 37 | 35,418 | 2,5323 | 2,4 |
| 17 | 22,97 | 3,8685 | 0,4 | 38 | 36,023 | 2,4912 | 1,7 |
| 18 | 23,51 | 3,781 | 19,6 | 39 | 36,6 | 2,4532 | 2 |
| 19 | 24,048 | 3,6976 | 100 | 40 | 38,138 | 2,3577 | 4 |
| 20 | 24,323 | 3,6564 | 50,8 | 41 | 38,806 | 2,3186 | 4,3 |
| 21 | 24,598 | 3,6161 | 8,3 | 42 | 39,306 | 2,2903 | 2 |

[0283] Пример 3

[0284] Получение кристаллической формы IV.

[0285] Соединение А (1 г) добавляли к смеси изопропанол/вода (5 мл/5 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 3 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали *in vacuo* с получением кристаллической формы IV (0,90 г) с чистотой, составляющей 99% или больше.

[0286] После нагревания до 100°C и полной дегидратации кристаллическая форма IV превращалась в кристаллическую форму I.

[0287] Определяли характеристики кристаллической формы IV посредством XRPD, PLM, DSC и TGA. Местоположения и значения интенсивности характеристических пиков XRPD показаны в таблице 4, и дифрактограмма XRPD показана на фиг. 11. На изображении PLM (фиг. 12) показано, что образец представляет собой кристалл с неправильной морфологией, размером частиц, составляющим < 10 мкм, и высокой степенью кристалличности. На термограмме DSC показано несколько эндотермических пиков (фиг. 13), что указывает на то, что образец может подвергаться полиморфному превращению во время нагревания. Тест TGA образца показывает потерю веса, составляющую 16,9%, в интервале от комнатной температуры до 150°C (фиг. 13) с содержанием воды, составляющим 4,2 вес. %. Кристаллическая форма IV представляет собой моногидрат соединения А. После полной дегидратации кристаллическая форма IV превращалась в кристаллическую форму I (фиг. 11).

[0288] На дифрактограмме XRPD кристаллической формы IV, выраженной относительно углов 2 θ , значения 2 θ показаны в таблице 4.

[0289] Таблица 4. Характеристические пики XRD кристаллической формы IV

| Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------|---------------------------------|------------|---------------|---------|---------------------------------|
| 1 | 4,584 | 19,2594 | 1,3 | 24 | 23,916 | 3,7177 | 4,5 |
| 2 | 5,377 | 16,4225 | 69,2 | 25 | 24,677 | 3,6048 | 2,8 |
| 3 | 6,677 | 13,2268 | 28,9 | 26 | 25,529 | 3,4863 | 10,8 |
| 4 | 9,762 | 9,0531 | 27,6 | 27 | 25,952 | 3,4304 | 8,1 |
| 5 | 10,024 | 8,817 | 52 | 28 | 26,426 | 3,37 | 0,7 |
| 6 | 10,736 | 8,2335 | 7,8 | 29 | 26,959 | 3,3045 | 3 |
| 7 | 12,442 | 7,1083 | 2,7 | 30 | 27,163 | 3,2802 | 4,4 |
| 8 | 13,425 | 6,5901 | 3,2 | 31 | 27,476 | 3,2435 | 11,6 |
| 9 | 13,753 | 6,4335 | 6,4 | 32 | 27,815 | 3,2048 | 10,6 |
| 10 | 14,818 | 5,9735 | 100 | 33 | 28,633 | 3,115 | 2 |
| 11 | 15,355 | 5,7658 | 5,1 | 34 | 29,655 | 3,01 | 12,4 |
| 12 | 16,183 | 5,4725 | 7,9 | 35 | 31,032 | 2,8795 | 5,6 |
| 13 | 16,604 | 5,3347 | 9,3 | 36 | 31,776 | 2,8138 | 1,2 |
| 14 | 16,881 | 5,2478 | 2,9 | 37 | 32,752 | 2,7321 | 1,1 |
| 15 | 17,494 | 5,0654 | 2,9 | 38 | 33,988 | 2,6355 | 0,7 |
| 16 | 18,638 | 4,7569 | 7,7 | 39 | 35,007 | 2,5611 | 2,8 |
| 17 | 19,689 | 4,5053 | 63,4 | 40 | 35,351 | 2,537 | 2 |
| 18 | 20,134 | 4,4067 | 11 | 41 | 36,377 | 2,4677 | 2,2 |
| 19 | 20,519 | 4,3249 | 0,9 | 42 | 37,479 | 2,3977 | 3 |
| 20 | 21,414 | 4,1461 | 3 | 43 | 38,361 | 2,3445 | 2,2 |
| 21 | 21,672 | 4,0972 | 2,9 | 44 | 38,465 | 2,3384 | 2,2 |
| 22 | 22,957 | 3,8707 | 7,2 | 45 | 39,566 | 2,2758 | 2,1 |
| 23 | 23,372 | 3,803 | 3,7 | | | | |

[0290] Пример 4

[0291] Получение кристаллических форм V и IX.

[0292] Соединение A (1 г) добавляли в ацетонитрил (10 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 3 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали *in vacuo* с получением кристаллической формы V (0,90 г) с чистотой, составляющей 99% или больше.

[0293] После нагревания до 150°C кристаллическая форма V превращалась в кристаллическую форму IX с чистотой, составляющей 99% или больше.

[0294] Определяли характеристики кристаллической формы V посредством XRPD, PLM, DSC и TGA. Местоположения и значения интенсивности характеристических пиков XRPD показаны в таблице 5, и дифрактограмма XRPD показана на фиг. 14. На изображении PLM (фиг. 15) показано, что образец представляет собой кристалл с неправильной морфологией и размером частиц, составляющим < 10 мкм. Кристалличность является высокой. На термограмме DSC (фиг. 16) образца показано два эндотермических пика (второй эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 192,24°C, и третий эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 218,33°C), после удаления растворителя в образце (первый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 135,05°C), что дает основания предполагать, что возможно полиморфное превращение во время нагревания. Тест TGA (фиг. 16) образца показывает потерю веса, составляющую 6,4% в диапазоне от 70°C до 150°C, что соответствует 5,1% ацетонитрила, оставшегося в образце, согласно тесту с использованием ядерного магнитного резонанса. Таким образом, кристаллическая форма V представляет собой сольват с метанолом. После удаления растворителя кристаллическая форма V превращалась в кристаллическую форму IX (фиг. 14 и 17).

[0295] Определяли характеристики кристаллической формы IX посредством XRPD, PLM, DSC и TGA. Местоположения и значения интенсивности характеристических пиков XRPD показаны в таблице 6, и дифрактограмма XRPD показана на фиг. 17. На изображении PLM (фиг. 18) показано, что образец представляет собой кристалл с неправильной морфологией и размером частиц, составляющим < 5 мкм. Кристалличность является высокой. На термограмме DSC показано несколько эндотермических пиков (первый эндотермический пик при максимуме температуры,

повышенной до около 192,04°C, второй эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 201,20°C, и третий эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около 217,55°C), что дает основания предполагать, что возможно полиморфное превращение во время нагревания (Фиг. 19), что указывает на то, что образец может подвергаться полиморфному превращению во время нагревания. Тест TGA образца практически не показывает потери веса при температуре ниже 180°C (фиг. 19).

[0296] На дифрактограммах XRPD кристаллических форм V и IX, выраженных относительно углов 2θ , значения 2θ для обеих показаны в таблицах 5 и 6 соответственно.

[0297] Таблица 5. Характеристические пики XRD кристаллической формы V

| Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------|---------------------------------|------------|---------------|---------|---------------------------------|
| 1 | 5,547 | 15,9199 | 0,6 | 15 | 25,649 | 3,4702 | 18,5 |
| 2 | 7,11 | 12,4232 | 98 | 16 | 26,371 | 3,3768 | 1,5 |
| 3 | 8,514 | 10,377 | 4,2 | 17 | 27,582 | 3,2313 | 1,6 |
| 4 | 9,617 | 9,1895 | 26,1 | 18 | 28,447 | 3,135 | 2,3 |
| 5 | 11,234 | 7,87 | 16,2 | 19 | 29,246 | 3,0512 | 1,5 |
| 6 | 12,556 | 7,0443 | 0,3 | 20 | 30,219 | 2,955 | 2,6 |
| 7 | 14,069 | 6,2897 | 43,3 | 21 | 32,477 | 2,7546 | 4,1 |
| 8 | 16,038 | 5,5216 | 100 | 22 | 33,462 | 2,6757 | 0,9 |
| 9 | 17,587 | 5,0387 | 1,1 | 23 | 34,307 | 2,6117 | 0,6 |
| 10 | 19,229 | 4,6119 | 16,9 | 24 | 36,429 | 2,4643 | 3,7 |
| 11 | 21,592 | 4,1122 | 26 | 25 | 37,624 | 2,3888 | 1,2 |
| 12 | 22,051 | 4,0278 | 5,8 | 26 | 38,187 | 2,3548 | 0,5 |
| 13 | 22,985 | 3,866 | 8,1 | 27 | 39,331 | 2,2889 | 3,7 |
| 14 | 23,602 | 3,7664 | 2,1 | 28 | 39,632 | 2,2722 | 3,4 |

[0298] Таблица 6. Характеристические пики XRD кристаллической формы IX

| Номер пика | 2 θ [°] | d[Å] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2 θ [°] | d[Å] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|----------------|---------|---------------------------------|------------|----------------|--------|---------------------------------|
| 1 | 5,482 | 16,1066 | 1 | 19 | 23,641 | 3,7603 | 11,6 |
| 2 | 8,265 | 10,6892 | 43,8 | 20 | 24,757 | 3,5932 | 12,5 |
| 3 | 9,329 | 9,4723 | 35,9 | 21 | 25,086 | 3,5469 | 12,2 |
| 4 | 10,524 | 8,3989 | 9,6 | 22 | 25,769 | 3,4544 | 0,2 |
| 5 | 11,075 | 7,9821 | 14,4 | 23 | 26,097 | 3,4116 | 7,5 |
| 6 | 12,953 | 6,829 | 100 | 24 | 26,871 | 3,3152 | 12,8 |
| 7 | 14,686 | 6,0267 | 3,5 | 25 | 27,419 | 3,2501 | 0,3 |
| 8 | 16,814 | 5,2687 | 95,7 | 26 | 27,75 | 3,2122 | 1 |
| 9 | 17,666 | 5,0164 | 5,7 | 27 | 28,183 | 3,1637 | 3,2 |
| 10 | 18,296 | 4,8451 | 1 | 28 | 29,169 | 3,059 | 10,6 |
| 11 | 18,795 | 4,7175 | 8,7 | 29 | 29,417 | 3,0338 | 10,7 |
| 12 | 19,423 | 4,5662 | 1,2 | 30 | 30,784 | 2,9021 | 1,1 |
| 13 | 19,834 | 4,4726 | 1 | 31 | 31,532 | 2,835 | 0,3 |
| 14 | 20,726 | 4,2821 | 16,7 | 32 | 33,448 | 2,6768 | 2,5 |
| 15 | 21,015 | 4,2238 | 24,7 | 33 | 33,711 | 2,6565 | 4,5 |
| 16 | 22,051 | 4,0276 | 2 | 34 | 35,81 | 2,5054 | 1,3 |
| 17 | 22,471 | 3,9533 | 7,5 | 35 | 37,164 | 2,4172 | 1 |
| 18 | 23,274 | 3,8188 | 13,5 | 36 | 38,175 | 2,3555 | 1,4 |

[0299] Пример 5

[0300] Получение кристаллической формы VI.

[0301] Соединение А (1 г) добавляли в метанол (10 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 3 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали *in vacuo* с получением кристаллической формы VI (0,80 г) с чистотой, составляющей 99% или больше.

[0302] Определяли характеристики кристаллической формы VI посредством XRPD, PLM, DSC и TGA. Местоположения и значения интенсивности характеристических пиков XRPD показаны в таблице 7, и дифрактограмма XRPD показана на фиг. 20. На изображении PLM (фиг. 21) показано, что образец представляет собой кристалл с неправильной морфологией и размером частиц, составляющим < 5 мкм. Кристалличность является высокой. На термограмме DSC (фиг. 22) показан эндотермический пик с начальной температурой, составляющей 200°C, и значением энтальпии, составляющим 30 Дж/г, после удаления растворителя из образца, что указывает на плавление образца. Тест TGA (фиг. 22) образца показывает потерю веса, составляющую 9,5%, в интервале от комнатной температуры до 130°C, что соответствует широкому эндотермическому пику на графике DSC и указывает на удаление воды или растворителя из образца. После удаления воды и растворителя при 40-50°C кристаллическая форма VI превращалась в кристаллическую форму VII (фиг. 20).

[0303] На дифрактограмме XRPD кристаллической формы VI, выраженной относительно углов 2θ , значения 2θ показаны в таблице 7.

[0304] Таблица 7. Характеристические пики XRD кристаллической формы VI

| Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------|---------------------------------|------------|---------------|---------|---------------------------------|
| 1 | 3,475 | 25,4043 | 0,9 | 20 | 18,375 | 4,8242 | 20,1 |
| 2 | 4,537 | 19,4587 | 3,4 | 21 | 18,785 | 4,72 | 0,8 |
| 3 | 5,232 | 16,8772 | 39,2 | 22 | 19,493 | 4,5501 | 0,7 |
| 4 | 5,627 | 15,6938 | 31,6 | 23 | 20,247 | 4,3823 | 0,5 |
| 5 | 6,898 | 12,8029 | 44,5 | 24 | 20,871 | 4,2528 | 14,2 |
| 6 | 8,081 | 10,9313 | 12,9 | 25 | 21,406 | 4,1476 | 0,8 |
| 7 | 9,013 | 9,8038 | 7,1 | 26 | 22,186 | 4,0035 | 1,5 |
| 8 | 10,354 | 8,5366 | 100 | 27 | 22,458 | 3,9556 | 2,4 |
| 9 | 11,325 | 7,8067 | 2,2 | 28 | 22,913 | 3,878 | 1,3 |
| 10 | 12,43 | 7,1149 | 2,2 | 29 | 23,233 | 3,8254 | 2 |

| | | | | | | | |
|----|--------|--------|------|----|--------|--------|------|
| 11 | 13,164 | 6,7202 | 4,3 | 30 | 23,826 | 3,7315 | 0,6 |
| 12 | 13,767 | 6,427 | 20,6 | 31 | 24,546 | 3,6237 | 1,3 |
| 13 | 14,926 | 5,9306 | 0,8 | 32 | 25,401 | 3,5036 | 10,1 |
| 14 | 15,775 | 5,6131 | 12,5 | 33 | 25,848 | 3,4441 | 20,9 |
| 15 | 16,262 | 5,4462 | 19,2 | 34 | 26,306 | 3,385 | 9,3 |
| 16 | 16,906 | 5,2401 | 0,3 | 35 | 28,947 | 3,082 | 1,1 |
| 17 | 17,273 | 5,1294 | 3 | 36 | 29,64 | 3,0114 | 1,2 |
| 18 | 17,746 | 4,994 | 2,2 | 37 | 31,611 | 2,828 | 1 |
| 19 | 18,139 | 4,8866 | 20,9 | | | | |

[0305] Пример 6

[0306] Получение кристаллической формы VI.

