

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393254 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.23(22) Дата подачи заявки
2022.05.18(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ТРИЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 10-2021-0064416

(32) 2021.05.18

(33) KR

(86) PCT/KR2022/007101

(87) WO 2022/245125 2022.11.24

(71) Заявитель:

ОНКОНИК ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.
(KR)

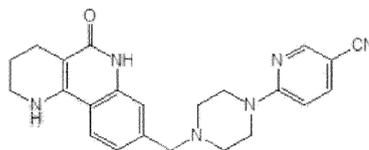
(72) Изобретатель:

Чон Сон Хен, Ан Чон Ги, Ким Джон
(KR)

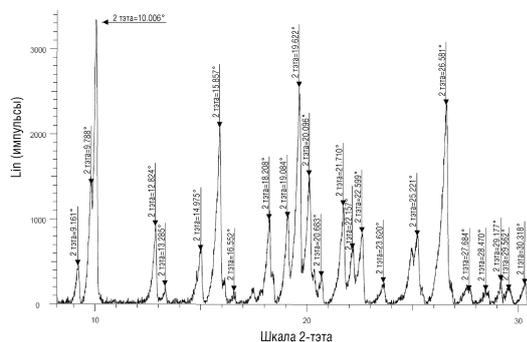
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллической форме цитрата трициклического производного соединения, представленного формулой 1, способу получения кристаллической формы цитрата, и кристаллической форме трициклического производного соединения, представленного формулой 1, успешно используемой для получения кристаллической формы цитрата.



Формула 1



A1

202393254

202393254

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579030EA/030

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ТРИЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

По настоящей заявке испрашивается приоритет заявки на патент Кореи № 10-2021-0064416, поданной 18 мая 2021 г., все содержание которой включено в настоящий документ как часть настоящего описания.

Настоящее изобретение относится к новой кристаллической форме соли трициклического производного соединения, обладающей превосходной ингибирующей активностью в отношении PARP и танкиразы, способу ее получения, превращению кристаллической формы и фармацевтической композиции, содержащей ее.

Уровень техники

Поли(АДР-рибоза) полимеразы (PARP) состоит из примерно 17 видов белков, включая PARP-1, PARP-2, PARP-3, PARP-4 (vPARP), PARP-5 (танкираза-1, танкираза-2), PARP-7, PARP-10 и подобных (Curr Pharm Des., 13(9), 933-962, 2007). Все они демонстрируют определенный уровень гомологии в своих каталитических доменах, но выполняют разные функции в клетке (BioEssays., 26(8), 882-893, 2004).

Первичная роль PARP-1 и PARP-2 заключается в содействии репарации ДНК путем АДР-рибозилирования и регулирования количества многих белков репарации ДНК. Когда ДНК в раковых клетках повреждается, PARP активируется для восстановления одноцепочечных разрывов ДНК, что может вызвать резистентность к различным видам лечения рака. Таким образом, можно ожидать противораковой эффективности от ингибиторов PARP, и, в частности, сообщалось, что они полезны для специфического уничтожения опухолей, в которых отсутствуют факторы репарации двухцепочечных повреждений ДНК, такие как BRCA-1 и BRCA-2, и, таким образом, их разрабатывают в виде пациент-специфических противораковых лекарственных средств для различных типов рака, таких как рак молочной железы, рак яичников и рак предстательной железы с аномальными факторами репарации двухцепочечных повреждений ДНК (Nature, 434, 913-916, 2005; Cancer Biology & Therapy, 4, 934-936, 2005).

Кроме того, ингибиторы PARP могут использоваться для лечения различных неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическое повреждение головного мозга, а также полезны для лечения воспалительных симптомов. Недавно была также предложена возможность лечения диабетической нейропатии ингибиторами PARP (Diabetes. 54(12), 3435-3441, 2005).

С одной стороны, известно, что танкираза-1 и танкираза-2, которые представляют собой PARP-5, участвуют в сигнальном пути Wnt/ β -катенин, процессе репарации ДНК и митозе, который тесно связан с клеточным циклом [Biochimica et Biophysica Acta, 1846, 201-205, 2014]. Кроме того, они действуют как положительный регулятор длины

теломеры. Следовательно, ингибирование танкиразы-1 и танкиразы-2 может ингибировать сигнальный путь Wnt/ β -катенин, процесс репарации ДНК и удлинение теломеры, тем самым проявляя противораковые эффекты посредством механизма, отличного от механизма PARP-1 [Nature Reviews Drug Discovery, 11, 923-936, 2012].

В международной публикации № WO 2016/200101 описаны различные трициклические производные соединения, которые являются ингибиторами PARP-1 и танкиразы, которые могут быть использованы для лечения заболеваний, вызванных активностью поли(ADP-рибозы) полимеразы (PARP). Эти соединения получают в форме свободных оснований или от моно- до трихлористоводородных солей, и большинство из них находятся в форме хлористоводородных солей. Авторы настоящего изобретения подтвердили, что соединения, полученные в международной публикации № WO 2016/200101, обладают настолько низкой растворимостью в воде, что их трудно использовать в качестве фармацевтических препаратов, и для получения соединений необходимо пройти несколько стадий, и, таким образом, они не являются предпочтительными для коммерческого использования. Соответственно, настоящее изобретение было завершено разработкой новой кристаллической формы соли, обладающей растворимостью в воде, применимой в фармацевтических препаратах и обеспечивающей стабильность, такую как фотостабильность, и нового способа ее получения, который может быть использован для коммерческого использования. Способ получения настоящего изобретения позволяет получить соединение высокой чистоты в стабильной кристаллической форме без дополнительного процесса очистки после завершения реакции и, таким образом, предлагает коммерчески очень полезный способ, одновременно обеспечивая возможность массового производства.

Описание

Техническая проблема

Целью настоящего изобретения является предложение новой кристаллической формы соли трициклического производного соединения, обладающей превосходной ингибирующей активностью в отношении PARP-1, танкиразы-1 или танкиразы-2, а также эффективного способа ее получения.

Исходя из вышеизложенного, его цель состоит в том, чтобы решить проблемы известного уровня техники, особенно низкую растворимость в воде, которая неприменима к фармацевтическим препаратам, и улучшить неэффективность необходимости прохождения нескольких стадий для повышения чистоты и в то же время снизить количество родственных веществ, которые трудно отделить/удалить после получения.

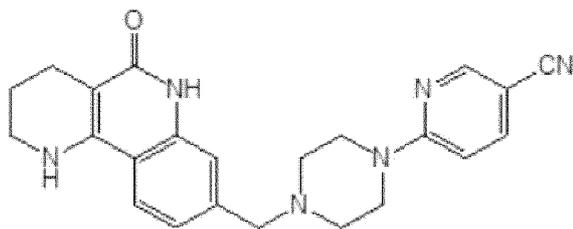
Другой целью настоящего изобретения является предложение фармацевтической композиции для профилактики или лечения различных заболеваний, вызванных активностью PARP-1, танкиразы-1 или танкиразы-2, содержащей кристаллическую форму цитрата трициклического производного соединения в качестве активного ингредиента.

Техническое решение

Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения

Настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму цитрата трициклического производного соединения, представленного Формулой 1 ниже:

[Формула 1]



Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения может представлять собой ангидрид.

Кристаллическая форма ангидрида может содержать примерно 1% масс. или менее, предпочтительно, 0,5% масс. или менее воды.

Кристаллическая форма ангидрида характеризуется значениями 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $10,01^\circ$, $15,86^\circ$, $19,62^\circ$ и $26,58^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма ангидрида может дополнительно иметь значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $9,79^\circ$, $20,10^\circ$ и $27,71^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма ангидрида по существу демонстрирует дифрактограмму, показанную на ФИГ. 7.

Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения может представлять собой моногидрат.

Кристаллическая форма моногидрата может содержать воду в диапазоне примерно от 2,0 до 4,5% масс., предпочтительно, примерно 3% масс. воды.

Кристаллическая форма моногидрата характеризуется наличием значений 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $6,94^\circ$, $9,99^\circ$, $16,57^\circ$, $18,17^\circ$, $23,68^\circ$ и $26,39^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма моногидрата может дополнительно иметь значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $11,89^\circ$, $13,35^\circ$, $15,07^\circ$ и $20,90^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма моногидрата цитрата по существу демонстрирует дифрактограмму, показанную на ФИГ. 10.

Цитрат трициклического производного соединения может представлять собой дигидрат.

Кристаллическая форма дигидрата может содержать воду в диапазоне примерно от 5,0 до 7,5% масс., предпочтительно, примерно 5,7% масс. воды. Кристаллическая форма дигидрида характеризуется наличием значений 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $8,15^\circ$, $10,96^\circ$, $16,09^\circ$, $21,47^\circ$, $25,45^\circ$ и $26,86^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма дигидрата может дополнительно иметь значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $13,35^\circ$, $18,73^\circ$ и $28,51^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма дигидрата цитрата по существу демонстрирует дифрактограмму, показанную на ФИГ. 13.

Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по

течение 3 месяцев в условиях длительного хранения (хранение при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и влажности $60\pm 5\%$). Кроме того, она может характеризоваться чистотой 99,5% или более, предпочтительно, 99,55% или более, при хранении в течение 6 месяцев. Кроме того, она может характеризоваться чистотой 99,7% или более при хранении в течение 12 месяцев. Кроме того, она может характеризоваться чистотой 99,7% или более при хранении в течение 24 месяцев. Кроме того, она может характеризоваться чистотой 99,7% или более при хранении в течение 36 месяцев.

Кроме того, она может характеризоваться тем, что чистота не снижается по сравнению с исходной чистотой при хранении в течение 9 месяцев и более в условиях длительного хранения (хранение при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и влажности $60\pm 5\%$).

Кроме того, она может характеризоваться чистотой 99,6% и более при хранении в течение 3 месяцев и чистотой 99,5% и более при хранении в течение 6 месяцев в ускоренных условиях хранения (хранение при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ и влажности $75\pm 5\%$).

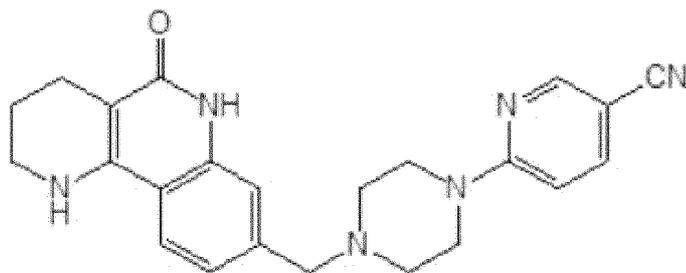
Кристаллическая форма цитрата производного трициклического соединения может характеризоваться тем, что площадь пика (%) родственных веществ составляет 0,30% или менее, более предпочтительно, 0,29% или менее при анализе ВЭЖХ после 3 месяцев хранения в условиях длительного хранения (хранения при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и влажности $60\pm 5\%$). Кроме того, она может характеризоваться тем, что площадь пика (%) родственных веществ составляет 0,32% или менее, более предпочтительно, 0,30% или менее при анализе ВЭЖХ после 6 месяцев хранения. Кроме того, она может характеризоваться тем, что площадь пика (%) родственных веществ составляет 0,32% или менее, предпочтительно, 0,30% или менее при анализе ВЭЖХ после 12 месяцев хранения. Кроме того, она может характеризоваться тем, что площадь пика (%) родственных веществ составляет 0,35% или менее при анализе ВЭЖХ после 24 месяцев хранения. Кроме того, она может характеризоваться тем, что площадь пика (%) родственных веществ составляет 0,32% или менее при анализе ВЭЖХ после 36 месяцев хранения.

Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения может характеризоваться тем, что площадь пика (%) родственных веществ составляет 0,35% или менее, более предпочтительно, 0,25% или менее при анализе ВЭЖХ после 3 месяцев хранения в условиях ускоренного хранения (хранение при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ и влажности $75\pm 5\%$). Кроме того, она может характеризоваться тем, что площадь пика (%) родственных веществ составляет 0,33% или менее, более предпочтительно, 0,30% или менее при анализе ВЭЖХ после 6 месяцев хранения.

Кристаллическая форма трициклического производного соединения

Кроме того, настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму производного трициклического соединения, представленную Формулой 1 ниже:

[Формула 1]



Трициклическое производное соединение (свободное основание) Формулы 1 представляет собой активный ингредиент, который демонстрирует эффективность ингибиторов PARP и танкиразы *in vivo*, а также очень успешно используется в качестве промежуточного соединения для получения кристаллической формы цитрата, который представляет собой его кислотно-аддитивную соль.

Кристаллическая форма трициклического производного соединения может представлять собой ангидрид.

Кристаллическая форма ангидрида характеризуется содержанием примерно 1% масс. или менее, предпочтительно, 0,5% масс. или менее воды.

Кристаллическая форма трициклического производного соединения характеризуется наличием значений 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $7,88^\circ$, $10,23^\circ$, $15,16^\circ$, $19,27^\circ$, $22,79^\circ$ и $23,94^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма трициклического производного соединения может дополнительно содержать значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $13,89^\circ$, $15,78^\circ$, $18,05^\circ$ и $19,51^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма трициклического производного соединения по существу демонстрирует дифрактограмму, показанную на ФИГ. 1.

Кристаллическая форма трициклического производного соединения может представлять собой дигидрат.

Кристаллическая форма дигидрата может характеризоваться содержанием воды в диапазоне примерно от 7,0 до 9,5% масс., предпочтительно, примерно 8,3% масс. воды.

Кристаллическая форма дигидрида характеризуется наличием значений 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $7,95^\circ$, $10,25^\circ$, $13,25^\circ$, $13,78^\circ$, $21,12^\circ$ и $25,22^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма дигидрата может дополнительно содержать значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $11,93^\circ$, $12,50^\circ$, $15,98^\circ$, $19,12^\circ$, $22,80^\circ$ и $26,72^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

Кроме того, кристаллическая форма дигидрата по существу демонстрирует дифрактограмму, показанную на ФИГ. 4.

Способ получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения

<1 способ>

Настоящее изобретение предлагает способ получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения, как показано на схеме 1-1 ниже.

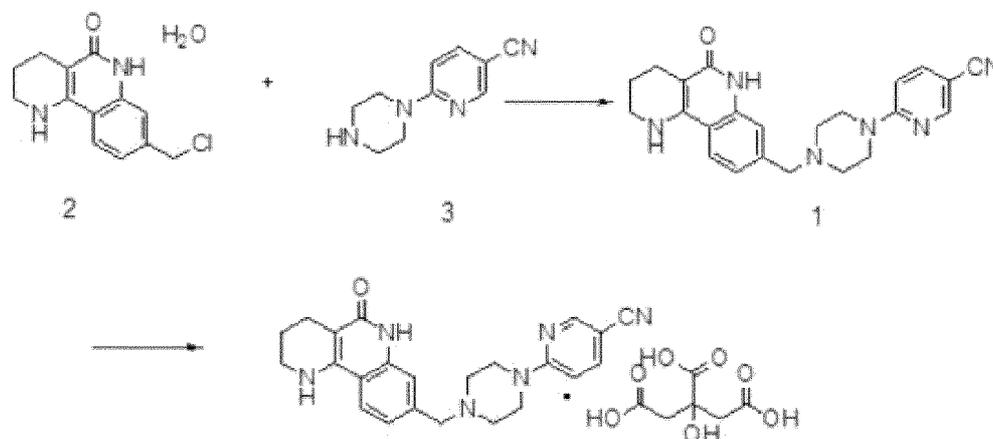
Способ получения по настоящему изобретению обладает характеристиками, обеспечивающими превосходный выход и чистоту, и значительно повышающими эффективность получения за счет упрощения процесса получения.

Кристаллическую форму цитрата трициклического производного соединения, представленного Формулой 1 по настоящему изобретению, можно получить, включив следующие стадии:

(а) получение кристаллического соединения Формулы 1 путем взаимодействия соединения Формулы 2 с соединением Формулы 3 на схеме 1-1 ниже и последующего проведения процесса кристаллизации; и

(b) взаимодействие кристаллического соединения Формулы 1, указанной выше, с лимонной кислотой при температуре от 50 до 80°C в одном или нескольких растворителях, выбранных из группы, состоящей из органического растворителя и воды:

[Схема 1-1]



Далее способ получения будет подробно описан постадийно.

<Стадия (а)>

Реакцию на стадии (а) выше можно проводить в присутствии органического амина, такого как пиридин, триэтиламин и диэтилизопропиламин, или основания, такого как карбонат калия.

Температура реакции конкретно не ограничена, но обычно ее можно проводить при температуре от низкой до повышенной, предпочтительно, от комнатной до повышенной температуры.

В частности, в качестве растворителя реакции на стадии (а) выше может использоваться по меньшей мере один, выбранный из N, N-диметилформамида (DMF), диметилацетамида (DMAc), N-метилпиперидона (NMP), диметилсульфоксида (DMSO) и подобных, и когда используются эти растворители, по сравнению со случаем использования обычных органических растворителей, время реакции резко сокращается (время реакции сокращается с 24 часов до 6 часов), перемешивание с обратным холодильником не требуется, и дополнительные процессы, такие как дополнительная перекристаллизация и хроматографии, не требуются из-за снижения родственных веществ, и таким образом, обеспечивается эффект значительного упрощения процесса.

В процессе кристаллизации на стадии (а), в качестве растворителя кристаллизации можно использовать по меньшей мере один растворитель, выбранный из метанола, этанола, изопропанола, бутанола, ацетона, ацетонитрила, этилацетата, тетрагидрофурана и воды. В качестве воды можно использовать очищенную или дистиллированную воду.

В частности, когда в качестве растворителя для кристаллизации используется вода, можно получить кристаллы с высоким выходом и высокой чистотой без дополнительных процессов, таких как перекристаллизация, и процесс может быть значительно упрощен и, таким образом, он пригоден для процессов массового синтеза.

Кроме того, на стадии (а) выше, когда диметилформамид (ДМФ) используется в качестве растворителя реакции и вода используется в качестве растворителя кристаллизации, обеспечивается лучший эффект. То есть, кристаллы высокой чистоты с высоким выходом можно получить без дополнительных процессов, таких как перекристаллизация, и этот процесс можно значительно упростить, и, таким образом, он подходит для процессов массового синтеза.

Реакцию на стадии (а) выше можно проводить при температуре от 35 до 55°C, и процесс фильтрации можно дополнительно проводить после процесса кристаллизации. В частности, стадия (а) настоящего изобретения характеризуется обеспечением превосходной чистоты до такой степени, что перекристаллизация и подобные не являются необходимыми.

<Стадия (b)>

Цитрат трициклического производного соединения, полученный данным способом получения, может представлять собой ангидрид или гидрат, и гидрат может представлять собой моногидрат или дигидрат.

Среди растворителей на стадии (b) выше, в качестве органического растворителя можно использовать по меньшей мере один, выбранный из метанола, этанола, ацетона, изопропанола, ацетонитрила, бутанола, пропанола и тетрагидрофурана.

В настоящем изобретении в качестве воды можно использовать очищенную воду или дистиллированную воду.

Цитрат трициклического производного соединения, полученный данным способом получения, может быть получен в кристаллической форме, и когда он представляет собой кристаллическую форму ангидрида лимонной кислоты, в качестве растворителя на стадии (b) выше можно использовать органический растворитель из числа растворителей, описанных выше, и предпочтительно может быть использован смешанный растворитель из метанола и этанола. В этом случае, метанол и этанол в смешанном растворителе можно смешивать и использовать в объемном соотношении от 1:9 до 9:1, и предпочтительно, использовать в объемном соотношении от 4:9 до 2:7.

Кроме того, когда цитрат трициклического производного соединения представляет собой моногидрат, органический растворитель и вода, описанные выше, могут быть смешаны и использованы в объемном соотношении от 1:9 до 9:1 в качестве растворителя на стадии (b) выше, и, предпочтительно, может быть использован смешанный

растворитель из метанола и воды. В этом случае, метанол и вода в смешанном растворителе могут использоваться в объемном соотношении от 3:7 до 7:3.

Кроме того, когда цитрат трициклического производного соединения представляет собой дигидрат, органический растворитель и вода, описанные выше, могут быть смешаны и использованы в объемном соотношении от 2:8 до 0:10 в качестве растворителя на стадии (b) выше, и предпочтительно можно использовать воду.

После завершения реакции на стадии (b) выше, продукт реакции может быть дополнительно подвергнут процессу фильтрации. В этом случае, кристаллическое соединение может быть получено с превосходной чистотой и выходом путем фильтрации и сушки после завершения реакции даже без дополнительных процессов, таких как дополнительная перекристаллизация и хроматография.

<2 способ>

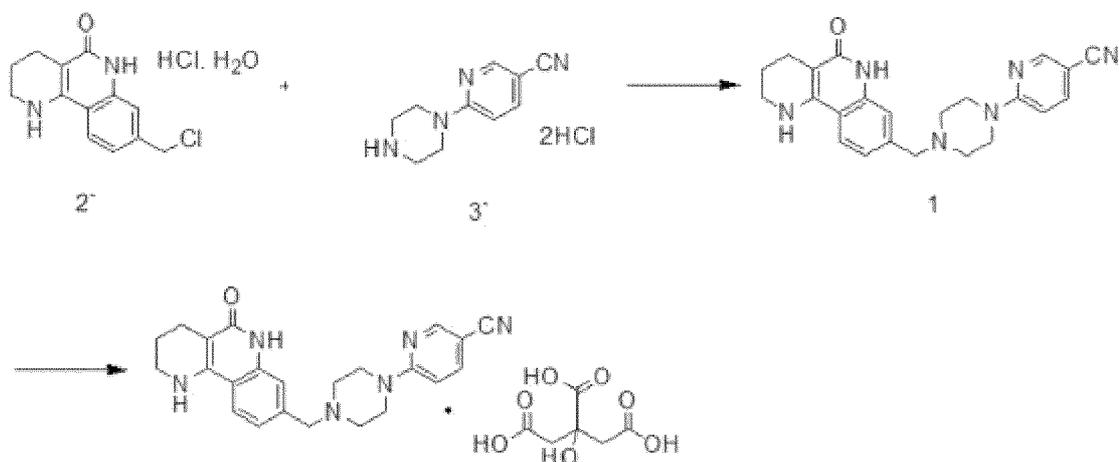
Настоящее изобретение предлагает способ получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения, как показано на следующей схеме 1-2. Способ получения по настоящему изобретению обладает характеристиками, обеспечивающими превосходный выход и чистоту, и значительно повышающими эффективность получения за счет упрощения процесса получения.

Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения, представленного Формулой 1 выше по настоящему изобретению, может быть получена включением следующих стадий:

(1) получение кристаллического соединения Формулы 1 реакцией соединения Формулы 2' с соединением Формулы 3' на схеме 1-2 ниже и последующим проведением процесса кристаллизации; и

(2) реакция кристаллического соединения Формулы 1 с лимонной кислотой при температуре от 50 до 80°C в одном или нескольких растворителях, выбранных из группы, состоящей из органического растворителя и воды:

[Схема 1-2]

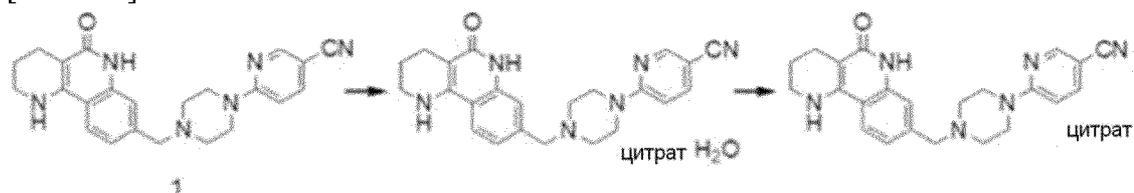


Вышеуказанные стадии (1) и (2) могут быть выполнены таким же образом, как стадии (a) и (b) в 1 способе, описанном выше, за исключением того, что используется

измененный исходный материал.

С другой стороны, когда кристаллическую форму цитрата трициклического производного соединения получают в виде ангидрида 1 или 2 способом, ангидрид может быть получен в кристаллической форме ангидрида путем добавления цитрата к трициклическому производному соединению, представленному Формулой 1 на стадии (b) или стадии (2) выше, но, как показано на Схеме 2 ниже, его можно получить путем получения соединения Формулы 1 в кристаллической форме моногидрата цитрата и последующего превращения кристаллической формы гидрата обратно в кристаллическую форму ангидрида.

[Схема 2]



На схеме 2 выше, процесс превращения моногидрата в ангидрид можно осуществлять путем реакции моногидрата в органическом растворителе или смешанном растворителе из органического растворителя и воды при температуре от 50 до 80°C. В этом случае может быть дополнительно осуществлен процесс фильтрации.

В этом случае, в качестве органического растворителя можно использовать по меньшей мере один растворитель, выбранный из этанола, ацетона, изопропанола, ацетонитрила, пропанола, бутанола, этилацетата и тетрагидрофурана.

Кроме того, когда используется смешанный растворитель, полезный эффект снижения уровня остаточного растворителя может быть обеспечен за счет содержания небольшого количества воды.

Воду, включаемую в смешанный растворитель, можно использовать в количестве от 2 до 15 массовых частей, предпочтительно, от 4 до 8 массовых частей, в расчете на 100 массовых частей моногидрата. Когда вода включена в количестве менее 2 массовых частей, трудно получить вышеуказанный эффект, и когда ее включают в количестве, превышающем 15 массовых частей, превращение в ангидрид может не произойти, что не является предпочтительным.

Таким образом, когда ангидрид цитрата получают из гидрата цитрата, можно достичь эффекта, при котором родственные вещества дополнительно удаляются в процессе превращения кристаллической формы из гидрата в ангидрид, так что может быть получено соединение более высокой чистоты.