[0307] Соединение А (1 г) добавляли в бутанон (10 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 3 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали *in vacuo* с получением кристаллической формы VI (0,85 г) с чистотой, составляющей 99% или больше.

[0308] Дифрактограмма XRPD кристаллической формы VI показана на фиг. 20.

[0309] Пример 7

[0310] Получение кристаллической формы VII.

[0311] Соединение А (1,5 кг) добавляли в этанол (7,5 л). Смесь перемешивали при 70-75°C в течение 1 ч, пока она не становилась прозрачной, и охлаждали до 40-45°C. Изопропилацетат (15 л) добавляли порциями. Смесь концентрировали *in vacuo* с удалением этанола. Изопропилацетат добавляли несколько раз для облегчения удаления этанола, пока объемное соотношение этанола и изопропилацетата не составило менее 5%. Изопропилацетат добавляли для поддержания общего объема системы на уровне 12 л. Смесь охлаждали до 20-25°C, перемешивали в течение 3 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали *in vacuo* с получением кристаллической формы VII (1,4 кг) с чистотой, составляющей 99% или больше.

[0312] Определяли характеристики кристаллической формы VII посредством XRPD, PLM, DSC, TGA и DVS. Местоположения и значения интенсивности характеристических пиков XRPD показаны в таблице 8, и дифрактограмма XRPD показана на фиг. 23. На изображении PLM (фиг. 24) показано, что образец представляет собой кристалл с неправильной морфологией и размером частиц, составляющим < 5 мкм. Кристалличность является высокой. На термограмме DSC (фиг. 25) образца показан эндотермический пик с начальной температурой, составляющей 200°C, и значением энтальпии, составляющим 102 Дж/г, что указывает на плавление образца. Тест TGA (фиг. 25) образца практически не показывает потери веса при температуре ниже 200°C. Результаты DVS (фиг. 26) показывают незначительную гигроскопичность только при 0,29% в диапазоне 0-80% RH, и кристаллическая форма после теста DVS оставалась такой же, что и перед тестом DVS (фиг. 27).

[0313] На дифрактограмме XRPD кристаллической формы VII, выраженной относительно углов 2θ , значения 2θ показаны в таблице 8.

[0314] Таблица 8. Характеристические пики XRD кристаллической формы VII

| Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) | Номер пика | 2θ [°] | d [Å] | Относительная интенсивность (%) |
|------------|---------------|---------|---------------------------------|------------|---------------|---------|---------------------------------|
| 1 | 6,413 | 13,7711 | 8 | 25 | 25,82 | 3,4477 | 1,7 |
| 2 | 10,957 | 8,0679 | 1,1 | 26 | 26,135 | 3,4069 | 6,1 |
| 3 | 11,625 | 7,6058 | 3,1 | 27 | 26,385 | 3,3751 | 3 |
| 4 | 12,939 | 6,8362 | 25,9 | 28 | 26,621 | 3,3457 | 10,5 |
| 5 | 13,176 | 6,7139 | 12,7 | 29 | 27,328 | 3,2608 | 0,2 |
| 6 | 13,451 | 6,5772 | 5,9 | 30 | 27,618 | 3,2272 | 9,2 |
| 7 | 14,409 | 6,142 | 16,3 | 31 | 28,436 | 3,1362 | 2 |
| 8 | 14,567 | 6,0757 | 9,9 | 32 | 28,724 | 3,1054 | 4,6 |
| 9 | 15,644 | 5,6599 | 41,4 | 33 | 29,431 | 3,0323 | 1,4 |
| 10 | 17,246 | 5,1374 | 18,2 | 34 | 29,825 | 2,9932 | 5,9 |
| 11 | 17,522 | 5,0573 | 6,2 | 35 | 30,35 | 2,9426 | 4,9 |

| | | | | | | | |
|----|--------|--------|------|----|--------|--------|------|
| 12 | 17,655 | 5,0195 | 4,4 | 36 | 30,624 | 2,9169 | 0,8 |
| 13 | 18,783 | 4,7205 | 1,4 | 37 | 31,637 | 2,8258 | 11,1 |
| 14 | 19,255 | 4,6058 | 100 | 38 | 32,123 | 2,7841 | 2,6 |
| 15 | 19,732 | 4,4955 | 3,4 | 39 | 32,856 | 2,7236 | 1,5 |
| 16 | 19,94 | 4,4492 | 5,1 | 40 | 33,763 | 2,6526 | 3,9 |
| 17 | 21,106 | 4,2058 | 10,3 | 41 | 34,092 | 2,6277 | 1,4 |
| 18 | 21,75 | 4,0828 | 41 | 42 | 34,973 | 2,5635 | 4,4 |
| 19 | 22,001 | 4,0367 | 3,4 | 43 | 35,367 | 2,5359 | 2,8 |
| 20 | 22,539 | 3,9415 | 12,6 | 44 | 35,841 | 2,5033 | 2,9 |
| 21 | 24,231 | 3,67 | 18 | 45 | 37,7 | 2,3841 | 1,2 |
| 22 | 24,704 | 3,6008 | 0,7 | 46 | 38,242 | 2,3515 | 1,6 |
| 23 | 25,058 | 3,5508 | 3,6 | 47 | 39,185 | 2,2971 | 2,1 |
| 24 | 25,308 | 3,5162 | 7 | 48 | 39,307 | 2,2902 | 2,1 |

[0315] Пример 8**[0316] Сравнительный эксперимент по суспендированию**

[0317] Сравнительный эксперимент по суспендированию проводили путем суспендирования определенного количества каждой из кристаллических форм I, III, VII и IX с бутанолом и изопропилацетатом. Результаты показаны в таблице 9, показывая, что кристаллическую форму VII можно получать посредством различных процессов суспендирования.

[0318] Таблица 9. Результаты сравнительного эксперимента по суспендированию различных кристаллических форм

| Растворитель | Масса (мг) Кристаллические формы I + III + VII + IX | Объем (мл) | Температура | Результаты XRPD |
|--------------|--|---------------|-------------|------------------------------|
| Бутанол | 4,97 + 4,99 + 5,08 + 5,00 | 0,5 | 20°C | Кристаллическая форма VII |

| | | | | |
|-----------------|------------------------------|-----|------|------------------------------|
| Бутанон | 4,97 + 5,05 + 4,98 + 4,96 | 0,4 | 50°C | Кристаллическая форма VII |
| Изопропилацетат | 4,98 + 5,06 + 4,96 + 5,05 | 1 | 20°C | Кристаллическая форма VII |
| Изопропилацетат | 5,07 + 4,98 + 4,93 + 4,95 | 1 | 50°C | Кристаллическая форма VII |

[0319] Испытания стабильности кристаллических форм III и VII

[0320] Кристаллические формы III и VII подвергали экспериментам на стабильность твердого вещества и химическую стабильность в условиях, предусматривающих 60°C/в герметично закрытом состоянии и 40°C/75% RH/в открытом состоянии в течение 7 дней. Результаты показали, что кристаллические формы III и VII были физически и химически стабильными после выдерживания при 60°C (в герметично закрытом состоянии) в течение 7 дней и были химически стабильными после выдерживания при 40°C/75% RH (в открытом состоянии) в течение 7 дней. Однако небольшое количество гидрата кристаллической формы IV образовывалось в обеих из них после того, как их выдерживали при 40°C/75% RH (в открытом состоянии) в течение 7 дней. Количество кристаллической формы IV, которое образовалось в кристаллической форме III, несколько выше, чем количество в кристаллической форме VII. Результаты эксперимента показаны в таблице 10 и на фиг. 28.

[0321] Таблица 10. Результаты HPLC для образцов для изучения стабильности

| Образец | Исходная чистота (% площади) | Чистота - 7 дней (% площади) | | XRPD | |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------|---|----------------------------|
| | | 40°C/75%RH | 60°C | 40°C/75%RH | 60°C |
| Кристалл ическая форма III | 99,96 | 99,96 | 99,97 | Кристаллическая форма VII + Кристаллическая форма IV (небольшое количество) | Остается неизменны м |
| Кристалл | 99,92 | 99,93 | 99,94 | Кристаллическая | Остается |

| | | | | | |
|----------------------|--|--|--|--|----------------|
| ическая форма VII | | | | форма VII + Кристаллическая форма IV (незначительное количество) | неизменны м |
|----------------------|--|--|--|--|----------------|

[0322] Тест для изучения влияния влажности на кристаллические формы III и VII

[0323] Из результатов эксперимента на стабильность известно, что небольшое количество гидрата кристаллической формы IV образовывалось в обеих из кристаллических форм III и VII после того, как их выдерживали при 40°C/75% RH (в открытом состоянии) в течение 7 дней. Таким образом, их дополнительно исследовали при 40°C на влияние влажности.

[0324] Все результаты эксперимента показаны в таблице 11 и на фиг. 29-33. Кристаллические формы III (фиг. 29) и VII (фиг. 30) были физически стабильными после выдерживания при 70% RH в течение 23 ч; небольшое количество гидрата кристаллической формы IV образовывалось в обеих из них после того, как их выдерживали при 80% и 90% RH в течение 23 ч, и гидрат кристаллической формы IV превращался в гидрат кристаллической формы XV после их высушивания *in vacuo* при 40°C в течение ночи; однако гидрат кристаллической формы IV может быть полностью удален путем их высушивания *in vacuo* при 80°C в течение 3 дней (фиг. 32 и 33).

[0325] Согласно результатам теста на влажность кристаллические формы III и VII являются физически стабильными при 70% RH или меньше, тогда как небольшое количество гидрата кристаллической формы IV будет образовываться при 70% RH или больше, и гидрат может быть удален путем их высушивания *in vacuo* при 80°C.

[0326] Таблица 11. Результаты теста для изучения влияния влажности на кристаллические формы III и VII

| Образец | XRPD | | | |
|---------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| | 70% RH Через 23 ч | 80% RH Через 23 ч | 90% RH Через 15 ч | 90% RH Через 15 ч - |
| | | | | |

| | | | | сухой |
|---------------------------|---------------------|--|---|---|
| Кристаллическая форма III | Остается неизменным | Кристаллическая форма III + кристаллическая форма IV (небольшое количество) | Кристаллическая форма III + кристаллическая форма IV (небольшое количество) | Кристаллическая форма III + кристаллическая форма XV (небольшое количество) |
| Кристаллическая форма VII | Остается неизменным | Кристаллическая форма VII + кристаллическая форма IV (незначительное количество) | Кристаллическая форма VII + кристаллическая форма IV (небольшое количество) | Кристаллическая форма VII + кристаллическая форма XV (небольшое количество) |

[0327] Испытание «Растворение»

[0328] Растворимость обеих кристаллических форм III и VII повышалась при снижении значения pH биологической среды. Обе кристаллические формы были наиболее растворимыми в SGF (0,323 мг/мл относительно 0,183 мг/мл через 0,5 ч) и наименее растворимыми в FaSSIF (0,034 мг/мл относительно 0,025 мг/мл через 0,5 ч). Растворимость кристаллической формы III через 0,5 ч в 1,5 раза больше, чем кристаллической формы VII, во всех трех биологических средах. Обе кристаллические формы разрушались в определенной степени, когда перемешивание продолжалось в испытании «Растворение». Все результаты эксперимента показаны в таблице 12 и на фиг. 34-35. Кристаллические формы кристаллических форм III и VII во всех трех биологических средах изменялись. Кристаллическая форма III превращалась в кристаллическую форму IV как в FaSSIF, так и в SGF и в смесь кристаллов кристаллических форм IV и XIII в FeSSIF. Кристаллическая форма VII превращалась в кристаллическую форму IV как в FaSSIF, так и в FeSSIF и в смесь кристаллов кристаллических форм IV и XV в SGF. Чистота согласно HPLC кристаллических форм III и VII снижалась до определенной степени во всех трех биологических средах (что рассчитано как 100% чистоты согласно HPLC перед выдерживанием в биологических

средах). Таким образом, соединение является нестабильным в биологических средах (таблица 13).

[0329] Таблица 12. Результаты испытания «Растворение»

| Образец | Среда-носитель | Растворимость (мг/мл) | | | рН | | | XRPD |
|---------------------------|----------------|--------------------------|-----------|-----------|-------|----------|------|---------------------------------|
| | | 0,5 ч | 2 ч | 24 ч | 0,5 ч | 2 ч | 24 ч | |
| Кристаллическая форма III | SGF | 0,32 3 | 0,28 9 | 0,08 9 | 1,09 | 1,0 7 | 1,24 | Кристаллическая форма IV |
| | FeSSIF | 0,10 5 | 0,06 7 | 0,05 8 | 4,88 | 4,9 2 | 4,94 | Кристаллические формы IV + XIII |
| | FaSSIF | 0,03 4 | 0,00 9 | 0,00 7 | 6,47 | 6,4 7 | 6,45 | Кристаллическая форма IV |
| Кристаллическая форма VII | SGF | 0,18 3 | 0,14 7 | 0,09 2 | 1,23 | 1,1 6 | 1,26 | Кристаллические формы IV + XV |
| | FeSSIF | 0,06 8 | 0,06 5 | 0,06 5 | 4,86 | 4,9 0 | 4,91 | Кристаллическая форма IV |
| | FaSSIF | 0,02 5 | 0,02 9 | 0,00 7 | 6,42 | 6,4 4 | 6,48 | Кристаллическая форма IV |

[0330] Таблица 13. Результаты согласно HPLC испытания «Растворение»

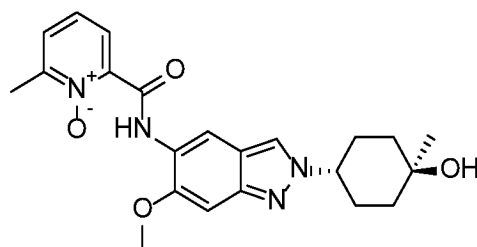
| Образец | Среда-носитель | HPLC (24 ч) |
|---------------------------|----------------|----------------|
| Кристаллическая форма III | SGF | 99,69% |
| | FeSSIF | 96,89% |
| | FaSSIF | 97,99% |
| Кристаллическая | SGF | 99,46% |

| | | |
|-----------|--------|--------|
| форма VII | FeSSIF | 93,13% |
| | FaSSIF | 93,49% |

[0331] Примеры настоящего изобретения были описаны выше. Однако настоящее изобретение не ограничивается вышеуказанными примерами. Любые модификация, эквивалент, улучшение и т. п., сделанные без отклонения от сущности и принципа настоящего изобретения, должны подпадать под объем защиты настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиморф
2-((2-(*транс*-4-гидрокси-*цис*-4-метилциклогексил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-ил)карбамоил)-6-метилпиридин-1-оксид, представленного как соединение А следующей формулы:



соединение А.