В способе получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения по настоящему изобретению,

реакция на стадии (a) выше может быть проведена без проведения процесса кипячения с обратным холодильником, процесс перекристаллизации может быть не проведен дополнительно после процесса кристаллизации на стадии (a) выше, и процесс

очистки с помощью колоночной хроматографии может быть не проведен после процесса кристаллизации на стадии (а) выше.

В соответствии со способом получения по настоящему изобретению, даже если не проводить все из процесса кипячения с обратным холодильником, процесса перекристаллизации и процесса очистки хроматографией в трубке, обеспечивается превосходный выход и чистота, и количество процессов получения может быть значительно уменьшено.

В способе получения, соединение Формулы 2 на схеме 1-1 выше может быть получено путем включения стадий:

(а) взаимодействия с хлороводородной кислотой после добавления органического растворителя к соединению Формулы 4 на схеме 3-1 ниже;

(b) добавления к продукту реакции органического растворителя и воды в объемном соотношении от 1:1 до 1:3; и

(с) доведения pH продукта реакции на стадии (b) до 8-10 и последующее фильтрование:

[Схема 3-1]



В приведенном выше соединении 4, «Pro» может представлять собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из арильной группы, бензильной группы, бензилоксиметильной группы, параметоксибензильной группы (PMB) и метоксиметильной группы (MOM), предпочтительно, метоксиметильной группы.

На стадиях (а) и (b) выше, в качестве органического растворителя можно использовать по меньшей мере один растворитель, выбранный из этанола, ацетона, изопропанола, ацетонитрила, пропанола, бутанола, этилацетата и тетрагидрофурана.

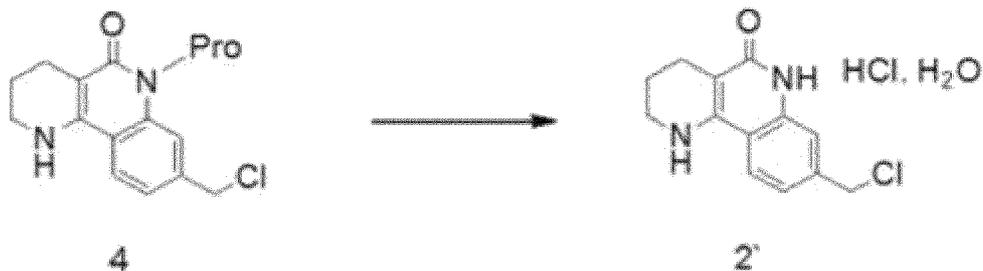
На стадии (с) выше, корректировка pH может быть выполнена с использованием основания, и в качестве основания может быть использовано по меньшей мере одно основание, выбранное из группы, состоящей из NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃ и подобных.

Кроме того, в способе получения, соединение Формулы 2' на схеме 1-2 выше может быть получено путем включения стадий:

(1) взаимодействия с хлороводородной кислотой после добавления органического растворителя к соединению Формулы 4 на схеме 3-2 ниже; и

(2) добавления водного раствора хлороводородной кислоты после завершения реакции к реакционному раствору и фильтрования:

[Схема 3-2]



На стадии (1) выше, реакцию можно проводить при температуре от 75 до 85°C. Кроме того, реакцию можно проводить в течение от 1 до 4 часов, предпочтительно, от 2 до 3 часов, и в этом случае также можно осуществлять перемешивание.

На стадии (2) выше, добавление водного раствора хлористоводородной кислоты можно осуществлять после охлаждения реакционного раствора, и температура охлаждения может составлять от 10 до 40°C. Предпочтительно, она может составлять от 15 до 25°C.

Водный раствор хлористоводородной кислоты можно использовать при объемной концентрации от 5 до 25%, предпочтительно, от 10 до 20% хлористоводородной кислоты. Водный раствор хлористоводородной кислоты можно добавлять в количестве от 0,1 до 6,5 массовых частей, предпочтительно, от 1,5 до 4,5 массовых частей, в расчете на 100 массовых частей исходного материала.

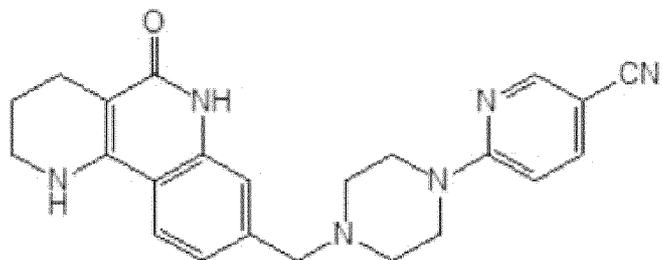
На стадии (1) выше, в качестве органического растворителя можно использовать по меньшей мере один растворитель, выбранный из этанола, ацетона, изопропанола, ацетонитрила, пропанола, бутанола, этилацетата и тетрагидрофурана.

После стадии (2) выше, для промывки предпочтительно может быть использован по меньшей мере один спирт, выбранный из изопропилового спирта, очищенной воды и подобных.

Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму цитрата трициклического производного соединения, ее применение и способ лечения с ее использованием

Настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию для профилактики или лечения заболеваний, вызванных активностью PARP-1, танкиразы-1 или танкиразы-2, содержащую в качестве активного ингредиента кристаллическую форму цитрата трициклического производного соединения, представленного Формулой 1 ниже:

[Формула 1]



Заболевания, вызванные активностью PARP-1, танкиразы-1 или танкиразы-2, могут включать нейропатологическую боль, эпилепсию, инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, шизофрению, хроническую или острую боль, ишемическое повреждение головного мозга, потерю нейронов после гипоксии, травму и повреждение нервов, нейродегенеративные заболевания, атеросклероз, гиперлипидемию, сердечно-сосудистые заболевания, такие как повреждение сердечно-сосудистой ткани, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия и кардиогенный шок, диабетическую нейропатию, остеоартрит, остеопороз или рак, и подобные.

Кристаллическую форму цитрата трициклического производного соединения по настоящему изобретению можно с пользой использовать для профилактики или лечения заболеваний, вызванных активностью PARP-1, танкиразы-1 или танкиразы-2, особенно невропатологической боли, нейродегенеративных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, диабетической нейропатии, воспалительных заболеваний, остеопороза или рака, путем ингибирования активности поли(АДР-рибозы) полимеразы.

Рак может иметь форму солидного рака на поздней стадии, рецидивирующего солидного рака или метастатического солидного рака. Салидный рак может представлять собой, но не ограничен ими, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак яичников на последней стадии, серозный рак яичников высокой степени злокачественности (включая рак фаллопиевых труб и первичный рак брюшины), метастатический рак, метастазирующий из первичного рака яичников, рака молочной железы, рака предстательной железы и рака поджелудочной железы.

Каждая из композиций, содержащая цитрат трициклического производного соединения по настоящему изобретению, может быть составлена и использована в форме пероральных препаратов, таких как таблетки, порошки, гранулы, пилюли, капсулы, суспензии, эмульсии, растворы для внутреннего применения, эмульсии и сиропы, препараты для наружного применения, суппозитории или стерильные растворы для инъекций по общепринятым методикам.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, один или несколько эксципиентов и/или разбавителей.

Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают твердые вещества и/или жидкости, например, этанол, глицерин, воду и подобные. Количество носителей в терапевтической композиции может варьироваться от примерно 5 до примерно 99% масс. в расчете на общую массу терапевтической композиции или терапевтической комбинации. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов и разбавителей включают нетоксичные совместимые наполнители, связующие агенты, разрыхлители, буферы, консерванты, смачивающие агенты, наполнители, антиоксиданты, смазывающие агенты,

ароматизаторы, загустители, красители, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, суспендирующие агенты и подобные. Такими эксципиентами и разбавителями могут быть, но не ограничены ими, лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, ксилит, эритрит, мальтит, крахмал, аравийская камедь, альгинат, желатин, фосфат кальция, силикат кальция, целлюлоза, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, вода, метилгидроксibenзоат, пропилгидроксibenзоат, тальк, стеарат магния, минеральное масло или подобные, и специалистам в данной области техники будет очевидно, что можно использовать все другие фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты и разбавители.

В фармацевтической композиции настоящего изобретения, кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения содержится в терапевтически эффективном количестве или профилактически эффективном количестве. Предпочтительная дозировка цитрата трициклического производного соединения по настоящему изобретению варьируется в зависимости от состояния и массы тела пациента, тяжести заболевания, формы лекарственного средства, и пути и продолжительности введения, но может быть соответствующим образом выбрана специалистами в данной области техники. Однако для желаемого эффекта, кристаллическую форму цитрата трициклического производного соединения по настоящему изобретению можно вводить разделенными дозами от 0,0001 мг до 1000 мг, от 0,01 мг до 500 мг, от 0,1 мг до 300 мг, от 1 мг до 200 мг или от 50 до 200 мг один или несколько раз в день. Соединение Формулы 1 выше в композиции по настоящему изобретению может быть объединено в количестве от 0,0001 до 50% масс. в расчете на общую массу всей композиции.

Кроме того, настоящее изобретение предлагает применение кристаллической формы трициклического производного соединения, кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного средства для профилактики или лечения различных заболеваний, вызванных активностью PARP-1, танкиразы-1 или танкиразы-2.

Кроме того, настоящее изобретение предлагает способ лечения животного с заболеваниями, описанными выше, включающий введение животному эффективного количества кристаллической формы трициклического производного соединения, кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения или фармацевтической композиции.

Преимущественные эффекты

Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по настоящему изобретению оказывает превосходное ингибирующее действие на активность PARP-1, танкиразы-1 или танкиразы-2 и, таким образом, ее можно с пользой использовать для профилактики или лечения нейропатологической боли, нейродегенеративных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, диабетической невропатии, воспалительных заболеваний, остеопороза или рака.

Кроме того, кристаллическая форма цитрата трициклического производного

соединения по настоящему изобретению обладает улучшенной чистотой, растворимостью и стабильностью и, таким образом, обеспечивает эффект облегчения приготовления фармацевтических составов и улучшения стабильности при хранении.

Способ получения по настоящему изобретению предлагает соединение, имеющее превосходный выход и чистоту, и значительно повышает эффективность получения за счет упрощения процесса получения, и, таким образом, он предлагает способ, который является коммерчески очень полезным, одновременно обеспечивая возможность массового производства.

Описание чертежей

На ФИГ. 1 представлен график, иллюстрирующий пики при рентгенодифракционном анализе соединения Формулы 1 (ангидрида), полученного в примере 1.

На ФИГ. 2 представлен график, иллюстрирующий эндотермические пики при анализе ДСК соединения Формулы 1 (ангидрида), полученного в примере 1.

На ФИГ. 3 представлен график, иллюстрирующий результаты ТГА анализа соединения Формулы 1 (ангидрида), полученного в примере 1.

На ФИГ. 4 представлен график, иллюстрирующий пики при рентгенодифракционном анализе соединений Формулы 1 (дигидратов), полученных в примерах 1-4.

На ФИГ. 5 представлен график, иллюстрирующий эндотермические пики при анализе ДСК соединений Формулы 1 (дигидратов), полученных в примерах 1-4.

На ФИГ. 6 представлен график, иллюстрирующий результаты ТГА анализа соединений Формулы 1 (дигидратов), полученных в примерах 1-4.

На ФИГ. 7 представлен график, иллюстрирующий пики при рентгенодифракционном анализе цитрата соединения Формулы 1 (ангидрида), полученного в примере 2.

На ФИГ. 8 представлен график, иллюстрирующий эндотермические пики при анализе ДСК цитрата соединения Формулы 1 (ангидрида), полученного в примере 2.

На ФИГ. 9 представлен график, иллюстрирующий результаты ТГА анализа цитрата соединения Формулы 1 (ангидрида), полученного в примере 2.

На ФИГ. 10 представлен график, иллюстрирующий пики при рентгенодифракционном анализе цитрата соединения Формулы 1 (моногидрата), полученного в примере 3.

На ФИГ. 11 представлен график, иллюстрирующий эндотермические пики при ДСК анализе цитрата соединения Формулы 1 (моногидрата), полученного в примере 3.

На ФИГ. 12 представлен график, иллюстрирующий результаты ТГА анализа цитрата соединения Формулы 1 (моногидрата), полученного в примере 3.

На ФИГ. 13 представлен график, иллюстрирующий пики рентгенодифракционного анализа цитрата соединения Формулы 1 (дигидрата), полученного в примере 4.

На ФИГ. 14 представлен график, иллюстрирующий эндотермические пики при

анализе ДСК цитрата соединения Формулы 1 (дигидрата), полученного в примере 4.

На ФИГ. 15 представлен график, иллюстрирующий результаты ТГА анализа цитрата соединения Формулы 1 (дигидрата), полученного в примере 4.

На ФИГ. 16 представлен график, иллюстрирующий результаты измерения ингибирующего действия на фермент PARP-1 кристаллической формы ангидрида цитрата соединения Формулы 1 настоящего изобретения и обычных лекарственных средств.