2. Полиморф по п. 1, где полиморф представляет собой кристаллическую форму III, характеризующуюся пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $12,15 \pm 0,20^\circ$, $15,98 \pm 0,20^\circ$, $16,62 \pm 0,20^\circ$, $17,14 \pm 0,20^\circ$, $24,32 \pm 0,20^\circ$ и $26,08 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма III представляет собой безводную форму соединения А;

предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 4;

предпочтительно анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы III демонстрирует первый эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около $188,81^\circ\text{C}$;

предпочтительно термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы III демонстрирует практически отсутствие потери веса при температуре ниже 180°C ;

предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 8;

предпочтительно кристаллическая форма III представляет собой кристалл с неправильной морфологией; предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется размером частиц, составляющим менее 5 мкм; предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется изображением PLM по существу таким же, как показано на фиг. 6;

предпочтительно кристаллическая форма III характеризуется чистотой, составляющей 95%

или больше.

3. Полиморф по п. 1, где полиморф представляет собой кристаллическую форму VII, характеризующуюся пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $12,94 \pm 0,20^\circ$, $14,41 \pm 0,20^\circ$, $15,64 \pm 0,20^\circ$, $17,25 \pm 0,20^\circ$, $21,75 \pm 0,20^\circ$ и $24,23 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма VII представляет собой безводную форму соединения A;

предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 23;

предпочтительно анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы VII демонстрирует эндотермический пик при максимуме температуры, повышенной до около $201,07^\circ\text{C}$;

предпочтительно термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы VII демонстрирует практически отсутствие потери веса при температуре ниже 200°C , предпочтительно практически отсутствие потери веса при температуре ниже 180°C ;

предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется термограммой DSC-TGA по существу такой же, как показана на фиг. 25;

предпочтительно кристаллическая форма VII представляет собой кристалл с неправильной морфологией; предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется размером частиц, составляющим менее 5 мкм; предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется изображением PLM по существу таким же, как показано на фиг. 24;

предпочтительно кристаллическая форма VII характеризуется чистотой, составляющей 95% или больше.

4. Полиморф по п. 1, где полиморф представляет собой кристаллическую форму I, характеризующуюся пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $11,85 \pm 0,20^\circ$, $15,86 \pm 0,20^\circ$, $16,57 \pm 0,20^\circ$, $17,68 \pm 0,20^\circ$, $20,99 \pm 0,20^\circ$ и $23,99 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма I характеризуется порошковой рентгеновской

дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 1.

5. Полиморф по п. 1, где полиморф представляет собой кристаллическую форму II, характеризующуюся пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $13,49 \pm 0,20^\circ$, $17,51 \pm 0,20^\circ$, $17,72 \pm 0,20^\circ$, $20,97 \pm 0,20^\circ$, $23,67 \pm 0,20^\circ$ и $27,32 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма II характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 4.

6. Полиморф по п. 1, где полиморф представляет собой кристаллическую форму IV, характеризующуюся пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $5,38 \pm 0,20^\circ$, $6,68 \pm 0,20^\circ$, $9,76 \pm 0,20^\circ$, $19,69 \pm 0,20^\circ$, $27,48 \pm 0,20^\circ$ и $29,65 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма IV характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 11.

7. Полиморф по п. 1, где полиморф представляет собой кристаллическую форму V, характеризующуюся пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $7,11 \pm 0,20^\circ$, $9,62 \pm 0,20^\circ$, $14,07 \pm 0,20^\circ$, $19,23 \pm 0,20^\circ$, $21,59 \pm 0,20^\circ$ и $25,65 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма V характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 14.

8. Полиморф по п. 1, где полиморф представляет собой кристаллическую форму IX, характеризующуюся пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $8,26 \pm 0,20^\circ$, $9,33 \pm 0,20^\circ$, $11,07 \pm 0,20^\circ$, $16,81 \pm 0,20^\circ$, $20,73 \pm 0,20^\circ$ и $21,01 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма IX характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 17.

9. Полиморф по п. 1, где полиморф представляет собой кристаллическую форму VI, характеризующуюся пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $5,23 \pm 0,20^\circ$, $5,63 \pm 0,20^\circ$, $6,90 \pm 0,20^\circ$, $13,77 \pm 0,20^\circ$, $18,14 \pm 0,20^\circ$ и $25,85 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма VI характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой же, как показана на фиг. 20.

10. Способ получения кристаллической формы III по п. 2, включающий следующую стадию нагревания кристаллической формы II с получением кристаллической формы III, где

кристаллическая форма II характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $13,49 \pm 0,20^\circ$, $17,51 \pm 0,20^\circ$, $17,72 \pm 0,20^\circ$, $20,97 \pm 0,20^\circ$, $23,67 \pm 0,20^\circ$ и $27,32 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма II представляет собой сольват соединения A с толуолом.

11. Способ получения кристаллической формы VII по п. 3, выбранный из любого из следующих способов:

способа 1, включающего следующие стадии:

смешивания соединения A с первым органическим растворителем, перемешивания смеси при комнатной температуре до достижения полного растворения и выполнения фильтрации и высушивания с получением кристаллической формы VII, где

первый органический растворитель выбран из одного, двух или более из бутанона, изопропилацетата, этанола и *n*-бутанола;

способа 2, включающего следующую стадию: нагревания кристаллической формы VI с получением кристаллической формы VII, где

кристаллическая форма VI характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $5,23 \pm 0,20^\circ$, $5,63 \pm 0,20^\circ$, $6,90 \pm 0,20^\circ$, $13,77 \pm 0,20^\circ$, $18,14 \pm 0,20^\circ$ и $25,85 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно кристаллическая форма VI представляет собой сольват с метанолом/гидрат соединения A;

способа 3, включающего следующие стадии:

смешивания соединения A со спиртовым растворителем, нагревания и перемешивания системы до достижения полного растворения и охлаждения системы; затем добавления

сложного эфира органической кислоты в систему и концентрирования системы *in vacuo*, пока объемное соотношение спиртового растворителя и сложного эфира органической кислоты в системе не составит менее 5%, и дополнения системы сложным эфиром органической кислоты, снова охлаждения, и затем перемешивания системы, и выполнения фильтрации и высушивания с получением кристаллической формы VII; где

предпочтительно спиртовой растворитель выбран из этанола и/или *n*-бутанола;

предпочтительно сложный эфир органической кислоты выбран из изопропилацетата и/или этилацетата;

предпочтительно систему нагревают до температуры, составляющей 65-80°C, и

способа 4, включающего следующую стадию: смешивания и суспендирования смеси кристаллической формы I, кристаллической формы III, кристаллической формы VII и кристаллической формы IX со вторым органическим растворителем с получением кристаллической формы VII, где

кристаллическая форма I характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $11,85 \pm 0,20^\circ$, $15,86 \pm 0,20^\circ$, $16,57 \pm 0,20^\circ$, $17,68 \pm 0,20^\circ$, $20,99 \pm 0,20^\circ$ и $23,99 \pm 0,20^\circ$;

кристаллическая форма IX характеризуется пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с применением Cu-K α -излучения, при значениях угла 2θ , составляющих $8,26 \pm 0,20^\circ$, $9,33 \pm 0,20^\circ$, $11,07 \pm 0,20^\circ$, $16,81 \pm 0,20^\circ$, $20,73 \pm 0,20^\circ$ и $21,01 \pm 0,20^\circ$;

предпочтительно массовое соотношение кристаллической формы I, кристаллической формы III, кристаллической формы VII и кристаллической формы IX составляет (0,9-1,1):(0,9-1,1):1:(0,9-1,1);

предпочтительно второй органический растворитель выбран из одного, двух или более из бутанона, этилацетата, изопропилацетата, этанола и *n*-бутанола;

предпочтительно смесь суспендируют при температуре, составляющей 15-60°C.

12. Способ сохранения кристаллической формы III по п. 2 или кристаллической формы VII по п. 3, где кристаллическую форму III или VII помещают в условия с уровнем относительной влажности, составляющем менее чем 75% RH;

предпочтительно кристаллическую форму III или VII помещают в условия с температурой, составляющей от комнатной температуры до 60°C.

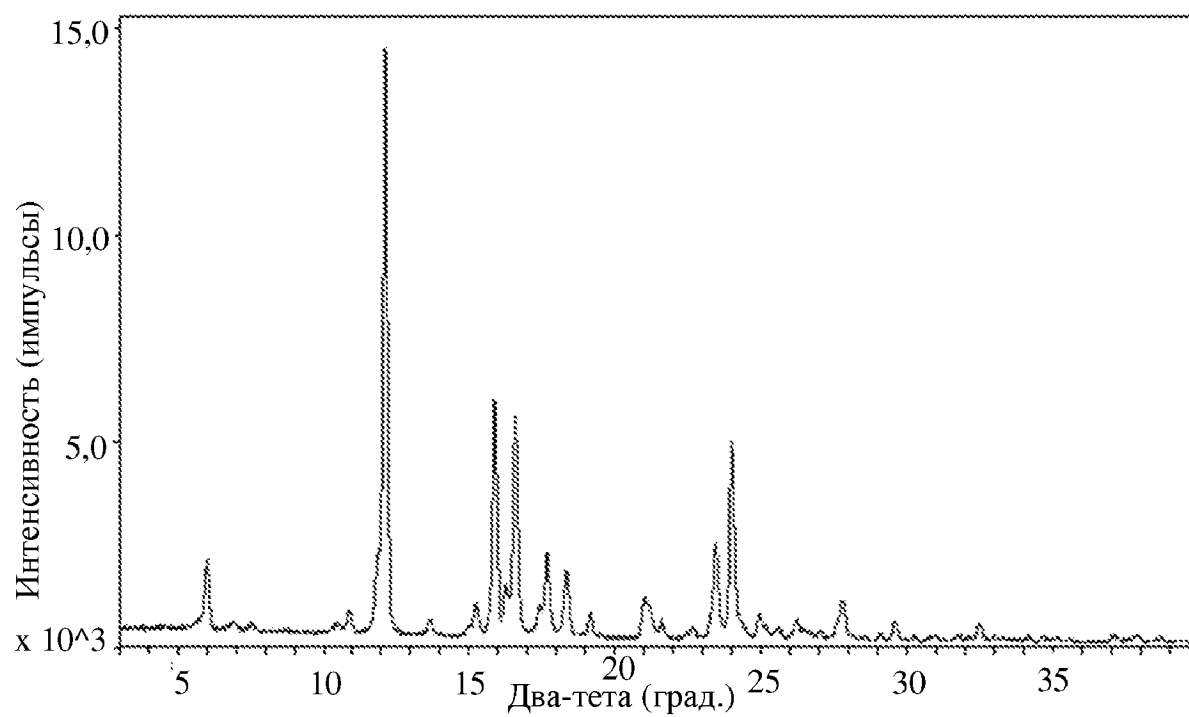
13. Фармацевтическая композиция, содержащая полиморф по любому из пп. 1-9.

14. Состав, содержащий полиморф по любому из пп. 1-9 и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

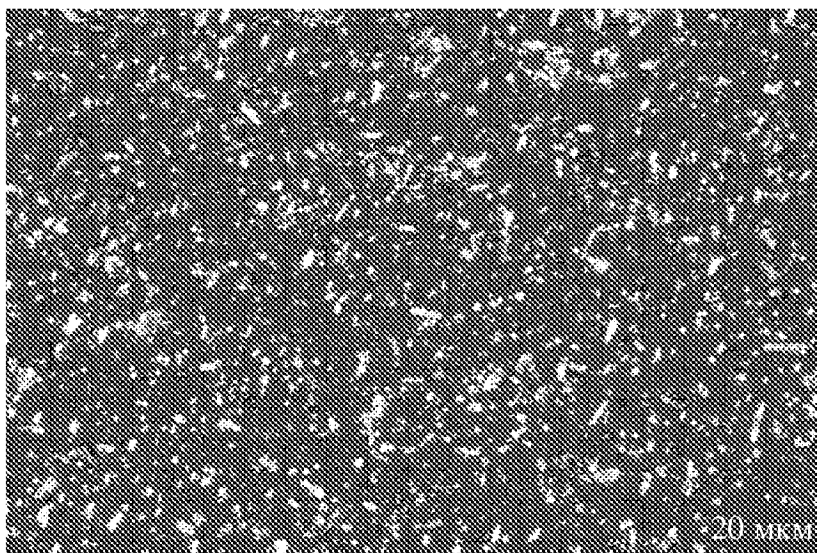
15. Применение полиморфа по любому из пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 7 в получении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения опосредованного IRAK заболевания или состояния, где

предпочтительно опосредованное IRAK заболевание или состояние выбрано из опухолей, подагры, системной красной волчанки, рассеянного склероза, метаболического синдрома, атеросклероза, инфаркта миокарда, сепсиса, воспалительного заболевания кишечника, астмы и аллергии.

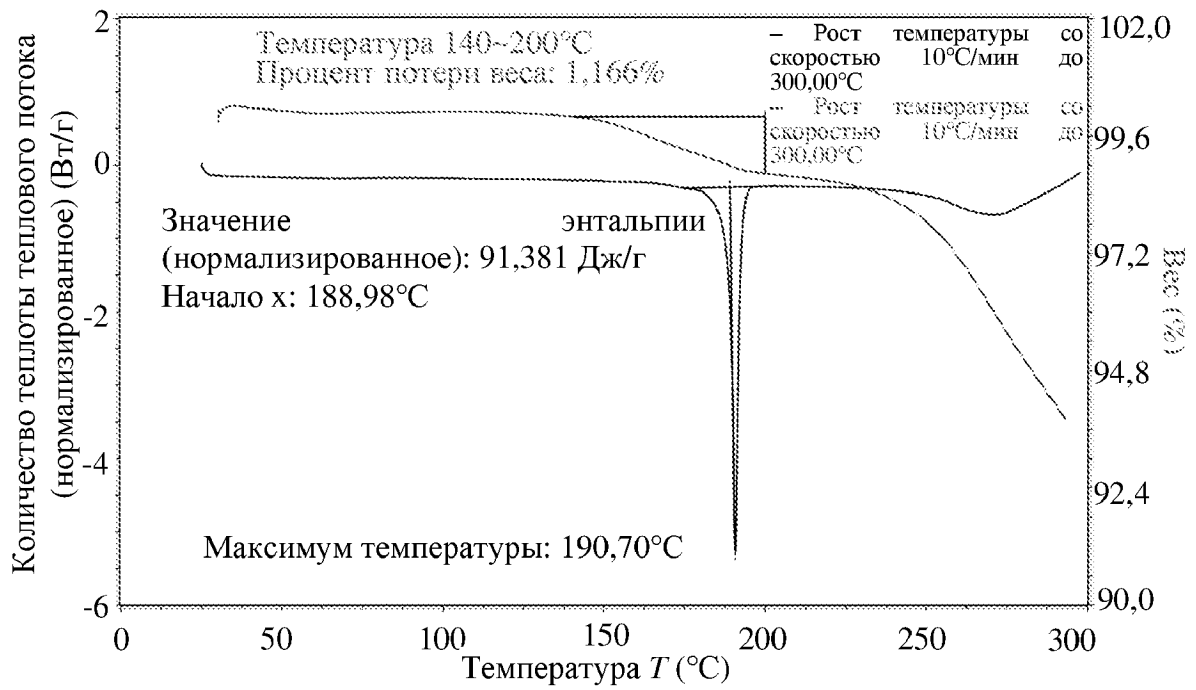
16. Применение полиморфа по любому из пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 13 в получении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания или состояния, ассоциированного с киназами, ассоциированными с рецептором интерлейкина-1.



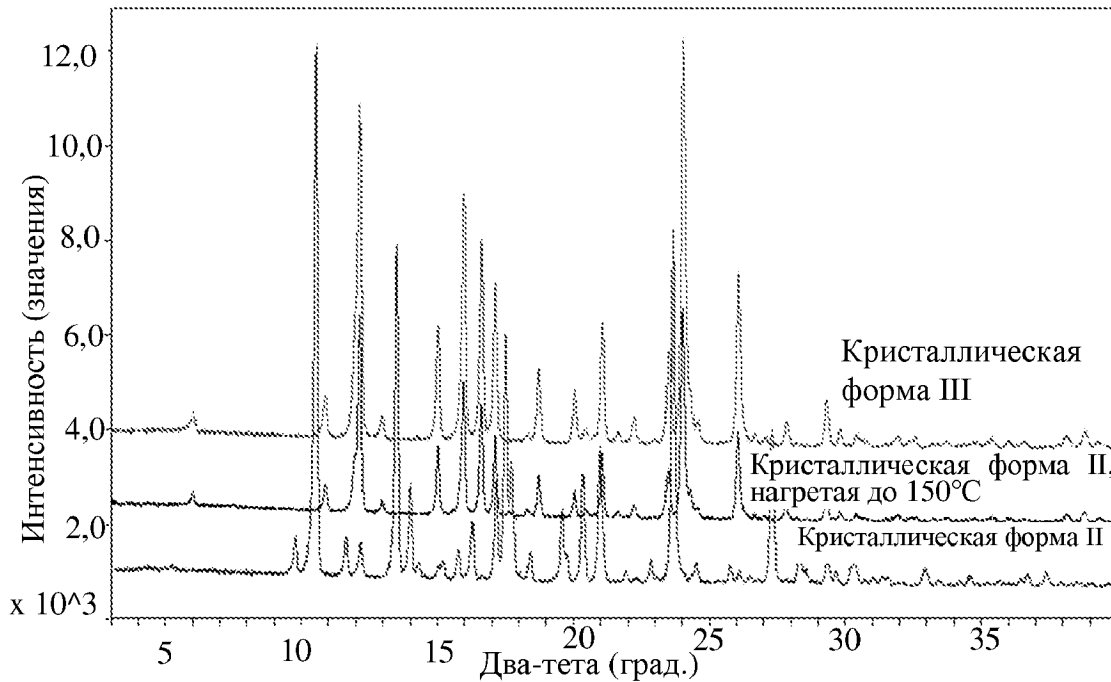
Фиг. 1



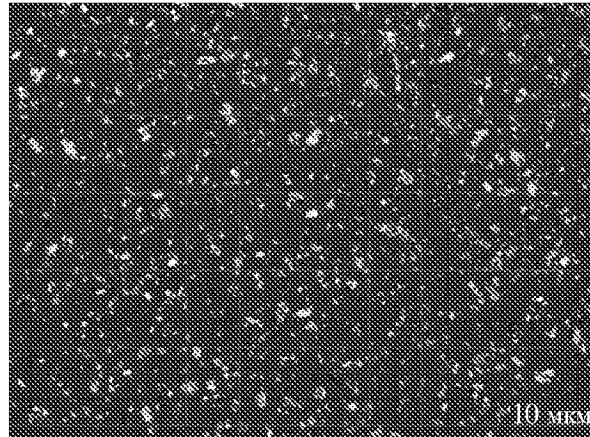
Фиг. 2



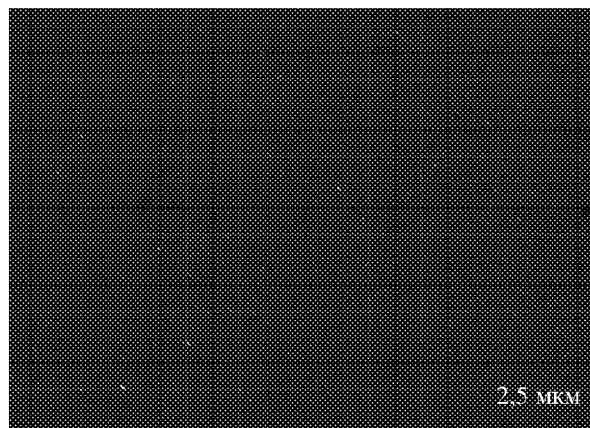
Фиг. 3



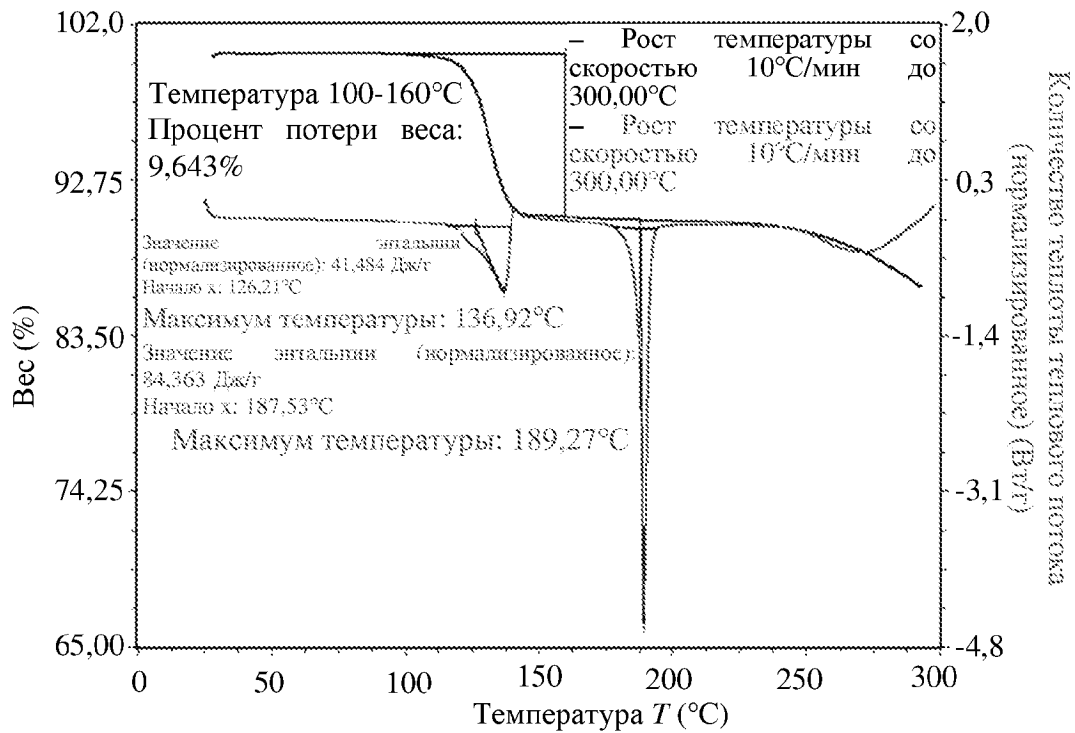
Фиг. 4



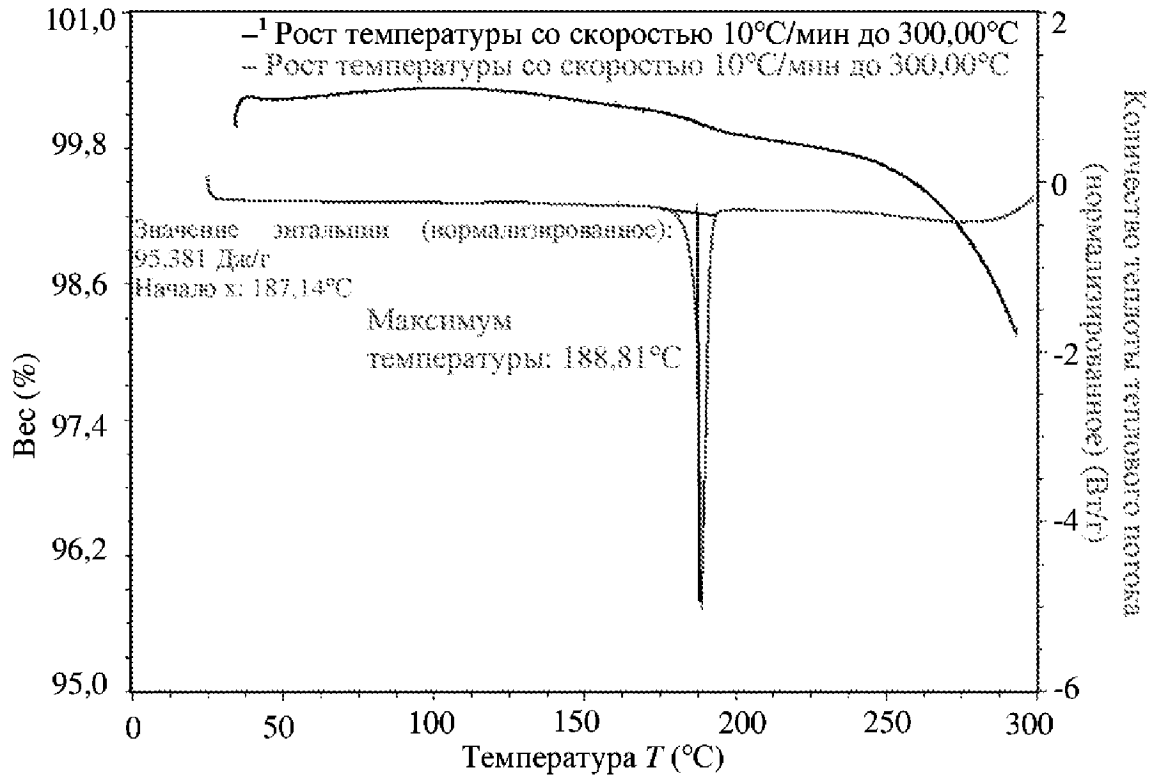
Фиг. 5



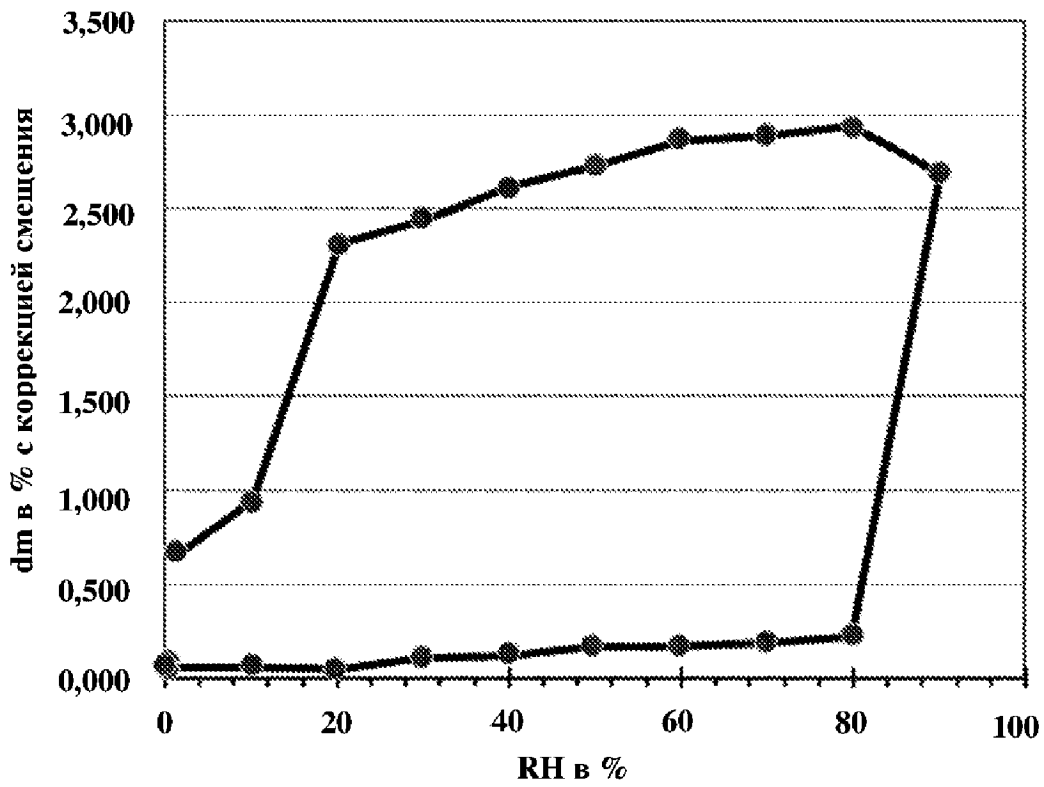
Фиг. 6



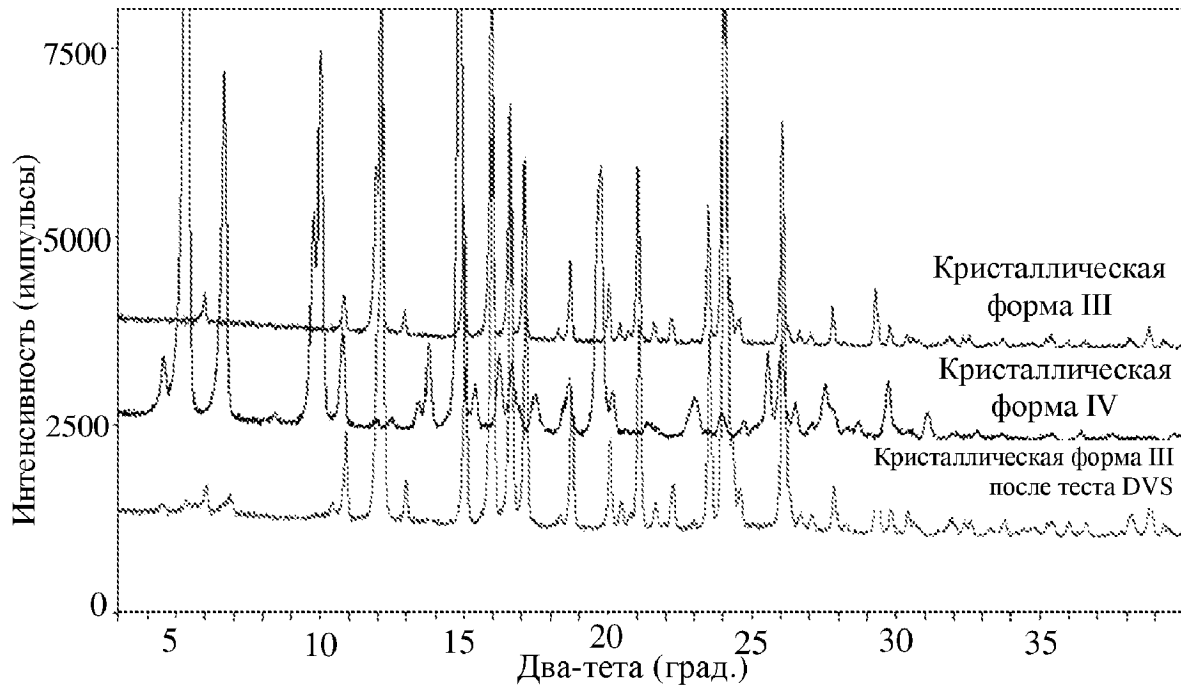
Фиг. 7



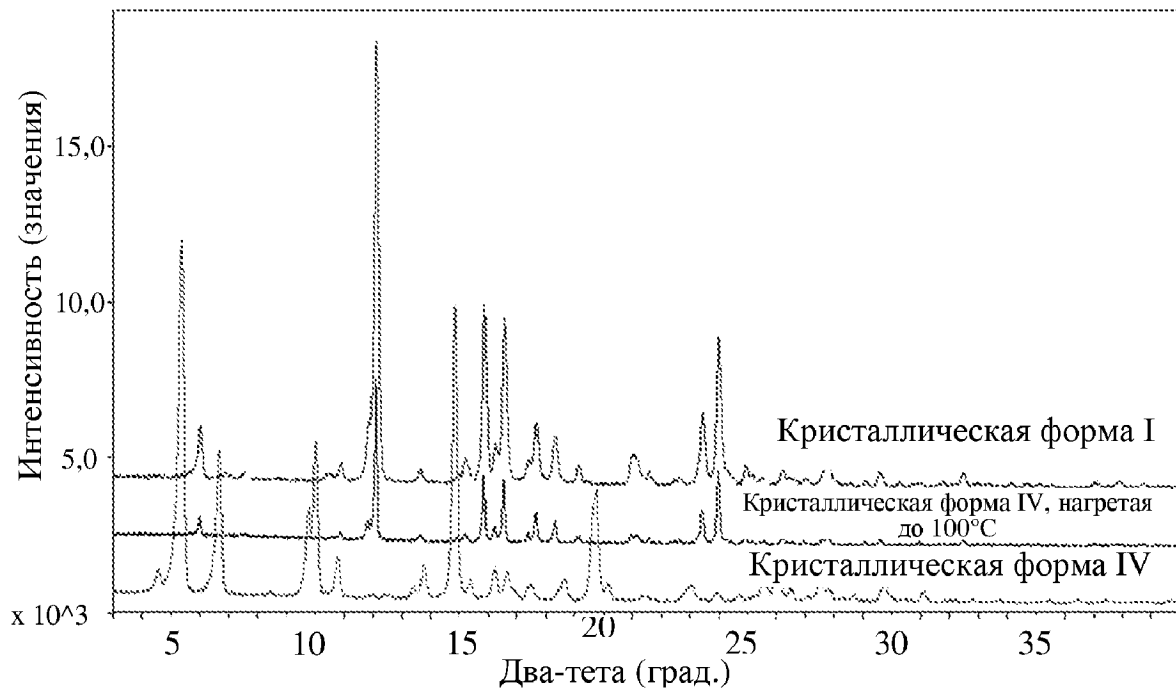