На ФИГ. 17 представлен график, иллюстрирующий результаты измерения ингибирующего действия на фермент танкиразу-1 ангидрида цитрата соединения Формулы 1 настоящего изобретения и обычных лекарственных средств, и

на ФИГ. 18 представлен график, иллюстрирующий результаты измерения ингибирующего действия на фермент танкиразу-2 ангидрида цитрата соединения Формулы 1 настоящего изобретения и обычных лекарственных средств.

Лучший вариант

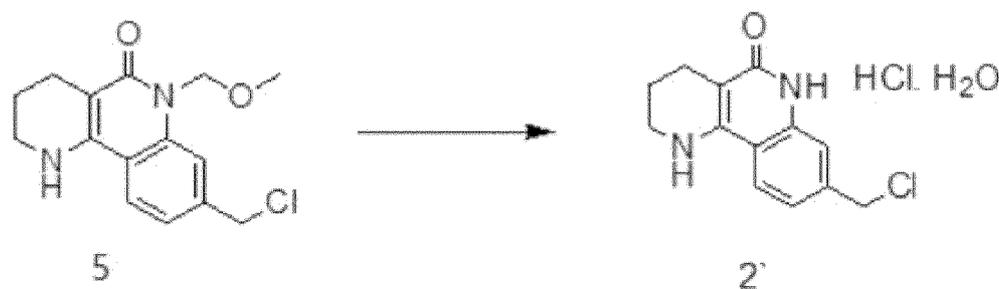
Далее настоящее изобретение будет описано более подробно посредством примеров. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что эти примеры предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения, и объем настоящего изобретения не следует рассматривать как ограничивающийся этими примерами.

Препаративный пример 1: Получение соединения 2



К соединению 5 (4,5 кг, 15,37 моль) добавляют 46,7 л этанола, и затем к нему добавляют с-НСl (5,3 л, 61,48 моль). После перемешивания при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов и подтверждения завершения реакции, смесь охлаждают и к ней добавляют 16 л этанола и 29,4 л очищенной воды. рН доводят до 8-10 6 N водным раствором NaOH, и затем фильтруют с получением соединения 2 (3,46 кг, выход 84,4%).

Препаративный пример 2: Получение соединения 2'

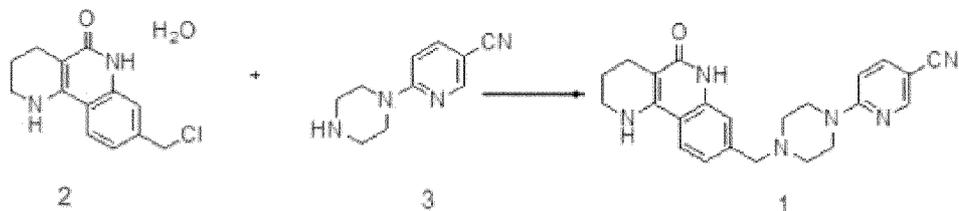


К соединению 5 (681,3 г, 2,33 моль) добавляют изопропанол (6813 мл), и затем туда добавляют с-НСl (970 г, 9,32 моль). Перемешивают в течение 2-3 часов при температуре от 75 до 85°C. После подтверждения завершения реакции, смесь охлаждают и добавляют 6

В водный раствор HCl. Полученное твердое вещество фильтруют с получением соединения 2' (600 г, выход 85,1%).

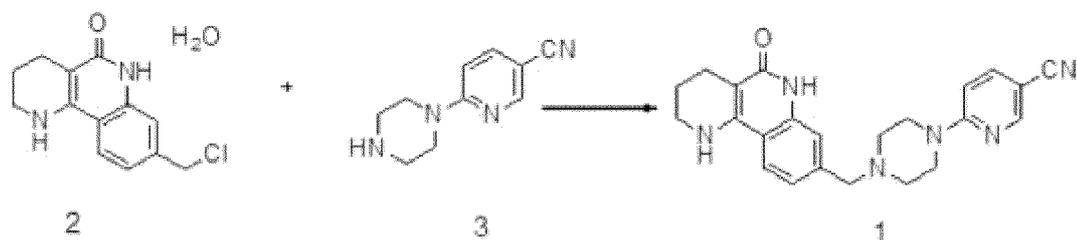
Пример 1: Синтез 6-{4-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h][1,6]нафтиридин-8-ил)метил]пиперазин-1-ил}никотинитрила (свободная форма)

(1) Пример 1-1



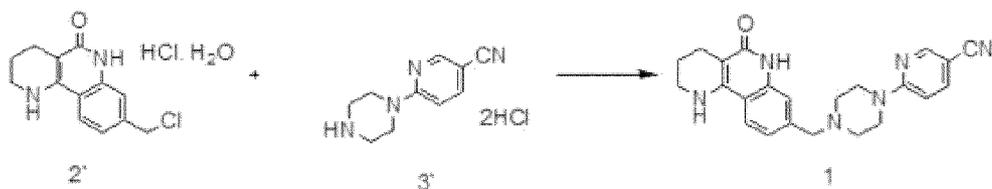
ДМФ (65 л) добавляют к соединению 2 (6,5 кг, 24,37 моль) и соединению 3 (5,73 кг, 30,46 моль). Туда добавляют триэтиламин (2,71 кг, 26,8 моль) и перемешивают при температуре от 45 до 50°C в течение 5 часов. После подтверждения завершения реакции, ее охлаждают и кристаллизуют добавлением метанола (130 л). Полученное твердое вещество фильтруют. К влажному твердому веществу добавляют 65 л метанола и перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 1,5 часов. После охлаждения, его фильтруют с получением соединения 1 (7,34 кг, выход 75,2%).

(2) Пример 1-2



ДМФ (100 мл) добавляют к соединению 2 (10 г, 37,49 ммоль) и соединению 3 (8,47 г, 44,99 ммоль). К нему добавляют триэтиламин (5,75 г, 41,24 ммоль) и перемешивают при температуре от 38 до 42°C в течение 6 часов. После подтверждения завершения реакции, ее охлаждают и кристаллизуют добавлением очищенной воды (100 мл). Полученное твердое вещество фильтруют с получением соединения 1 (13,99 г, выход 93%).

(3) Пример 1-3



К соединению 3' (750,34 г, 2,87 моль) добавляют ДМФ (9,96 л), и затем туда добавляют триэтиламин (1097 г, 10,84 моль) и перемешивают в течение 2 часов. Туда добавляют соединение 2' (664,3 г, 2,19 моль) и перемешивают при температуре от 45 до 50°C в течение 5,5 часов. После подтверждения завершения реакции, ее охлаждают и

кристаллизуют добавлением очищенной воды (19,93 л). Полученное твердое вещество фильтруют с получением безводных кристаллов соединения 1 (788,41 г, выход 89,9%).

(4) Пример 1-4

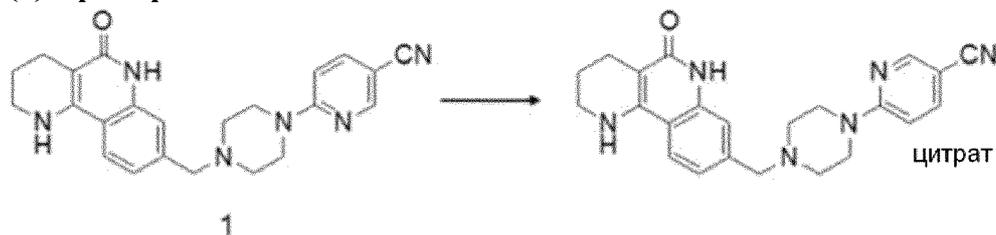
Соединение 1 (100 г, 249,7 ммоль), полученное в примерах 1-1-1-3, добавляют к смешанному растворителю ДМАЦ (1,6 л) и ТГФ (1,6 л), и затем растворяют путем перемешивания при температуре от 45 до 55°C. После фильтрации добавляют очищенную воду (3,2 л) и охлаждают до температуры от 0 до 10°C. Путем перемешивания и фильтрования при той же температуре получают кристаллы дигидрата соединения 1.

Как показано на ФИГ. 1-3, подтверждено, что соединение 1, полученное в примерах 1-1-1-3, имеет пики при значениях 2θ 7,88°, 10,23°, 13,89°, 15,16°, 15,78°, 18,05°, 19,27°, 19,51°, 22,79° и 23,94° при рентгенодифракционном (ПРД) анализе (ФИГ. 1), и эндотермический пик наблюдается при 272°C при анализе дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) (ФИГ. 2). Кроме того, в результате термогравиметрического анализа (ТГА) подтверждено, что он представляет собой безводную кристаллическую форму, поскольку изначально не наблюдалось потери массы (ФИГ. 3).

Подтверждено, что кристалл дигидрата соединения 1, дополнительно полученный в приведенном выше примере 1-4, показывает пики при значениях 2θ 7,95°, 10,25°, 13,25°, 13,78°, 21,12° и 25,22° при рентгенодифракционном (ПРД) анализе (ФИГ. 4), и эндотермические пики наблюдаются при 117°C и 272°C при анализе дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) (ФИГ. 5). Кроме того, в результате термогравиметрического анализа (ТГА) подтверждено, что он представляет собой дигидрат, поскольку потеря массы примерно 7,7% наблюдается при температуре примерно 94°C (ФИГ. 6).

Пример 2: Синтез ангидрида цитрата 6-{4-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h][1,6]нафтиридин-8-ил)метил]пиперазина-1-ил}нитрилом

(1) Пример 2-1



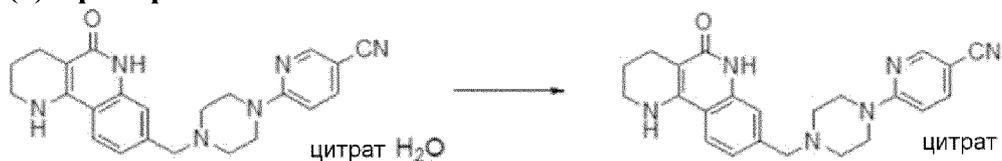
К лимонной кислоте (690,8 г, 3,59 моль) добавляют этанол (7,2 л) и метанол (2,4 л). Туда добавляют соединение 1 (960 г, 2,39 моль), полученное в приведенном выше примере 1, и перемешивают при температуре от 65 до 70°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры его фильтруют. К влажному твердому веществу добавляют метанол (7,2 л) и перемешивают с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения его фильтруют с получением целевого соединения (1,31 кг, 92%).

(2) Пример 2-2



Этанол (15,5 л), ацетон (15,5 л) и изопропанол (15,5 л) добавляют к цитрату 6-{4-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h][1,6]нафтиридин-8-ил)метил]пиперазин-1-ил}никотинонитрила (моногидрату) (4,7 кг, 7,7 моль), полученному в примере 3 ниже. После повышения температуры до 55°C, смесь перемешивают при температуре от 55 до 70°C в течение 4 часов. После охлаждения до 25°C или менее, ее перемешивают в течение 30 минут. Полученное твердое вещество фильтруют с получением кристаллической формы целевого соединения (4,39 кг, выход 96,3%).

(3) Пример 2-3

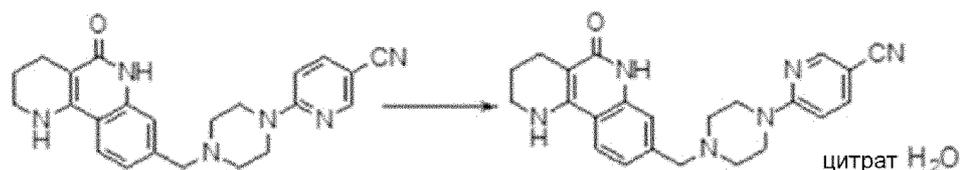


Этанол (2,5 л), ацетон (2,5 л) и изопропанол (2,5 л) добавляют к цитрату 6-{4-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h][1,6]нафтиридин-8-ил)метил]пиперазин-1-ил}никотинонитрилу (моногидрату) (500 г, 0,82 моля), полученному в примере 3 ниже, и туда добавляют очищенную воду (20 мл). После повышения температуры до 55°C, смесь перемешивают при температуре от 55 до 75°C в течение 4 часов. После охлаждения до 25°C или менее, ее перемешивают в течение 30 минут. Полученное твердое вещество фильтруют с получением кристаллической формы целевого соединения (470 г, выход 96,7%).

Как показано на ФИГ. 7-9, кристаллическое соединение ангидрида цитрата Формулы 1 показало пики при значениях 2θ 9,79°, 10,01°, 15,86°, 19,62°, 20,10°, 21,71° и 26,58° при рентгенодифракционном анализе (ФИГ. 7) и эндотермические пики наблюдаются при 230°C и 270°C при анализе ДСК (ФИГ. 8). Кроме того, в результате ТГА подтверждено, что это ангидрид, поскольку первоначально не наблюдается потеря массы (ФИГ. 9).

Способы примера 2-2 и примера 2-3 показали эффект, при котором родственные вещества дополнительно удаляются в процессе превращения гидрата в ангидрид, так что можно получить безводное кристаллическое соединение более высокой чистоты.