Фиг. 8



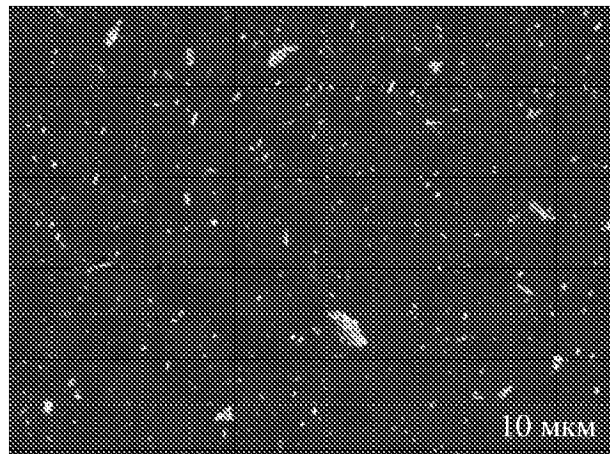
Фиг. 9



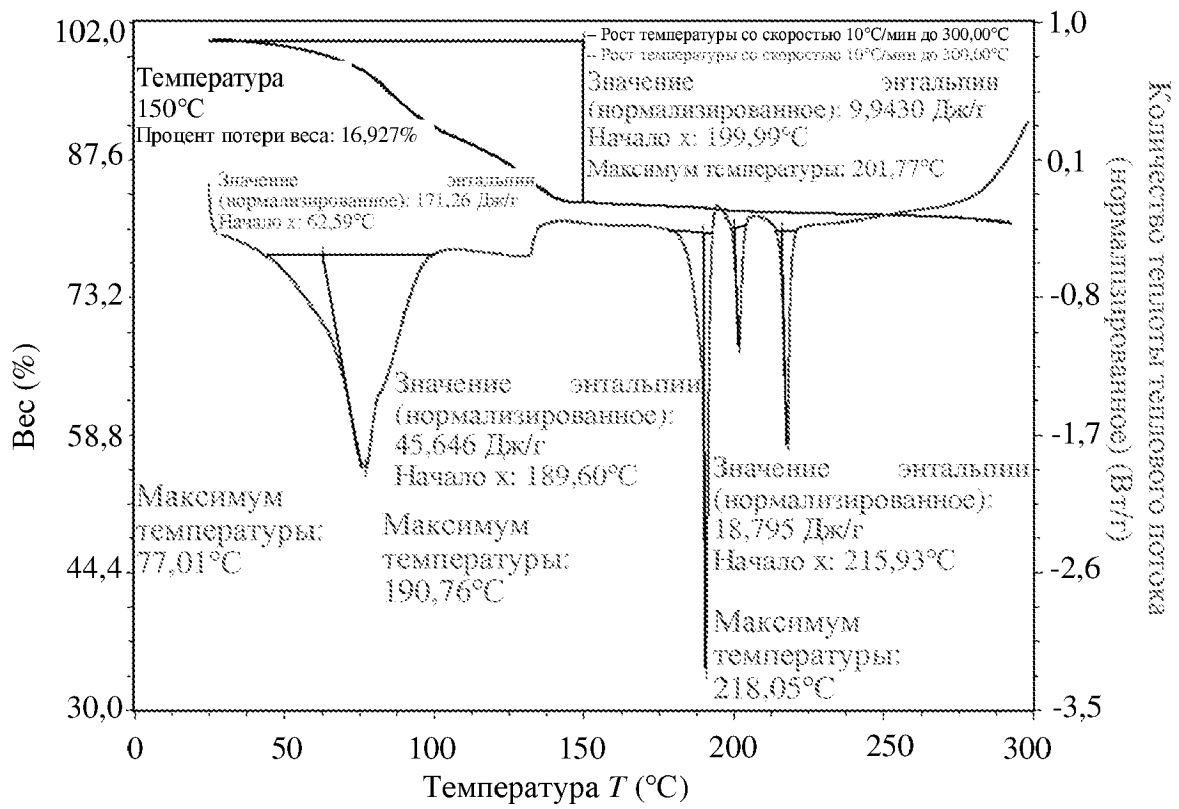
Фиг. 10



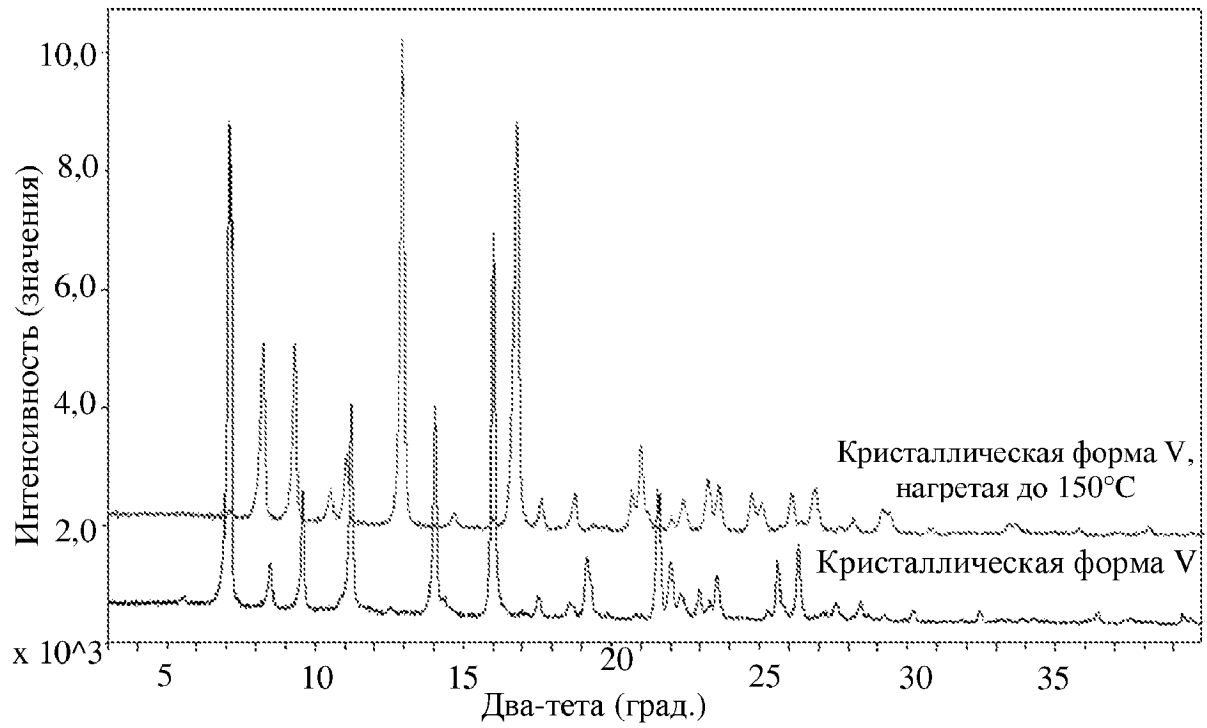
Фиг. 11



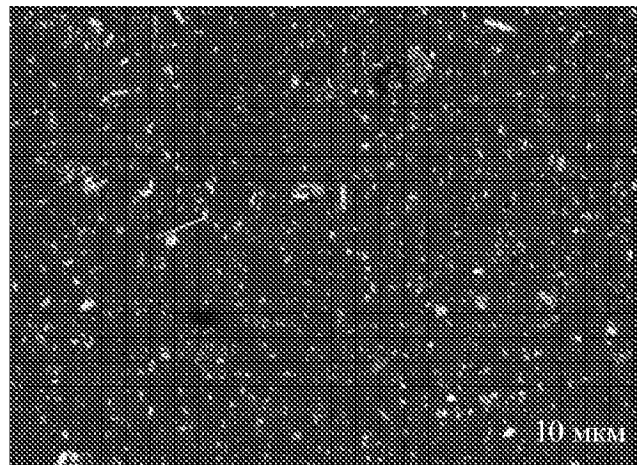
Фиг. 12



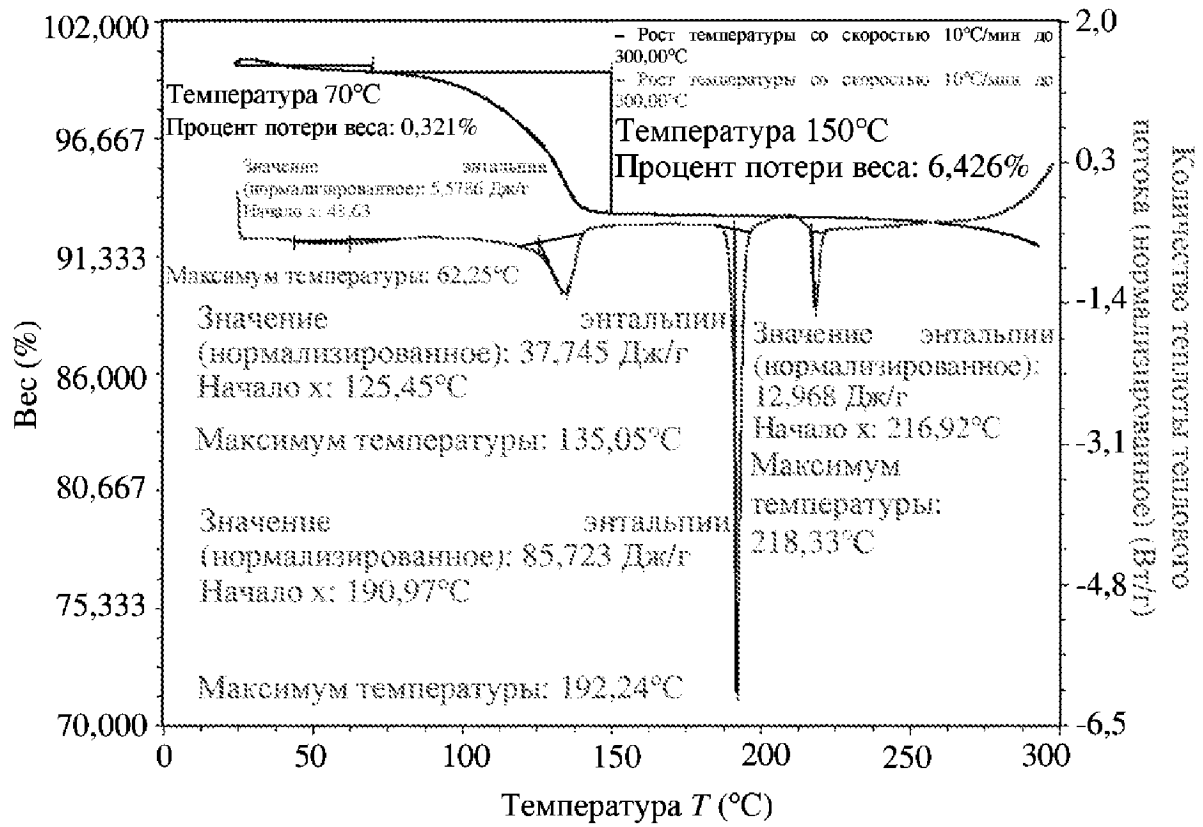
Фиг. 13



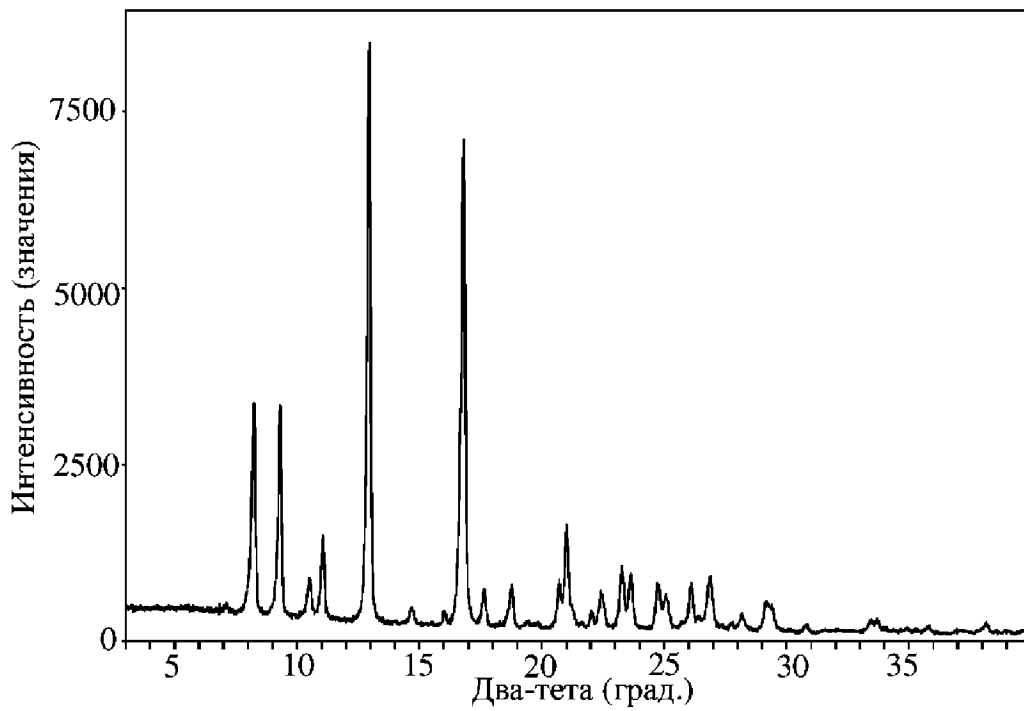
Фиг. 14



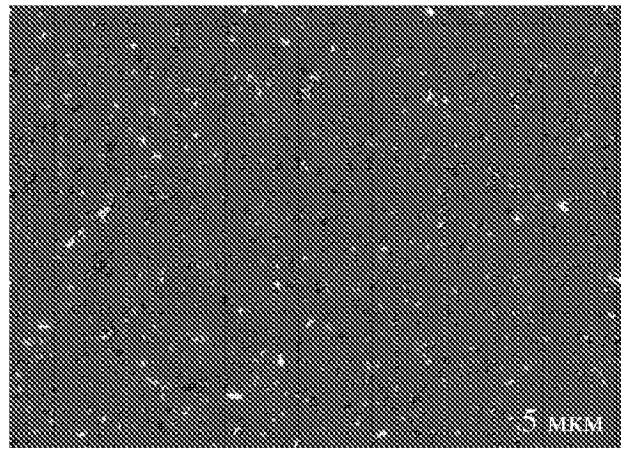
Фиг. 15



Фиг. 16