Пример 3: Синтез моногидрата цитрата 6-{4-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h][1,6]нафтиридин-8-ил)метил]пиперазин-1-ил}никотинонитрила

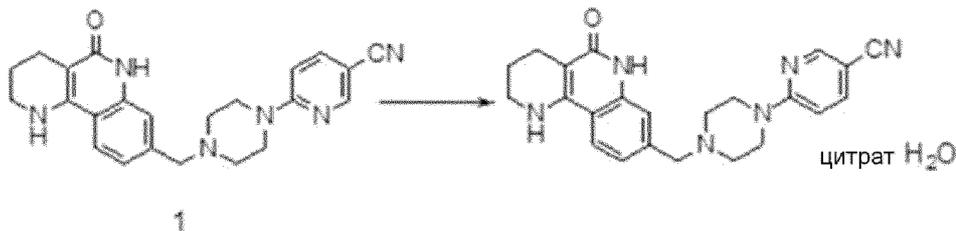


Метанол (25,7 л) и очищенную воду (25,7 л) добавляют к соединению 1 (7,34 кг, 18,32 моля), полученному в примере 1 выше. Добавляют лимонную кислоту (5,28 кг, 27,49 моль), растворенную в смешанном растворе 1:1 (22 л) метанола и очищенной воды. После перемешивания при температуре 15-25°C, в течение 30 минут температуру повышают до 60°C и перемешивают при температуре 60-70°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтруют с получением целевого соединения (10,7 кг, 95,8%).

Как показано на ФИГ. 10-12, кристаллическое соединение моногидрата цитрата Формулы 1 показывает пики при значениях 2θ 6,94°, 9,99°, 11,89°, 13,35°, 15,07°, 16,57°, 18,17°, 20,90°, 23,68° и 26,39° при рентгенодифракционном анализе (ФИГ. 10), и эндотермические пики наблюдаются при 120°C и 193°C при ДСК анализе (ФИГ. 11). Кроме того, в результате ТГА подтверждено, что он представляет собой моногидрат, поскольку потеря массы составила примерно 2,4% при температуре 80-120°C (ФИГ. 12).

В способе получения, целевое соединение получают в кристаллической форме по завершении реакции. Таким образом, не требуется перекристаллизация для повышения чистоты или дополнительный процесс для уменьшения остаточного растворителя.

Пример 4: Синтез дигидрата цитрата 6-{4-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h][1,6]нафтиридин-8-ил)метил]пиперазин-1-ил}никотинонитрила

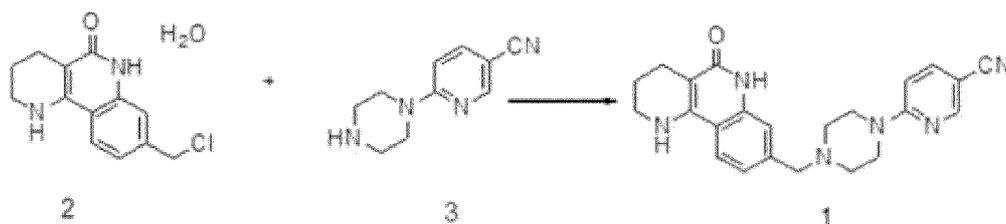


Очищенную воду (42 мл) добавляют к соединению 1 (6 г, 15 ммоль), полученному в примере 1 выше. К нему добавляют лимонную кислоту (3,6 г, 22,5 ммоль), растворенную в очищенной воде (18 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, температуру повышают до 60°C и перемешивают при 60-65°C в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтруют с получением целевого соединения (8,45 г, выход 97,8%).

Как показано на ФИГ. 13-15, кристаллическое соединение дигидрата цитрата Формулы 1 показывает пики при значениях 2θ 8,15°, 10,96°, 13,35°, 16,09°, 18,73°, 21,47°, 25,45°, 26,86° и 28,51° в рентгенодифракционном анализе (ФИГ. 13), и эндотермические пики наблюдаются при 140°C, 176°C и 266°C при анализе ДСК (ФИГ. 14). Кроме того, в результате ТГА подтверждено, что он представляет собой дигидрат, поскольку потеря массы составила примерно 5,6% при температуре 100-150°C (ФИГ. 15).

Сравнительные примеры 1: Синтез 6-{4-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h][1,6]нафтиридин-8-ил)метил]пиперазин-1-ил}никотинонитрила (свободная форма)

Сравнительный пример синтеза 1-1



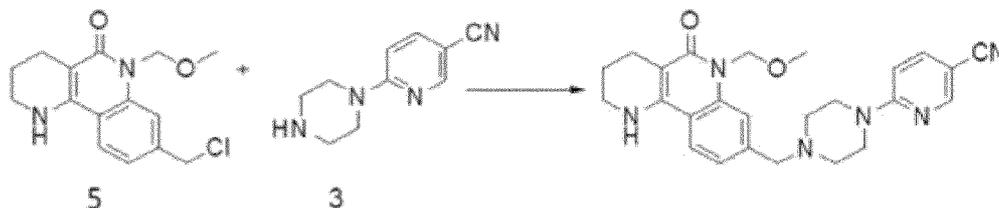
К соединению 2 (2,56 кг, 9,6 моль) и соединению 3 (1,98 кг, 10,56 моль) добавляют 35,8 л метанола. Добавляют триэтиламин (2,67 л, 19,2 моль) и перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 24 часов. После подтверждения завершения реакции, туда добавляют ДМАЦ (38,4 л) и ТГФ (38,4 л) и растворяют путем повышения температуры. К раствору добавляют активированный уголь и перемешивают. После фильтрации, его по каплям добавляют к очищенной воде для кристаллизации и фильтруют.

ДМАЦ и ТГФ добавляют к влажному твердому веществу и растворяют, и затем перекристаллизовывают с получением соединения 1 (2,93 кг, 71,1%). (Стадия 1)

После этого проводят дополнительный процесс очистки для удаления родственных веществ с получением чистого соединения 1 (1,59 кг, выход 39%). (Стадия 2)

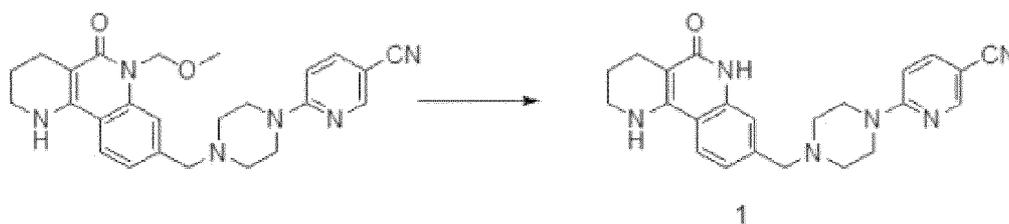
(2) Сравнительный пример синтеза 1-2

(Стадия а)



Метанол добавляют к соединению 5, указанному выше, и затем туда добавляют 6-(пиперазин-1-ил)никотинитрил и триэтиламин. После перемешивания при 80°C в течение 24 часов и подтверждения завершения реакции, реакционный раствор концентрируют. После этого его экстрагируют дихлорметаном, слой органического растворителя сушат над безводным сульфатом магния и растворитель концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией (гексан:этилацетат=1:9) с получением соединения (выход 75%) аналогично схеме, приведенной выше.

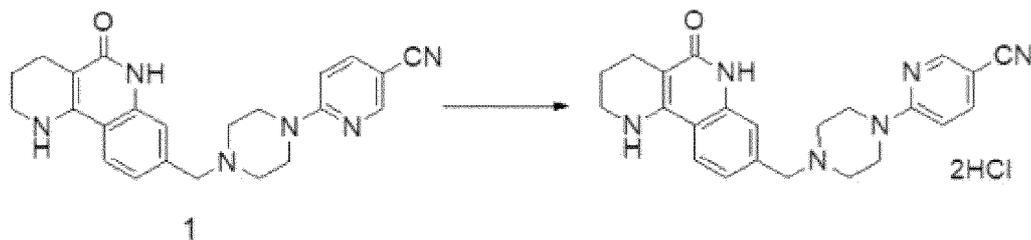
(Стадия б)



Соединение, полученное на стадии а, растворяют в дихлорметане, затем к нему

добавляют трифторуксусную кислоту и нагревают в течение 24 часов с использованием конденсатора с обратным холодильником. После подтверждения завершения реакции, ее экстрагируют дихлорметаном и еще раз экстрагируют дихлорметаном в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия. Его сушат над безводным сульфатом магния и растворитель концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией (дихлорметан:метанол=1:9) с получением соединения формулы 1 (выход 65%).

Сравнительные примеры 2: Синтез дихлорида 6-{4-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h][1,6]наптиридин-8-ил)метил]пиперазин-1-ил}никотинонитрила



Соединение 1, полученное в приведенном выше сравнительном примере синтеза 1-2, растворяют в метаноле, и затем туда добавляют 1,25 М раствор хлористоводородной кислоты в метаноле и перемешивают в течение 12 часов. После завершения реакции, растворитель концентрируют при пониженном давлении, и затем твердое вещество фильтруют с этилацетатом с получением дигидрохлорида соединения 1 (выход 95%).

Аналитический способ: содержание влаги, анализ ДСК, ТГА и ПРД.

Анализ содержания влаги, ДСК, ТГА и ПРД, описанные в настоящем изобретении, проводят следующим образом:

(1) Измерение содержания влаги

Содержание влаги измеряют с использованием титратора влажности Карла-Фишера 870 KF Titrino Plus (Metrohm).

(2) ДСК анализ

ДСК анализ проводят на анализаторе DSC 8000 (PerkinElmer) при температуре от 30 до 250-350°C. Образец от 0,5 до 2 мг взвешивают в алюминиевой чашке ДСК и не герметично закрывают перфорированной алюминиевой крышкой, и затем образец нагревают от 30°C до 250-350°C при скорости сканирования 10°C/мин и контролируют полученную реакцию теплового потока.

(3) ТГА анализ

ТГА анализ проводят на анализаторе TGA 8000 (PerkinElmer) при температуре от 30 до 900°C. Образец от 0,5 до 2 мг взвешивают в керамическом тигле, образец нагревают от 30°C до 900°C со скоростью сканирования 5°C/мин и контролируют полученную потерю массы.

(4) ПРД анализ

ПРД анализ проводят на анализаторе D8 Focus (Bruker ASX) от 2° 2θ до 40° 2θ. Примерно 100 мг образца осторожно прижимают к пластиковому держателю образца так,

чтобы поверхность образца была гладкой и находилась чуть выше уровня держателя образца, и затем измеряют при следующих условиях.

<Условия анализа>

Материал анода (Ka): Cu Ka (1,5406 Å); диапазон сканирования: от 2 до 40°; настройки генератора: 40 мА, 40 кВ; скорость сканирования: 10°/мин; размер щели расхождения: 0,6 мм; температура: 25°C; размер шага: 0,02° 2θ; вращение: используется

Экспериментальный пример 1: Анализ родственных веществ

Количества родственных веществ, включенных в соединения, полученные в приведенных выше примерах и сравнительных примерах, измеряют с помощью ВЭЖХ (название продукта: Agilent 1100; производитель: Agilent), и результаты показаны в Таблице 2 ниже.

<Рабочие условия ВЭЖХ>

Детектор: УФ детектор (длина волны обнаружения: 220 нм)

Колонка: Watchers 100 ODS-P, 4,6×250 мм, 5 мкм или эквивалентная колонка.

Температура: постоянная температура примерно 25°C.

Подвижная фаза А: получена растворением 11,503 г дигидрофосфата аммония в 1000 мл воды и дегазацией после фильтрации. Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Градиент подвижной фазы:

[Таблица 1]

Время анализа (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0	85	15
5	80	20
15	80	20
20	75	25
25	75	25
75	30	70
76	85	15
90	85	15

Разбавитель: используют подвижную фазу А и ацетонитрил, смешанные в соотношении 5:5.

Скорость потока: 1,0 мл/мин; объем инъекции: 10,0 мкл; время анализа: 90 мин

* Приготовление тестируемого раствора: используют 10 мг образца, растворенного в 50 мл разбавителя

[Таблица 2]

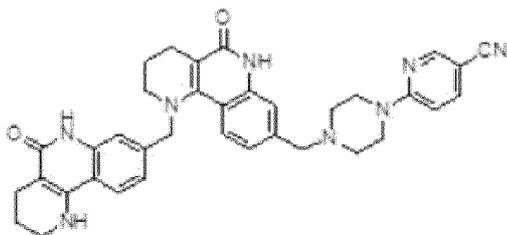
Анализ родственных веществ в кристалле (свободной форме) соединения 1		
Соединение 1, полученное в сравнительном примере синтеза 1-1 (стадия 1)	Соединение 1, полученное в сравнительном примере синтеза 1-1 (стадия 2)	Соединение 1, полученное в примере 1-2

ВУ (мин)	Площадь (%)	ВУ (мин)	Площадь (%)	ВУ (мин)	Площадь (%)
43,884	0,2435	44,006	0,0530	-	-
49,185	0,2475	48,987	0,1655	48,734	0,0225
Анализ родственных веществ в кристалле цитрата соединения 1					
Кристалл цитрата соединения 1, полученный в примере 3			Кристалл цитрата соединения 1, полученный в примере 2-3		
ВУ (мин)	Площадь (%)	ВУ (мин)	Площадь (%)		
-	-	-	-		
48,843	0,0122	-	-		

В результате вышеуказанного эксперимента, в случае кристаллической формы цитрата соединения 1, полученной в соответствии с примерами настоящего изобретения, подтверждено, что, хотя процесс перекристаллизации не проводится на протяжении всего процесса получения, основные родственные вещества значительно снижены или не обнаружены.