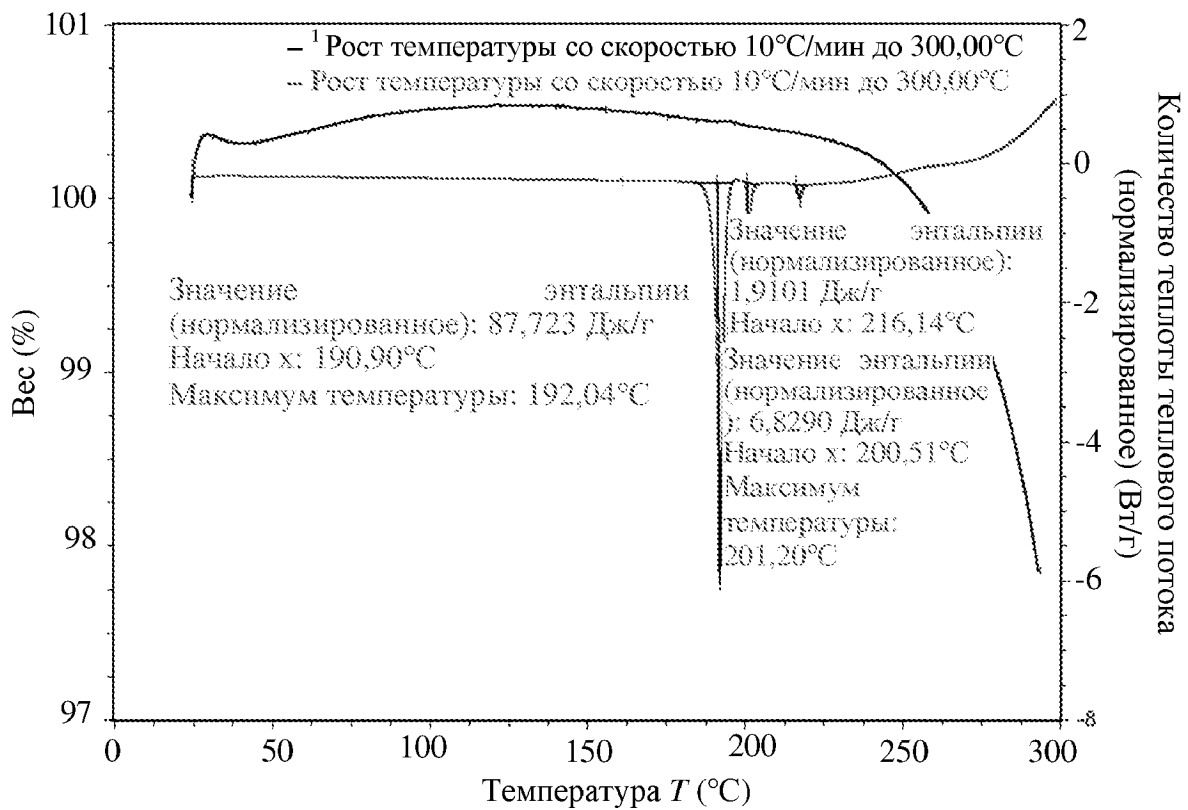


Фиг. 17

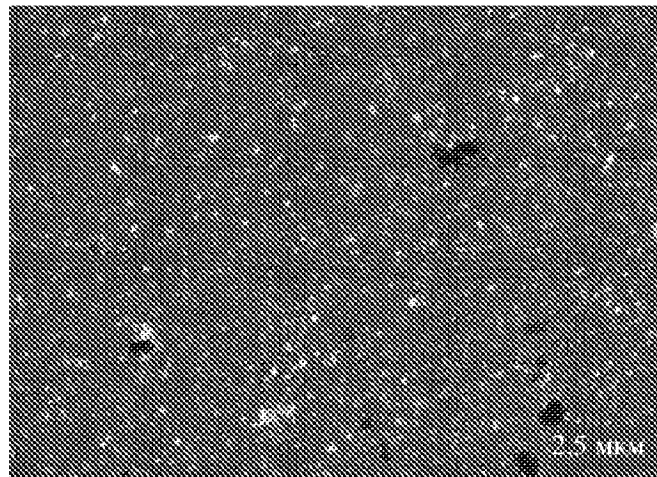
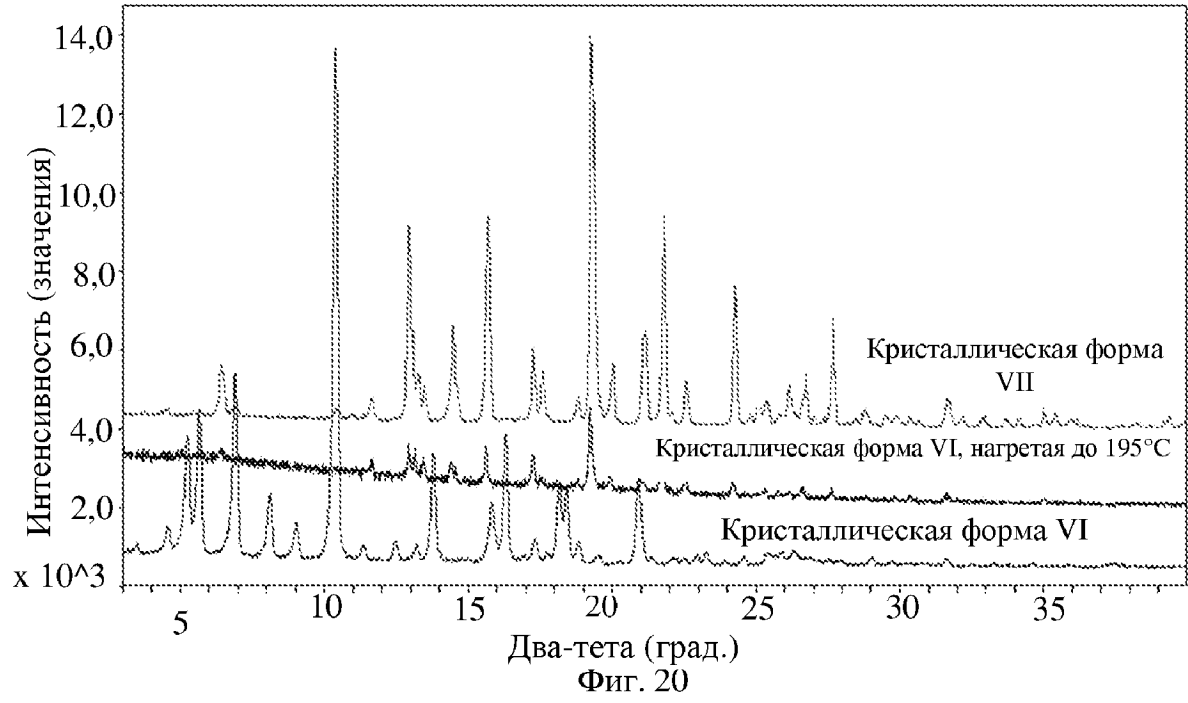


Фиг. 18

Термограмма 6 - нагревание, 160 - новая термограмма

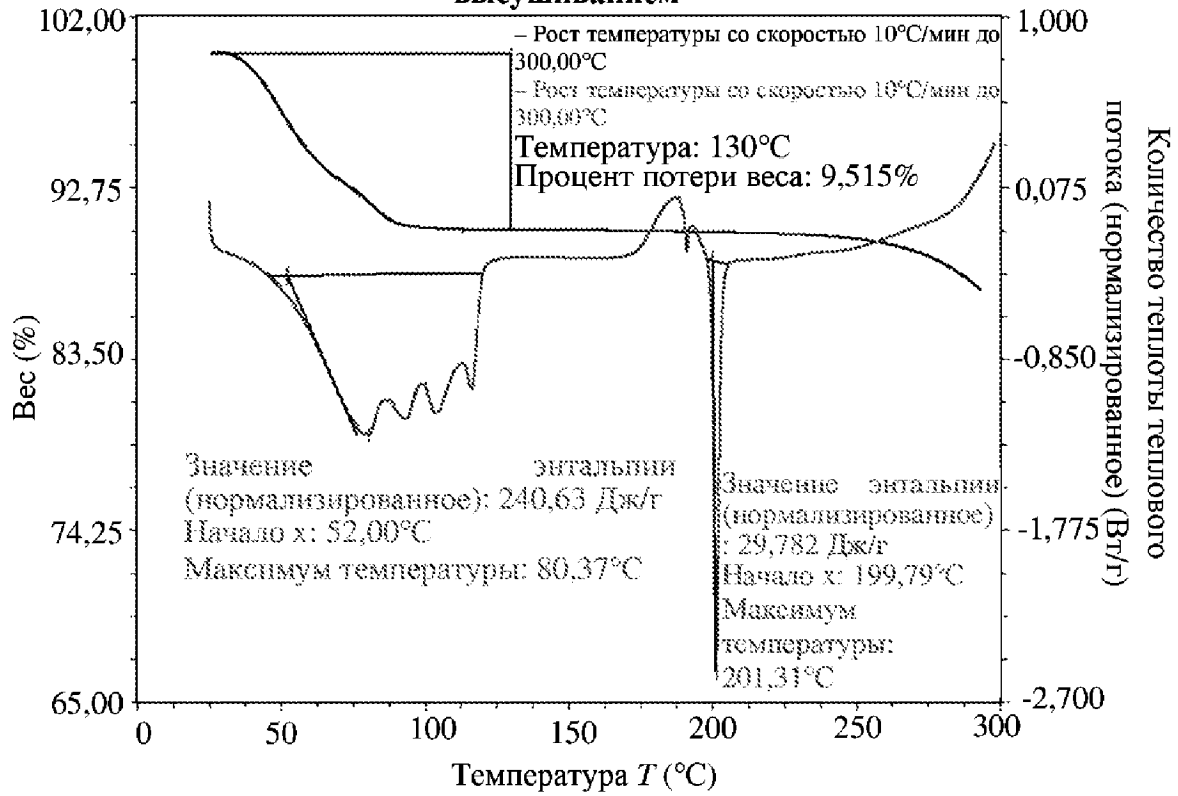


Фиг. 19

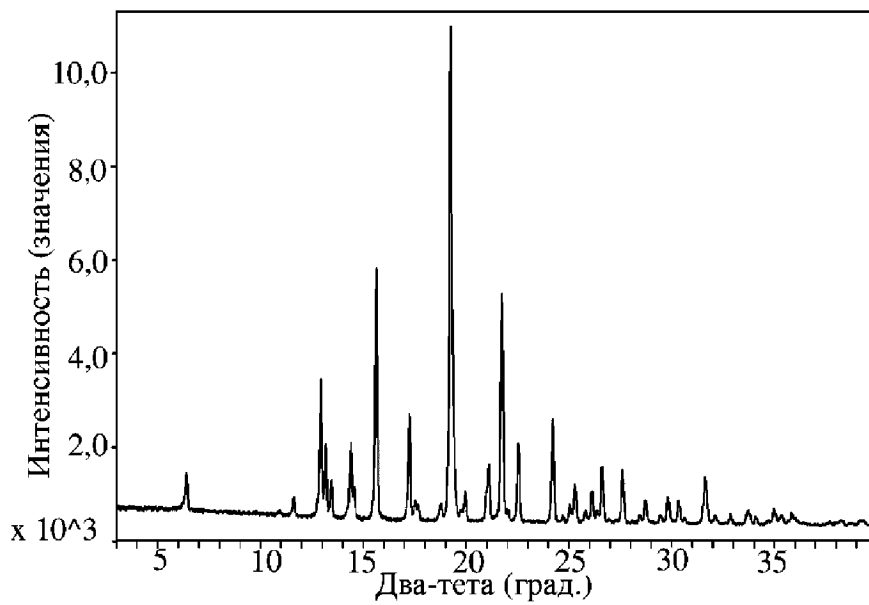


Фиг. 21

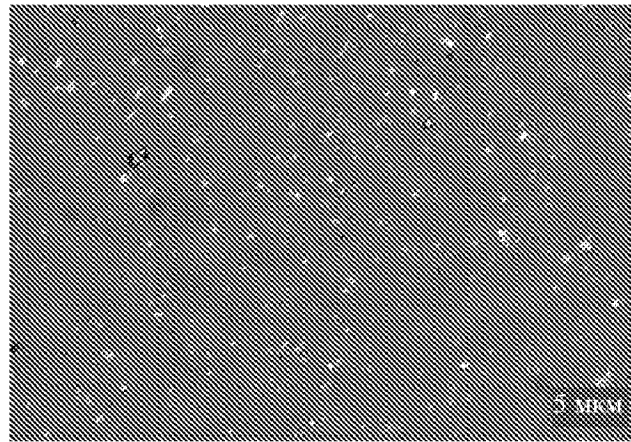
**Термограмма 7 для суспензии в MeOH при к. т. с
высушиванием**



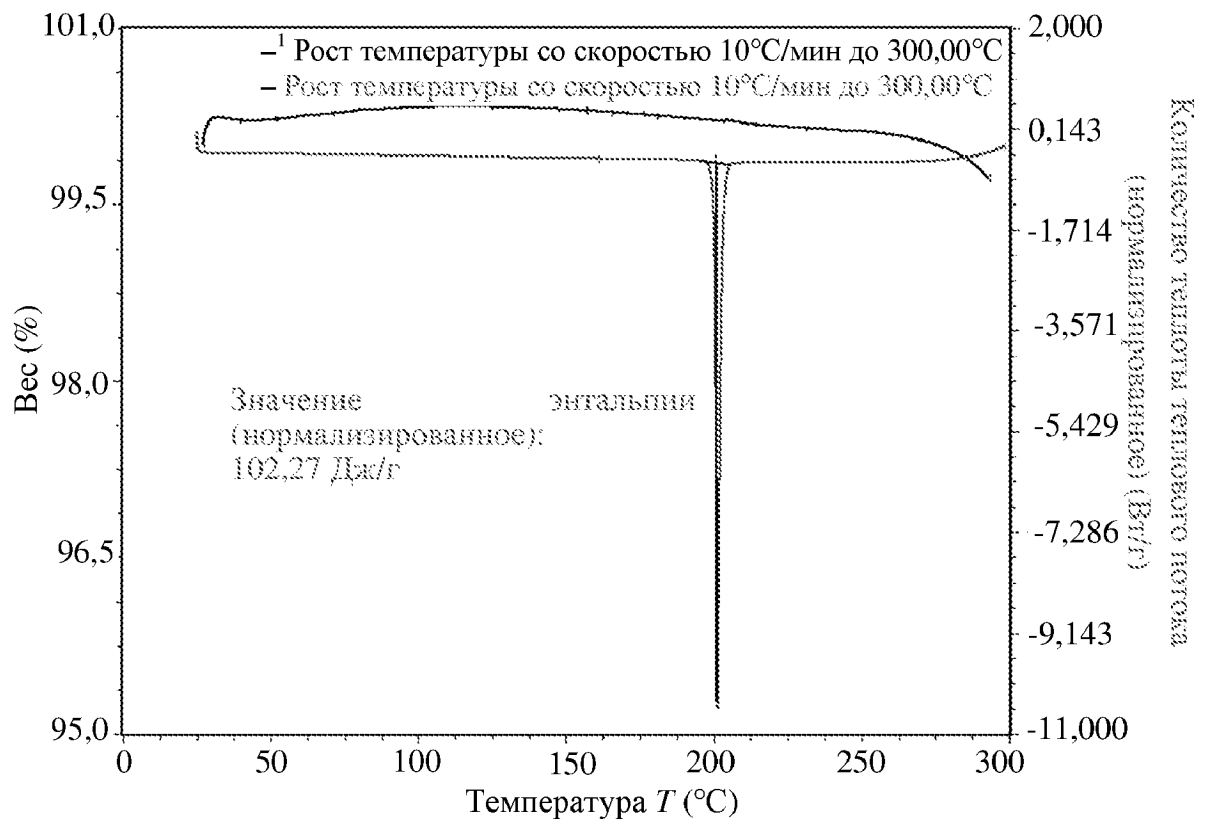
Фиг. 22



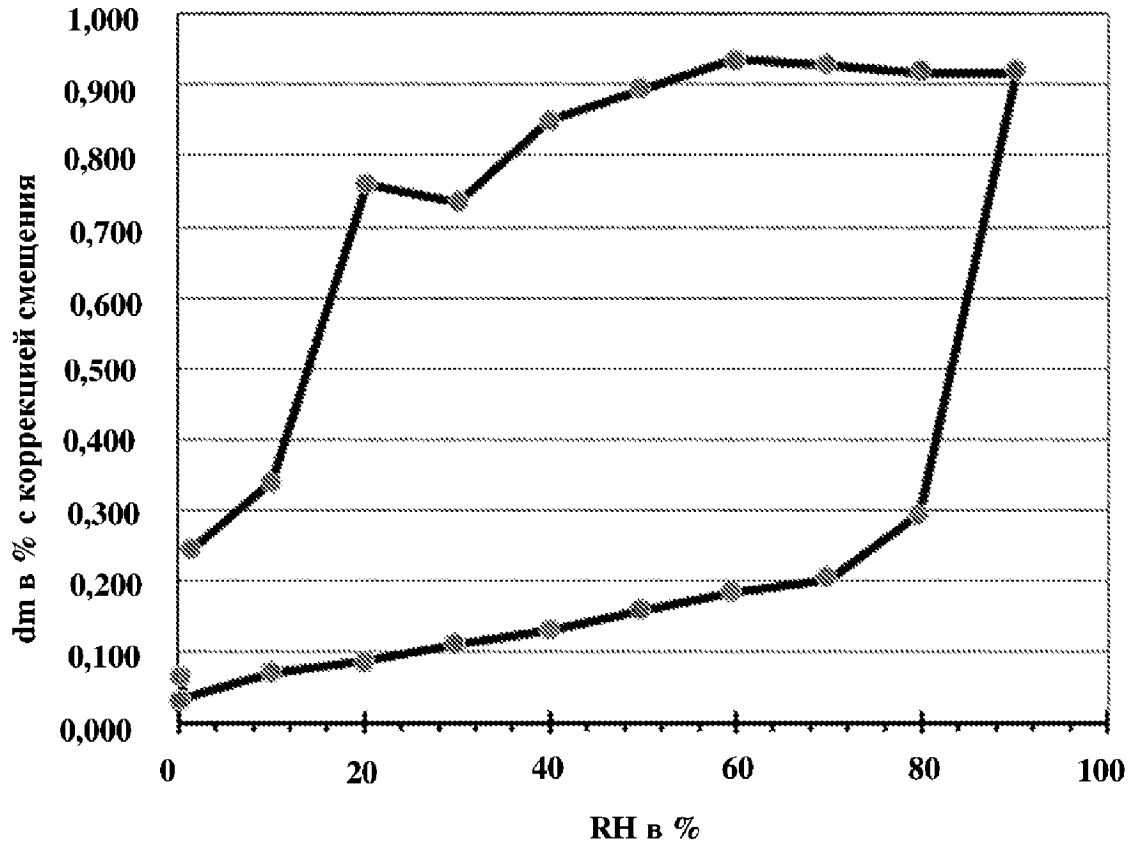
Фиг. 23



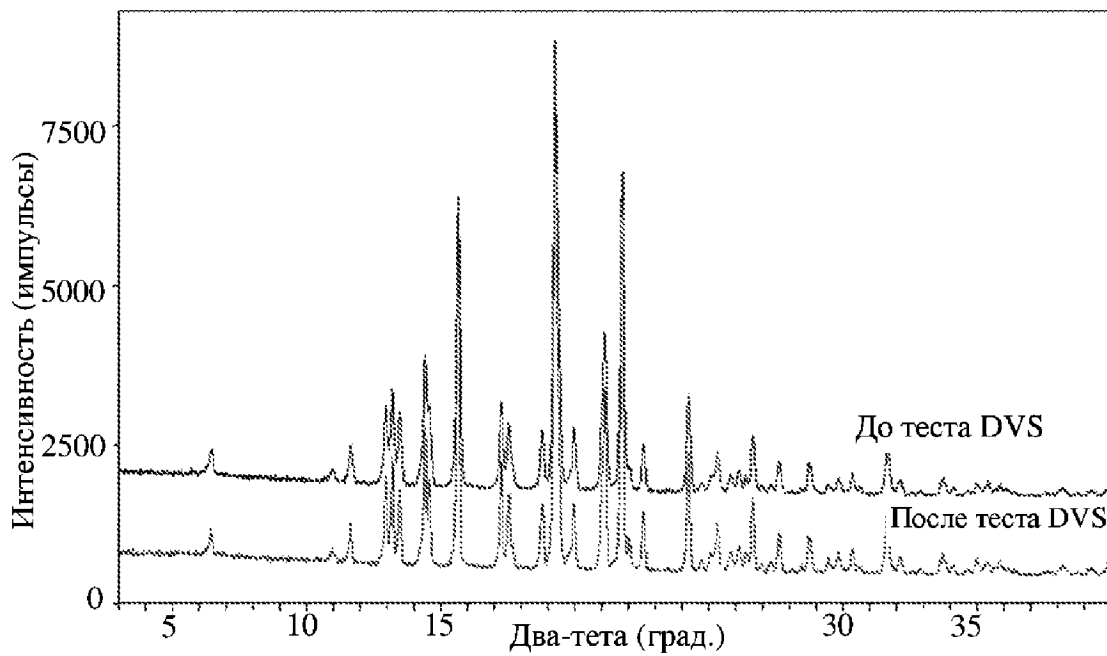
Фиг. 24



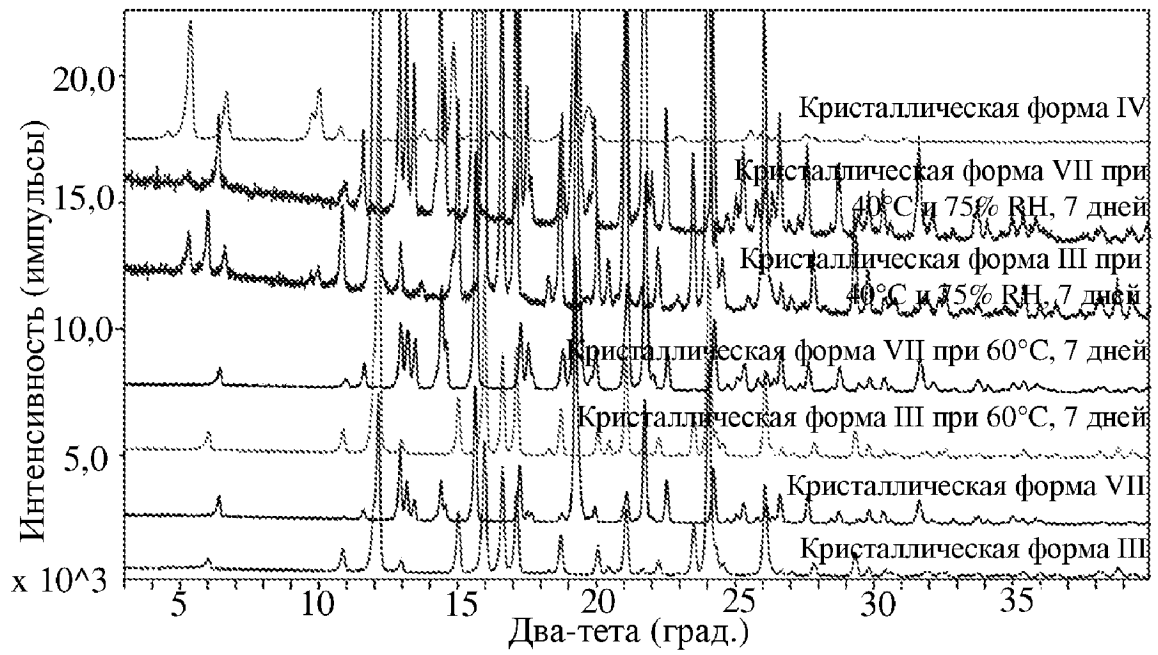
Фиг. 25



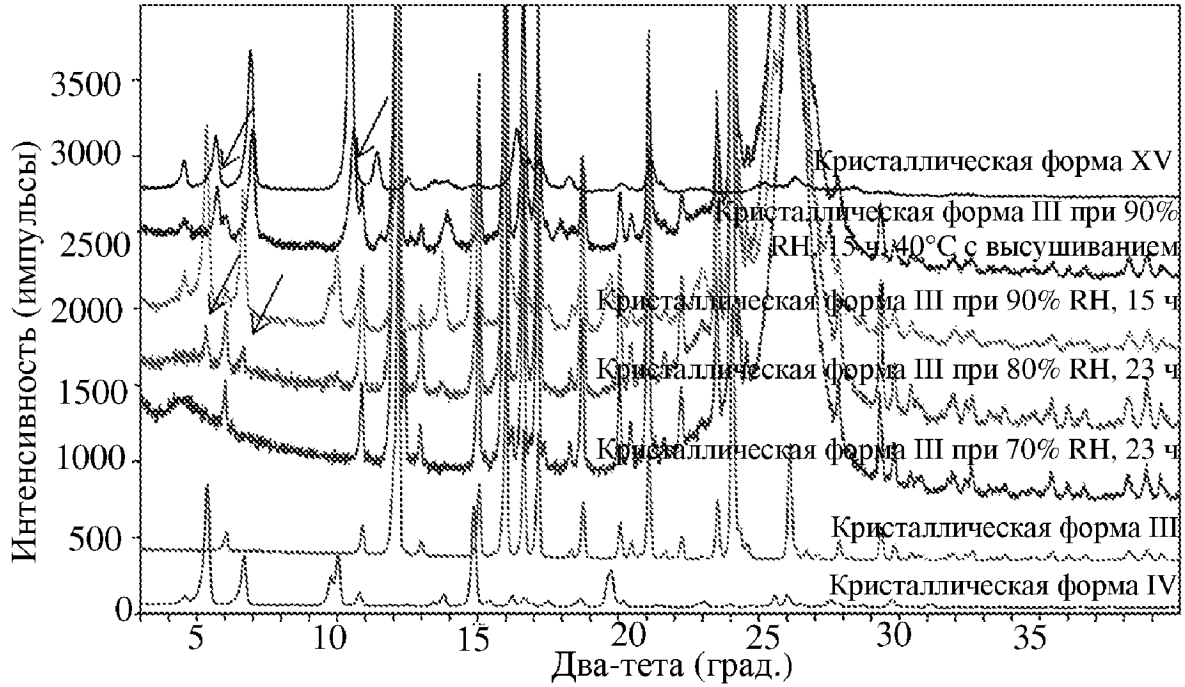
Фиг. 26