В случае анализа ВЭЖХ, родственные вещества, выходящие примерно за время удержания 49 минут, по прогнозам, являются веществами, образующимися в результате сверхреакции в процессе сочетания Формул 2 и 3 выше или Формул 5 и 3 выше, и их сложно отделять и удалять после образования, поэтому очень важно уменьшить количество родственных веществ в процессе получения.

Родственные вещества при ВУ примерно 49:



Экспериментальный пример 2: Измерение растворимости в воде

Измеряют растворимость аддитивной соли соединения 1 в воде, и результаты показаны в Таблице 4 ниже.

В частности, избыточное количество соединения и растворителя (10 мМ в 1 мл воды) помещают во встряхиваемую колбу и встряхивают в течение 24 часов, и затем количественно анализируют с помощью СВЭЖХ.

<Используемое оборудование и условия>

Название оборудования: Acquity UPLC (Waters)

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм X 2,1 мм X 50 мм

Длина волны: 226, 276, 310 нм (детектор PDA)

Температура колонки: 40°C; температура образца: 25°C; объем инъекции: 5 мкл

Подвижная фаза и градиент концентрации

[Таблица 3]

Время (мин)	Вода (0,2% фосфорная кислота)	Ацетонитрил
0	90	10
0,3	90	10
1,5	1	99
1,6	0	100
1,8	90	10
3,0	90	10

Соединения растворяют в ДМСО и измеряют с помощью СВЭЖХ, после чего строят калибровочную кривую.

Соединения, насыщенные способом встряхиваемой колбы, фильтруют, затем измеряют с помощью СВЭЖХ и подставляют в калибровочную кривую для расчета концентрации.

[Таблица 4]

Соль	Растворимость в воде (мМ)	Соль	Растворимость в воде (мМ)
Кристаллический ангидрид цитрата соединения 1	1,067	Кристаллический ангидрид соли янтарной кислоты соединения 1	0,498
Кристаллический ангидрид соли винной кислоты соединения 1	0,241	Кристаллический ангидрид соли фумаровой кислоты соединения 1	0,444
Кристаллический ангидрид соли 2НС1 соединения 1	0,392	Кристалл (свободная форма) соединения Формулы 1 в сравнительном примере 1-1	0,001

В результате вышеуказанного эксперимента подтверждено, что кристаллический ангидрид цитрата соединения 1 по настоящему изобретению обладает исключительно превосходной растворимостью в воде по сравнению с другими солями.

Экспериментальный пример 3: Подтверждение стабильности аддитивной соли соединения 1

Стабильность кристаллов аддитивной соли соединения 1, полученных в примерах и сравнительных примерах выше, подтверждена, и результаты показаны в таблице 5 ниже.

Эксперименты, касающиеся температуры, влажности и освещенности, проводят способом подтверждения чистоты методом ВЭЖХ после хранения в камере стабильности при каждом наборе условий.

<УФ облучение 200 Вт>

Каждый образец тонким слоем распределяют в чашке Петри, и затем оценивают стабильность после облучения УФ светом с интенсивностью света 35 Вт при общей мощности облучения 200 Вт в условиях 25°C и влажности 60% с использованием камеры для тестирования фотостабильности (CARON 6542-2).

<Облучение видимым светом 1200 тыс. люкс>

Каждый образец тонким слоем распределяют в чашке Петри, и затем оценивают стабильность после облучения видимым светом с интенсивностью света 35 тыс. люкс до суммарного облучения 1200 тыс. люкс в условиях 25°C и влажности 60% с использованием камеры для тестирования фотостабильности (CARON 6542-2).

[Таблица 5]

Состояние	Чистота (%)	
	Кристаллический ангидрид соли 2HCl в сравнительном примере 2	Кристаллический ангидрид цитрата в примере 2
Начальное значение	97,89	97,97
Температура 50°C, 3 дня.	97,79	97,86
Влажность 75%, 3 дня.	97,76	97,81
Температура 40°C, влажность 70%, 3 дня	97,83	97,79
УФ 200 Вт - темный	97,89	98,38
УФ 200 Вт	86,89	96,94
Видимый свет: 1200 тыс. люкс - темный	97,89	98,39
Видимый свет 1200 тыс. люкс	93,40	96,73

В результате вышеуказанного эксперимента обнаружено, что как дигидрохлорид, так и ангидрид цитрата соединения 1 стабильны при температуре и влажности. Однако хлористоводородная соль показала чрезвычайно плохую фотостабильность при УФ излучении 200 Вт и видимом свете 1200 тыс. люкс. Если фотостабильность низкая, стабильность при хранении может снизиться из-за внутреннего освещения, а также солнечного света, тем самым снижая чистоту, и, следовательно, следует соблюдать осторожность при обращении, например, необходимо хранить сырье в затененном месте. При подтверждении стабильности таким способом, цитрат соединения 1 оказался наиболее подходящим.

Экспериментальный пример 4: Подтверждение температуры плавления соли

Температуры плавления соединений цитрата, полученных в приведенных выше примерах, измеряют с использованием детектора температуры плавления В-454 (BUCHI), и результаты показаны в таблице 6 ниже.

[Таблица 6]

Кристаллический ангидрид цитрата в примере 2	Кристаллический моногидрат цитрата в Примере 3	Кристаллический дигидрат цитрата в Примере 4
206°C	176°C	173°C

В результате вышеуказанного эксперимента подтверждено, что все кристаллические формы цитрата настоящего изобретения имеют достаточно высокие температуры плавления для фармацевтического сырья.

Экспериментальный пример 5: Измерение растворимости в различных растворителях

Измеряют растворимость кристаллических соединений, полученных в приведенных выше примерах, в различных растворителях, и результаты показаны в таблице 7 ниже.

В частности, 0,1 г образца точно взвешивают, помещают в каждый растворитель, энергично встряхивают и перемешивают в течение 30 секунд каждые 5 минут при температуре от 15 до 25°C и измеряют количество, растворенное в течение 30 минут.

[Таблица 7]

Растворитель	Растворимость (0,1 г/мл)			
	Свободная форма	Кристаллический ангидрид цитрата в примере 2	Кристаллический моногидрат цитрата в примере 3	Кристаллический дигидрат цитрата в примере 4
ДМФ	8 мл	8 мл	2,9 мл	2,5 мл
MeOH	300 мл	100 мл или больше	9 мл	9 мл
Водный раствор HCl (pH 1,1)	350 мл	100 мл или меньше	50 мл	55 мл
EtOH	1000 мл или больше	1000 мл или больше	350 мл	450 мл
Вода	1200 мл или больше	1000 мл или меньше	400 мл	400 мл или больше

Экспериментальный пример 6: Оценка чистоты и стабильности ангидрида и моногидрата цитрата соединения 1

Оценивают чистоту и стабильность кристаллического ангидрида цитрата,

полученного в примере 2, и кристаллического моногидрата цитрата, полученного в примере 3, по настоящему изобретению, и результаты показаны в таблицах 8 и 9 ниже.

В таблицах ниже, испытания на стабильность проводят в условиях ускоренного хранения при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ и влажности $75\pm 5\%$, и испытания на чистоту и стабильность проводят в условиях длительного хранения при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и влажность $60\pm 5\%$. Экспериментальные результаты измеряют в тех же условиях, что и в экспериментальном примере 1, с использованием ВЭЖХ (название продукта: Agilent 1290, производитель: Agilent).

[Таблица 8]

(Стандарт %)	Чистота в ускоренных условиях хранения (период: месяц, площадь %)				Чистота при длительном хранении (период: месяц, площадь %)			
	исходный	1	3	6	исходный	1	3	6
Кристаллический ангидрид цитрата в примере 2 (чистота)	99,66%	99,64 %	99,65 %	99,54 %	99,66%	99,64 %	99,66 %	99,58 %
						9	12	18
						99,67 %	99,72 %	99,73 %
						24	36	
						99,74 %	99,73 %	

Таблица 9

(Стандарт %)	Ускоренные условия хранения (родственные вещества) (период: месяц, площадь %)			Условия длительного хранения (родственные вещества) (период: месяц, площадь %)			
	исходный	3	6	исходный	3	6	9
Кристаллический ангидрид цитрата в примере 2	0,26%	0,24 %	0,28 %	0,26%	0,28 %	0,29 %	0,31 %
					12	18	24
					0,29 %	0,33 %	0,34 %

					30	36	
					0,34	0,30	
					%	%	
Период	исходный	3	6	исходный	3	6	
Кристаллический моногидрат цитрата в примере 3	0,38%	0,34%	0,32%	0,38%	0,29%	0,32%	-

Экспериментальный пример 7: Тест на ингибирование фермента поли(АДР-рибоза) полимеразы [PARP-1]

Анализируют ингибирующее действие на фермент PARP-1 кристаллического ангидрида цитрата соединения Формулы 1 (пример 2) по настоящему изобретению и кристаллического ангидрида хлористоводородной соли соединения Формулы 1 (сравнительный пример 2) с использованием набора (кат. 80551), приобретенного у BPS Bioscience, следующим образом.

Гистоны наносят на 96-луночный планшет, взятый из набора BPS Bioscience, и оставляют при 4°C на 16 часов. После этого планшет промывают 4 раза PBST (7,5 mM Na₂HPO₄, 2,5 mM NaH₂PO₄, 145 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4), и затем туда добавляют блокирующий буфер (взятый из набора BPS Bioscience) для предотвращения неспецифических реакций, и оставляют при 25°C на 1 час. После выстаивания в течение 1 часа, планшет промывают 4 раза PBST и различные концентрации соединений примера 2 и сравнительного примера 2 добавляют к реакционному раствору, содержащему фермент PARP-1 (50 нг/лунку), аналитическую смесь и активированную ДНК, и подвергают реакции при 25°C в течение 1 часа. Через 1 час каждую лунку 4 раза промывают PBST и туда добавляют стрептавидин-связанную пероксидазу (Strep-HRP, разведение 1:50) для измерения степени рибозилирования ферментом PARP, и подвергают реакции при 25°C в течение 30 минут. Планшет промывают 4 раза PBST, и затем, наконец, добавляют хемилюминесцентный субстрат HRP и подвергают реакции. Количество рибозилирования гистонов, образованное каждым ферментом, количественно определяли с использованием ридера Synergy™ H4 Hybrid Multi-Mode Microplate Reader (BioTek Instruments, Inc., US(A)). Результаты, полученные для каждой концентрации соединений настоящего изобретения, представляют собой средние значения, полученные в двух лунках, и значения IC₅₀ соединений рассчитывают с использованием SigmaPlot 10 (Systat Software Inc., US(A)) для анализа результатов.

В качестве контрольного соединения используют AZD-2281 (олапариб), который является типовым ингибитором PARP.

Результаты эксперимента показаны в таблице 10 ниже и графически показаны на ФИГ. 16.

[Таблица 10]

IC ₅₀		
AZD-2281 (Олапариб)	Кристаллический ангидрид дигидрохлорида в сравнительном примере 2	Кристаллический ангидрид цитрата в примере 2
5,48 нМ	3,03 нМ	2,62 нМ

Экспериментальный пример 8: Тест на ингибирование ферментов танкиразы-1 и танкиразы-2

Ингибирующее действие на фермента танкиразы-1 или танкиразы-2 кристаллического ангидрида цитрата соединения Формулы 1 (пример 2) по настоящему изобретению и кристаллического ангидрида хлористоводородной соли соединения Формулы 1 (сравнительный пример 2) анализирую следующим образом с использованием наборов (кат. 80573, 80578), приобретенных у BPS Bioscience:

Гистоны наносят на 96-луночный планшет, взятый из набора BPS Bioscience, и оставляют при 4°C на 16 часов. После этого планшет промывают 4 раза PBST (7,5 мМ Na₂HPO₄, 2,5 мМ NaH₂PO₄, 145 мМ NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4), и затем туда добавляют блокирующий буфер (взятый из набора BPS Bioscience) для предотвращения неспецифических реакций, и оставляют при 25°C на 1 час. После выстаивания в течение 1 часа, планшет промывают 4 раза PBST и различные концентрации соединений примера 2 и сравнительного примера 2 добавляют к реакционному раствору, содержащему фермент танкиразу-1 (40 нг/лунку) или фермент танкиразу-2 (15 нг/лунку) и аналитическую смесь, и подвергают реакции при 25°C в течение 1 часа. Через 1 час каждую лунку 4 раза промывают PBST и туда добавляют стрептавидин-связанную пероксидазу (Strep-HRP, разведение 1:50) для измерения степени рибозилирования ферментом PARP, и подвергают реакции при 25°C в течение 30 минут. Планшет промывают 4 раза PBST, и затем, наконец, добавляют хемилюминесцентный субстрат HRP и подвергают реакции. Количество рибозилирования гистонов, образованное каждым ферментом, количественно определяли с использованием ридера Synergy[™] H4 Hybrid Multi-Mode Microplate Reader (BioTek Instruments, Inc., US(A)). Результаты, полученные для каждой концентрации соединений настоящего изобретения, представляют собой средние значения, полученные в двух лунках, и значения IC₅₀ соединений рассчитывают с использованием SigmaPlot 10 (Systat Software Inc., US(A)) для анализа результатов.

В качестве контрольных соединений используют XAV-939, который является типовым ингибитором танкиразы, и BMN-673 (Талазопариб), который был разработан как ингибитор PARP, но известен своей эффективностью в ингибировании танкираз.

Результаты экспериментов показаны в таблицах 11 и 12 ниже и графически показаны на ФИГ. 17 и 18.

[Таблица 11]

IC ₅₀		
BMN-673	XAV-939	Ангидрид цитрата в

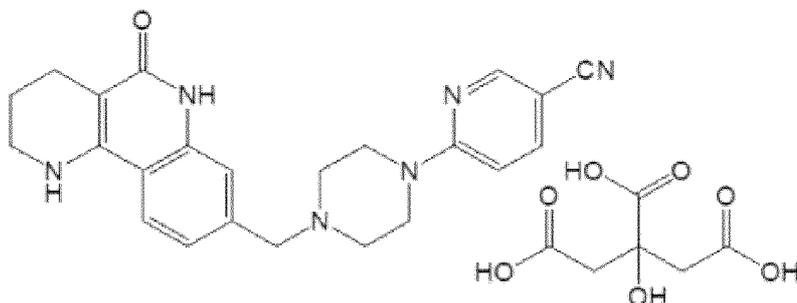
(Талазопариб)		примере 2
8,29 нМ	8,22 нМ	4,31 нМ

[Таблица 12]

IC ₅₀			
BMN-673 (Талазопариб)	XAV-939	Кристаллический ангидрид дигидрохлорида в сравнительном примере 2	Кристаллический ангидрид цитрата в примере 2
2,53 нМ	2,21 нМ	1,12 нМ	1,06 нМ

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения, представленная следующей формулой:



2. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по п. 1, отличающаяся тем, что цитрат трициклического производного соединения представляет собой ангидрид.

3. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по п. 2, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $10,01^\circ$, $15,86^\circ$, $19,62^\circ$ и $26,58^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

4. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по п. 3, отличающаяся тем, что кристаллическая форма дополнительно имеет значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $9,79^\circ$, $20,10^\circ$ и $27,71^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

5. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по п. 1, отличающаяся тем, что цитрат трициклического производного соединения представляет собой моногидрат.

6. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по п. 5, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $6,94^\circ$, $9,99^\circ$, $16,57^\circ$, $18,17^\circ$, $23,68^\circ$ и $26,39^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

7. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по п. 6, отличающаяся тем, что кристаллическая форма дополнительно имеет значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $11,89^\circ$, $13,35^\circ$, $15,07^\circ$ и $20,90^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

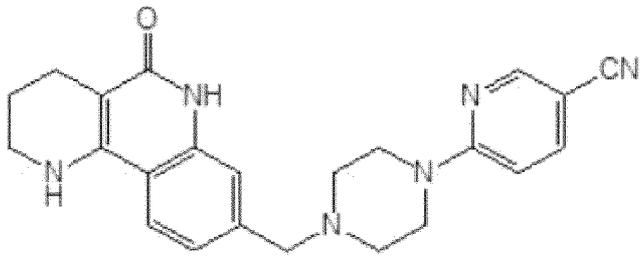
8. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по п. 1, отличающаяся тем, что цитрат трициклического производного соединения представляет собой дигидрат.

9. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по п. 8, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $8,15^\circ$, $10,96^\circ$, $16,09^\circ$, $21,47^\circ$, $25,45^\circ$ и $26,86^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

10. Кристаллическая форма цитрата трициклического производного соединения по п. 9, отличающаяся тем, что кристаллическая форма дополнительно имеет значения 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $13,35^\circ$, $18,73^\circ$ и $28,51^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

11. Кристаллическая форма трициклического производного соединения, представленная формулой 1 ниже:

[Формула 1]



12. Кристаллическая форма трициклического производного соединения по п. 11, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет значения $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $7,88^\circ$, $10,23^\circ$, $15,16^\circ$, $19,27^\circ$, $22,79^\circ$ и $23,94^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

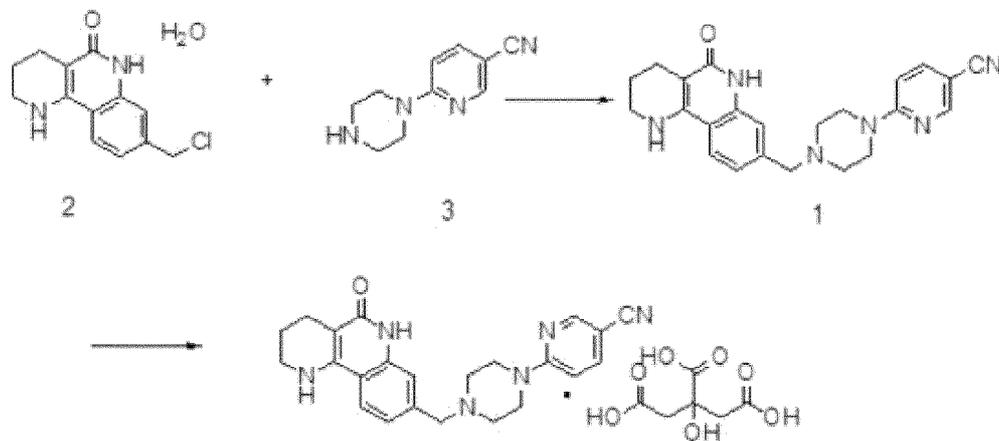
13. Кристаллическая форма трициклического производного соединения по п. 11, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет значения $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $7,95^\circ$, $10,25^\circ$, $13,25^\circ$, $13,78^\circ$, $21,12^\circ$ и $25,22^\circ$ на порошковой дифрактограмме.

14. Способ получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения, представленного формулой 1 ниже, включающий:

(а) получение кристаллического соединения Формулы 1 реакцией соединения Формулы 2 с соединением Формулы 3 на схеме 1-1 ниже и последующим проведением процесса кристаллизации; и

(б) реакцию кристаллического соединения Формулы 1 выше с лимонной кислотой при температуре от 50 до 80°C в одном или нескольких растворителях, выбранных из группы, состоящей из органического растворителя и воды:

[Схема 1-1]

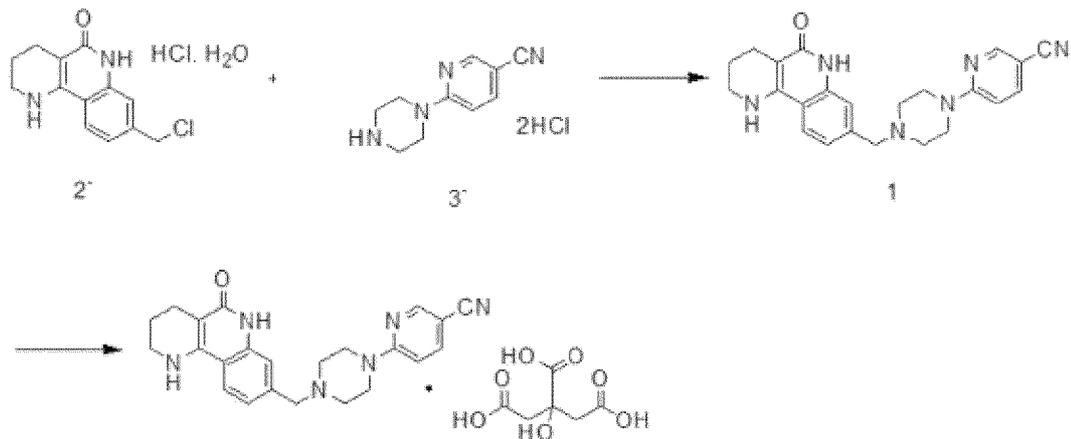


15. Способ получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения, представленного формулой 1 ниже, включающий:

(1) получение кристаллического соединения Формулы 1 реакцией соединения формулы 2' с соединением формулы 3' на схеме 1-2 ниже и последующим проведением процесса кристаллизации; и

(2) реакцию кристаллического соединения формулы 1 с лимонной кислотой при температуре от 50 до 80°C в одном или нескольких растворителях, выбранных из группы, состоящей из органического растворителя и воды:

[Схема 1-2]



16. Способ получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что по меньшей мере один из N, N-диметилформамида (ДМФ), диметилацетамида (ДМАЦ), N-метилпиперидона (NMP) и диметилсульфида (ДМСО) используют в качестве растворителя реакции в реакции стадии (а) по п. 14 или стадии (1) по п. 15.

17. Способ получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения по п. 16, отличающийся тем, что метанол или воду используют в качестве растворителя кристаллизации в процессе кристаллизации на стадии (а) по п. 14 или на стадии (1) по п. 15.

18. Способ получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что кристаллическая форма представляет собой ангидрид или гидрат.

19. Способ получения кристаллической формы цитрата трициклического производного соединения по п. 18, отличающийся тем, что кристаллическая форма представляет собой ангидрид, и ангидрид получают путем получения цитрата трициклического производного соединения, представленного Формулой 1, в кристаллической форме моногидрата на стадии (b) по п. 14 или на стадии (2) по п. 15, и затем превращают кристаллическую форму моногидрата обратно в кристаллическую форму ангидрида.

20. Способ получения кристаллической формы цитрата соединения Формулы 1 по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что смешанный растворитель метанола и этанола используют в качестве растворителя на стадии (b) по п. 14 или на стадии (2) по п. 15, и кристаллическую форму ангидрида получают с использованием этого растворителя.

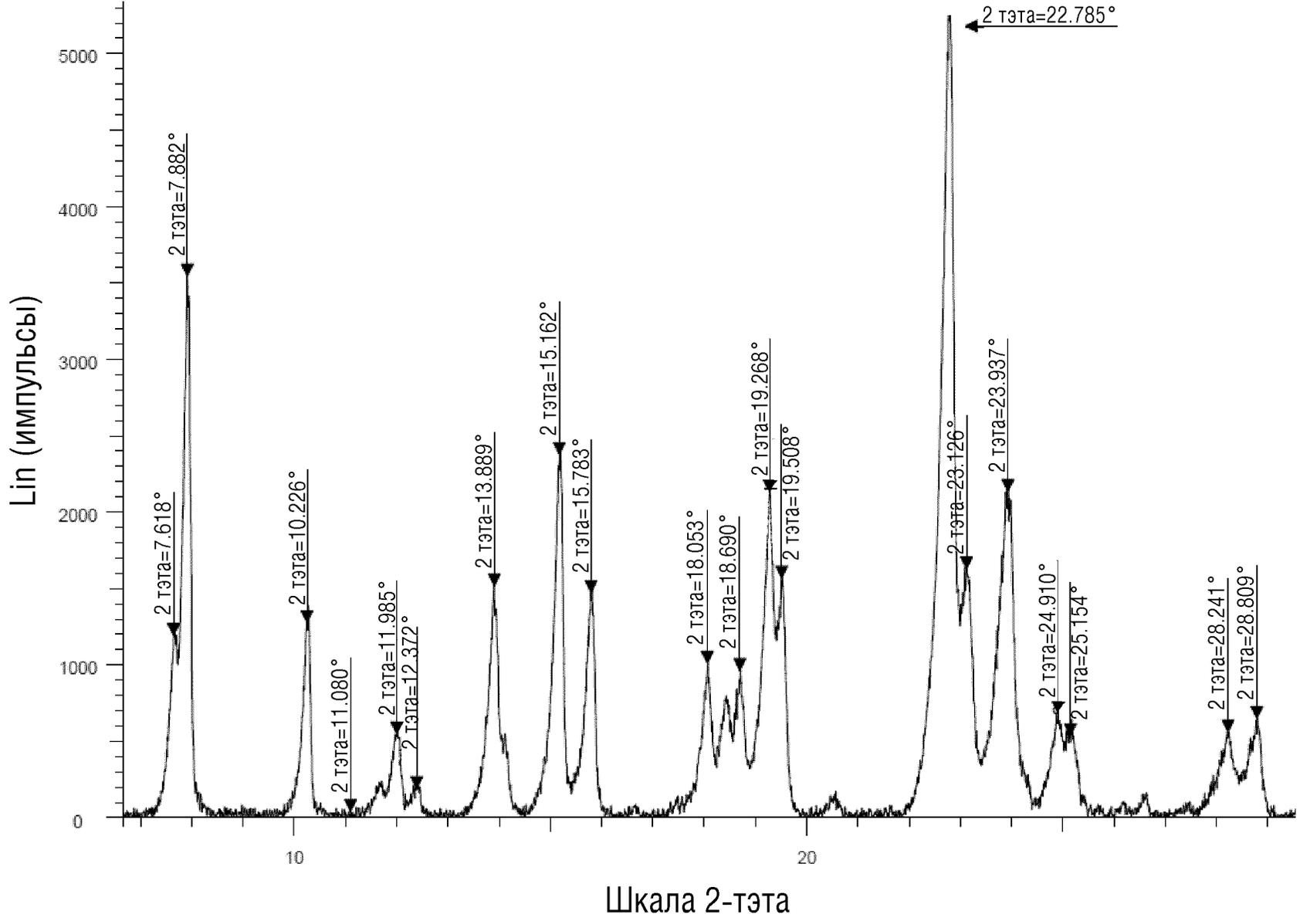
21. Способ получения кристаллической формы цитрата соединения Формулы 1 по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что смешанный растворитель метанола и этанола используют в качестве растворителя на стадии (b) по п. 14 или на стадии (2) по п. 15, и кристаллическую форму моногидрата получают с использованием этого растворителя.