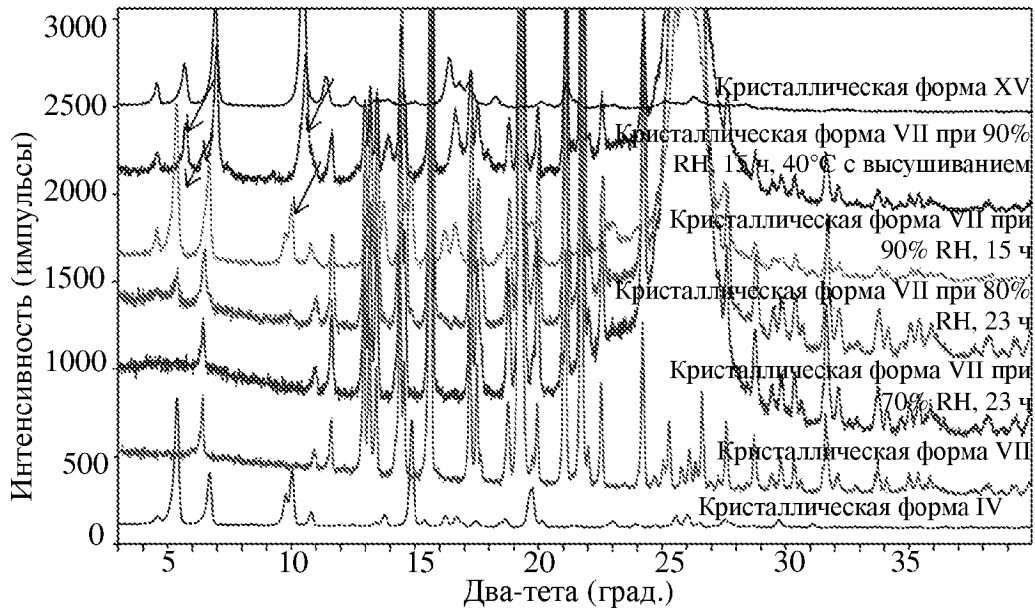
Фиг. 27



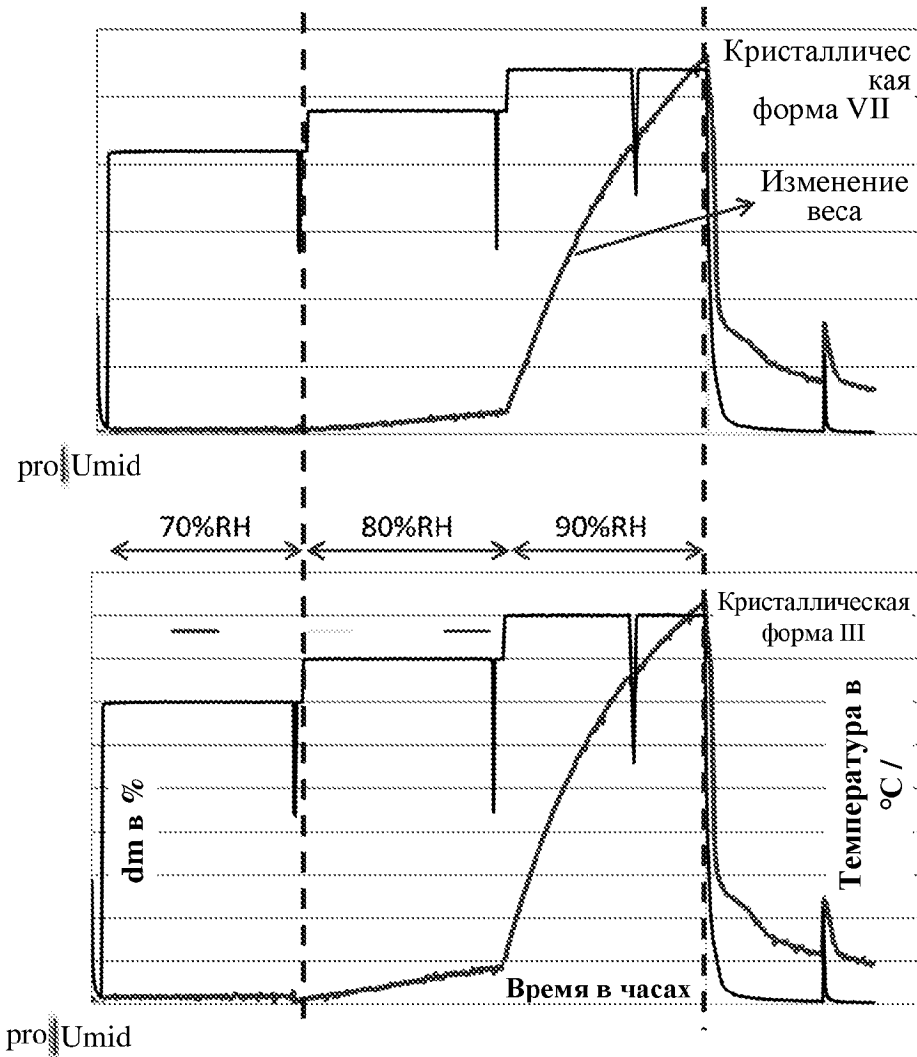
Фиг. 28



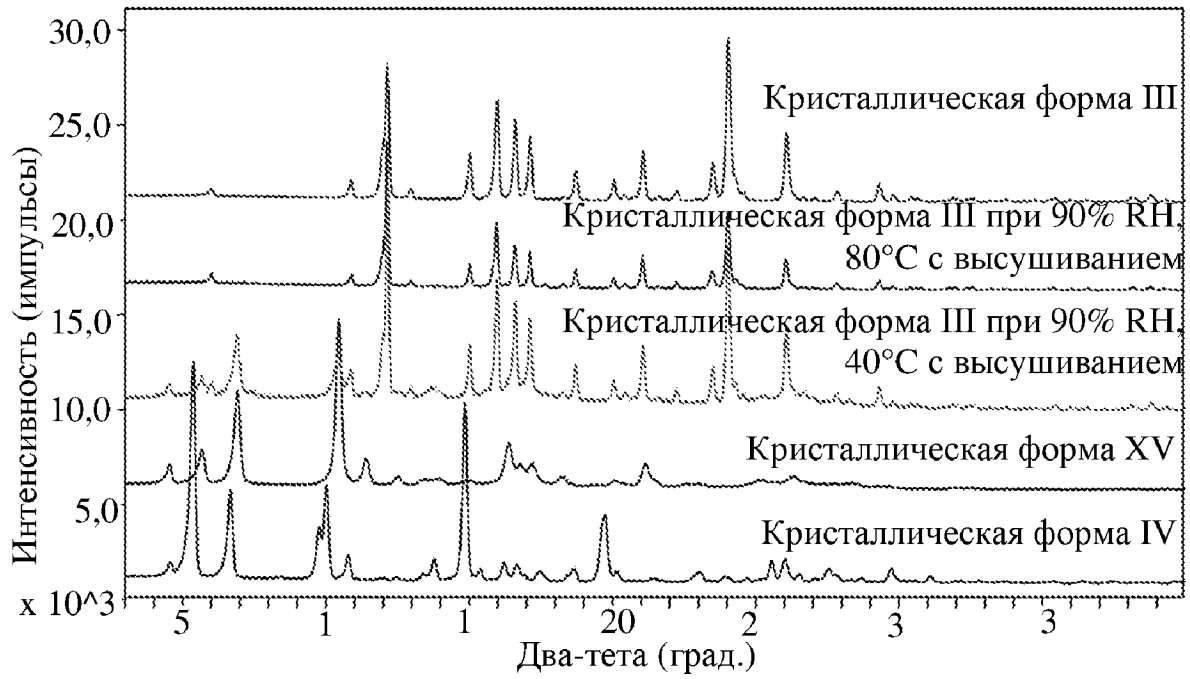
Фиг. 29



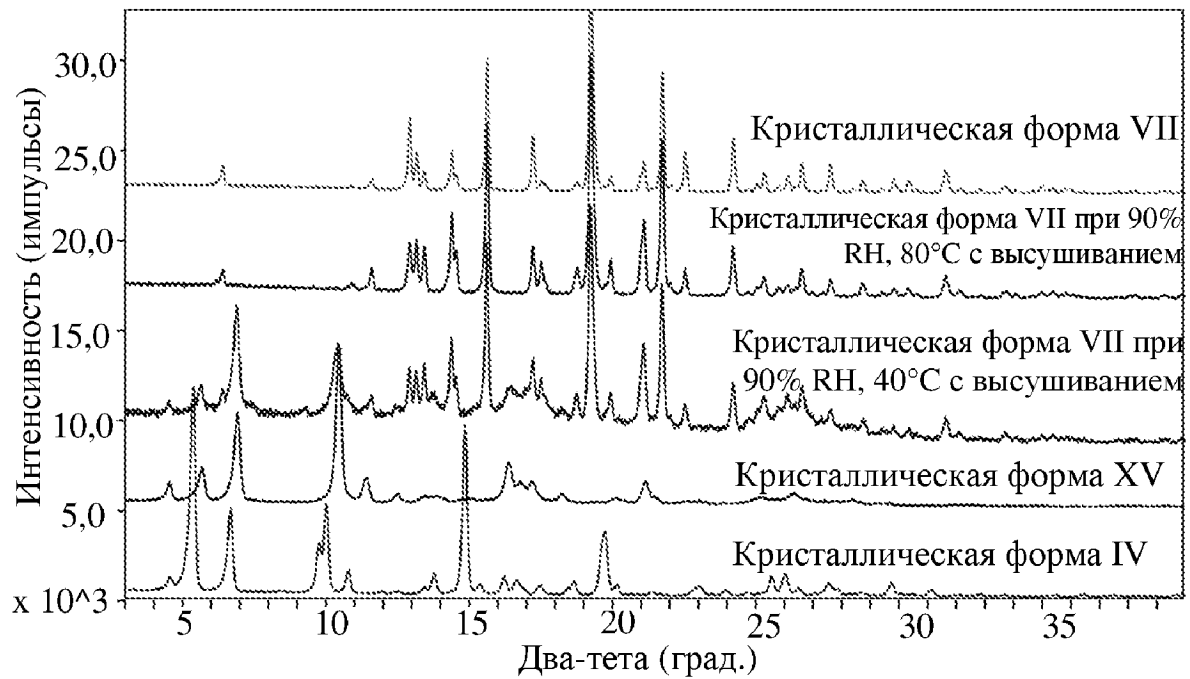
Фиг. 30



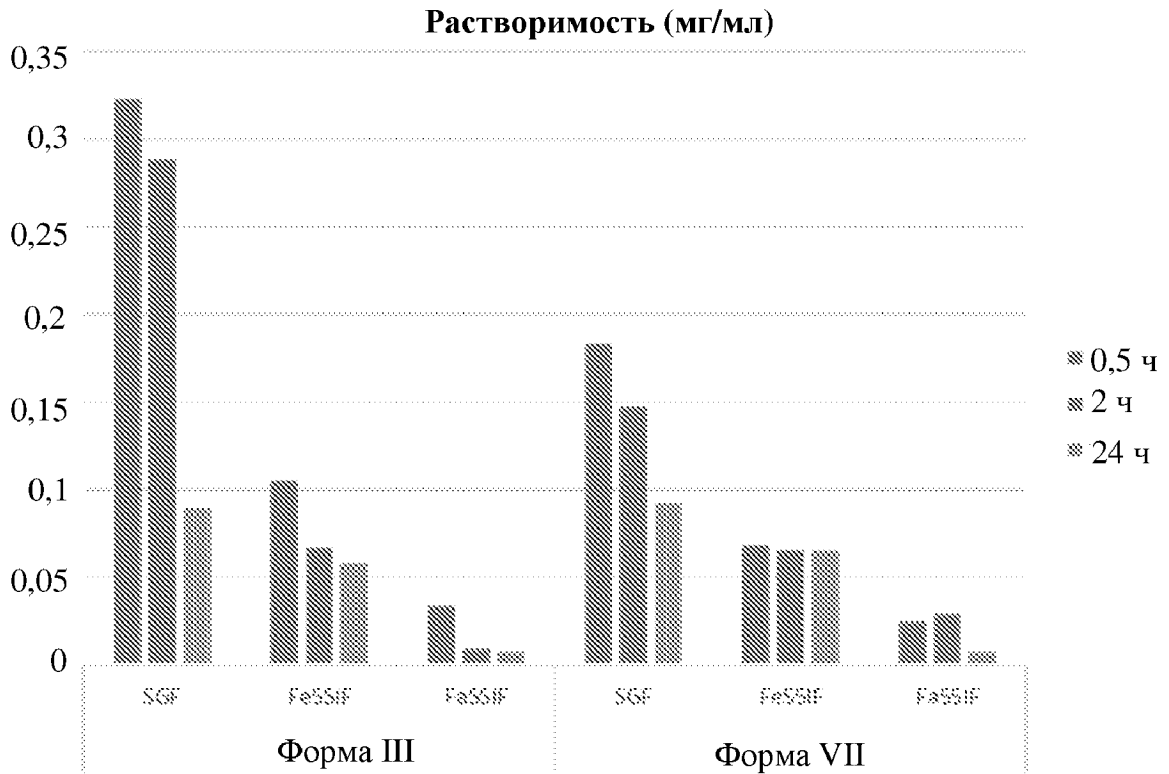
Фиг. 31



Фиг. 32



Фиг. 33



Фиг. 34