22. Способ получения кристаллической формы цитрата соединения формулы 1 по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что воду используют в качестве растворителя на

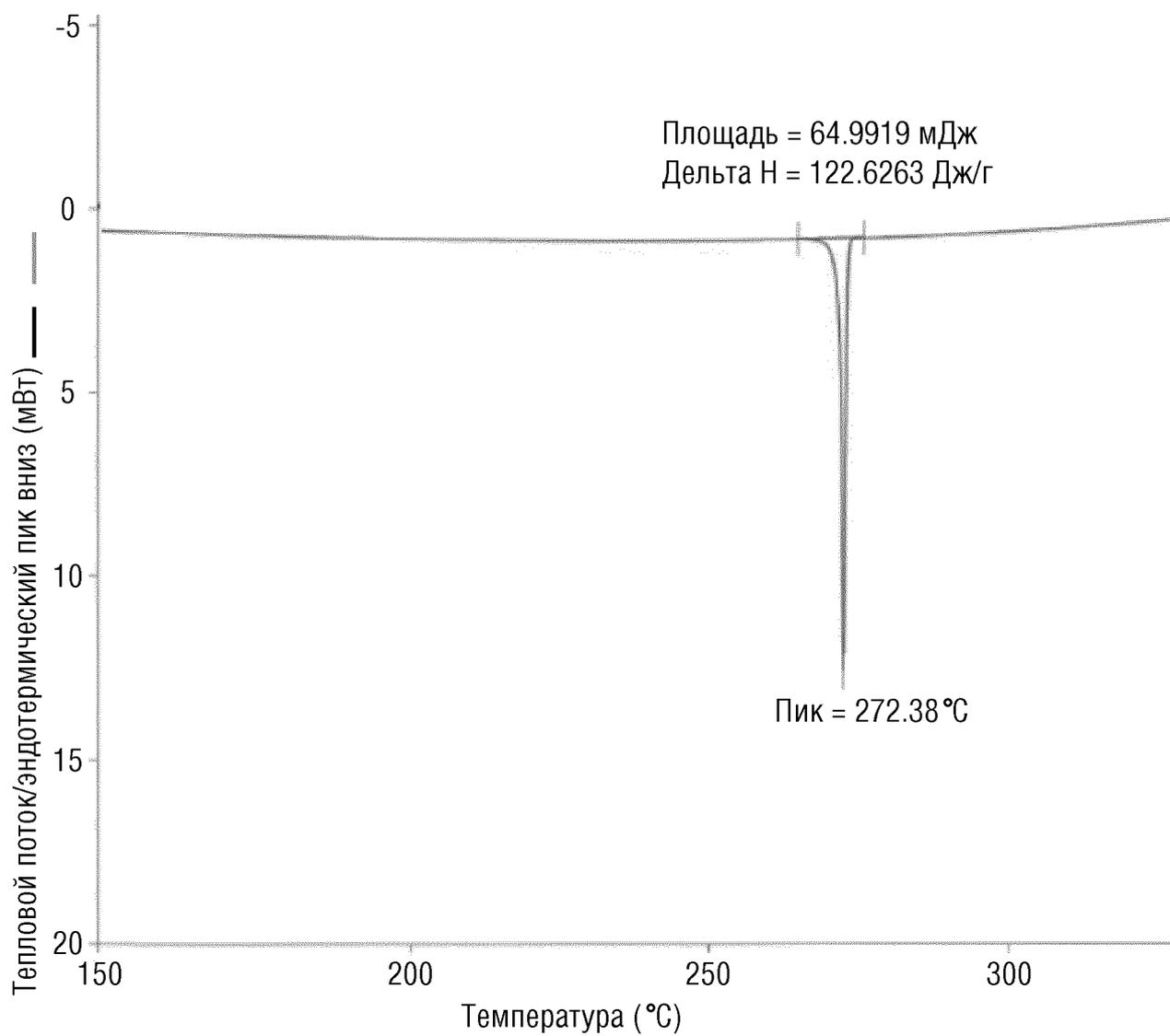
стадии (b) по п. 14 или на стадии (2) по п. 15, и кристаллическую форму дигидрата получают с использованием этого растворителя.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-13 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

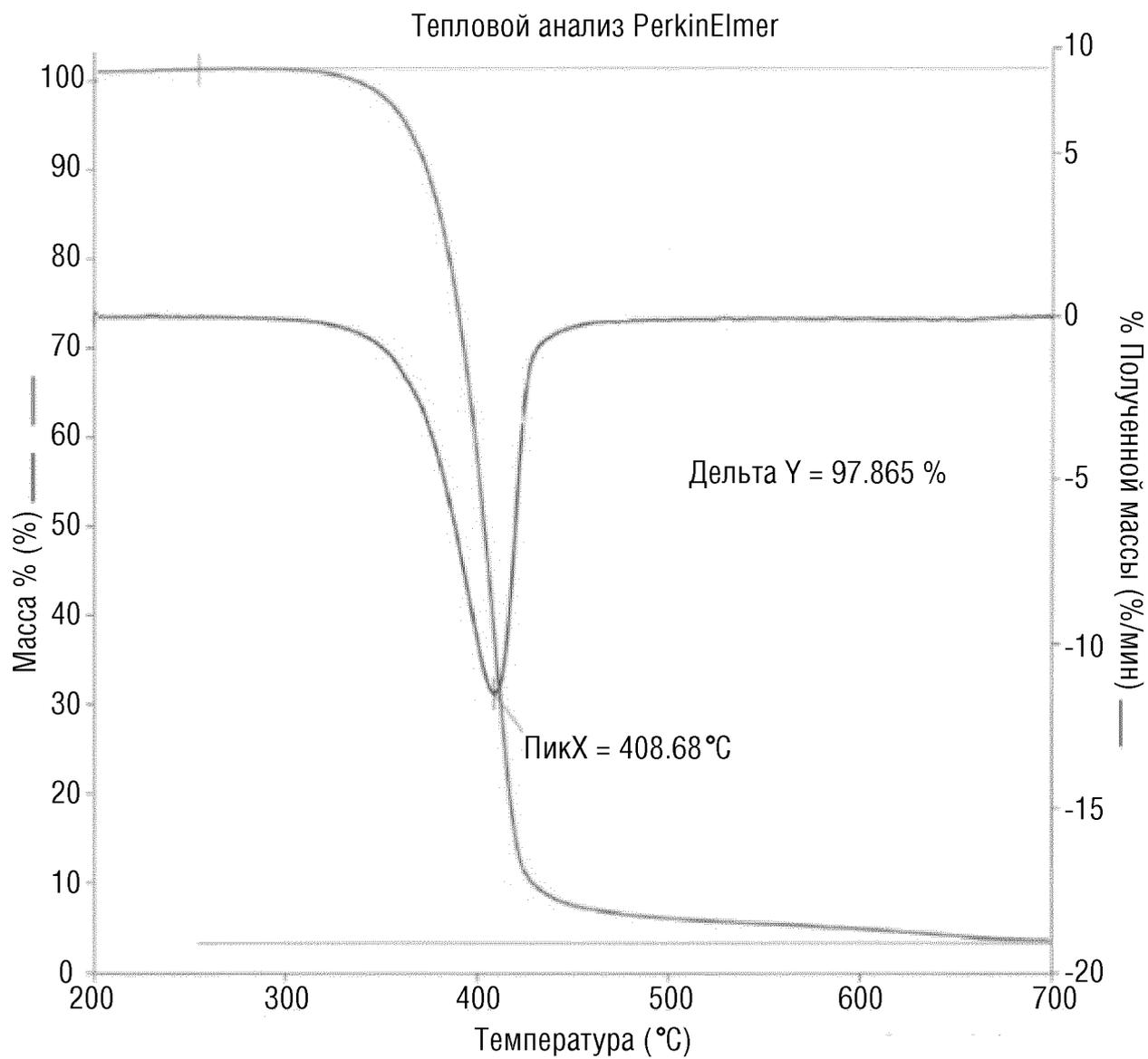
ФИГ.1



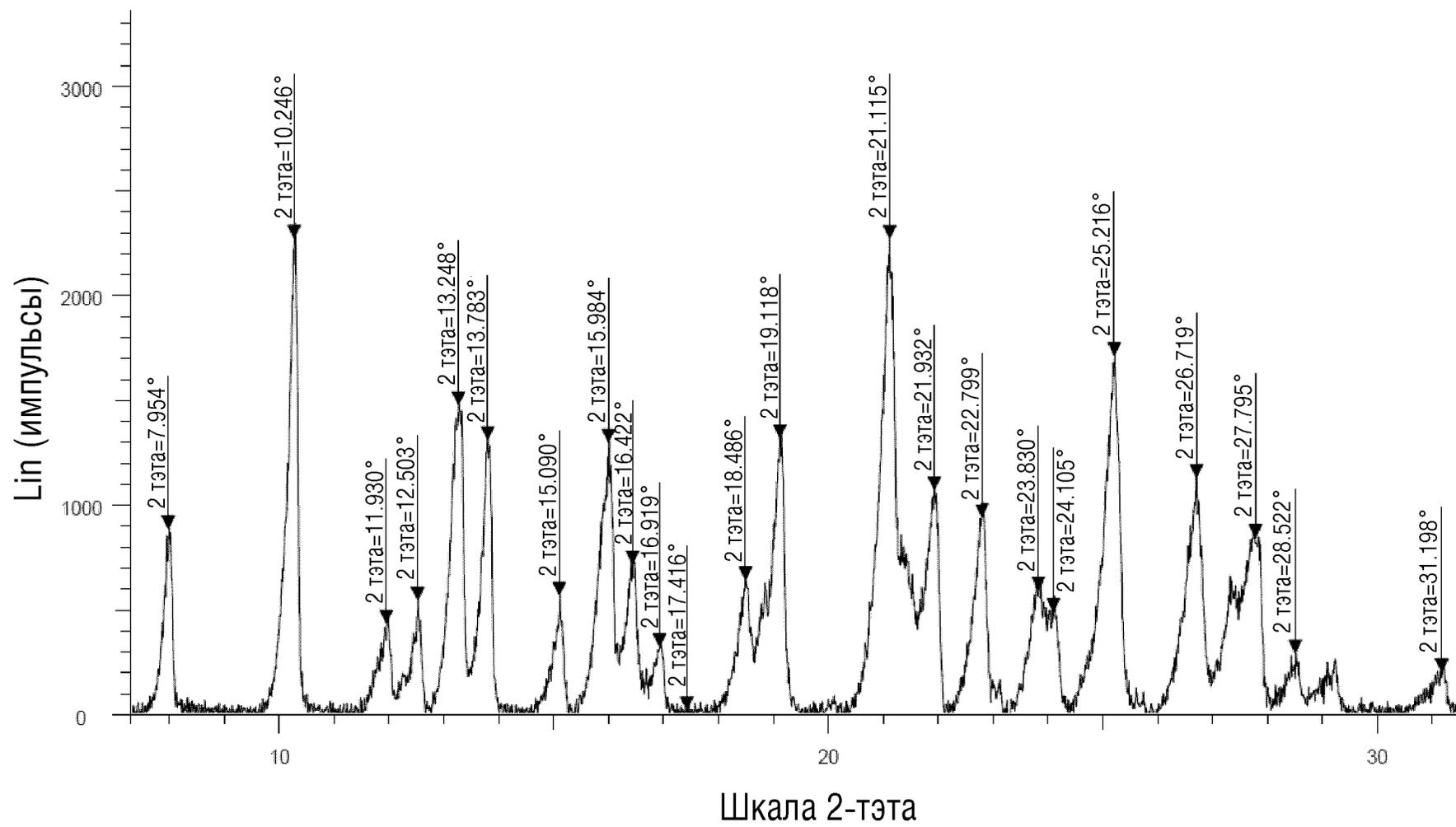
ФИГ.2



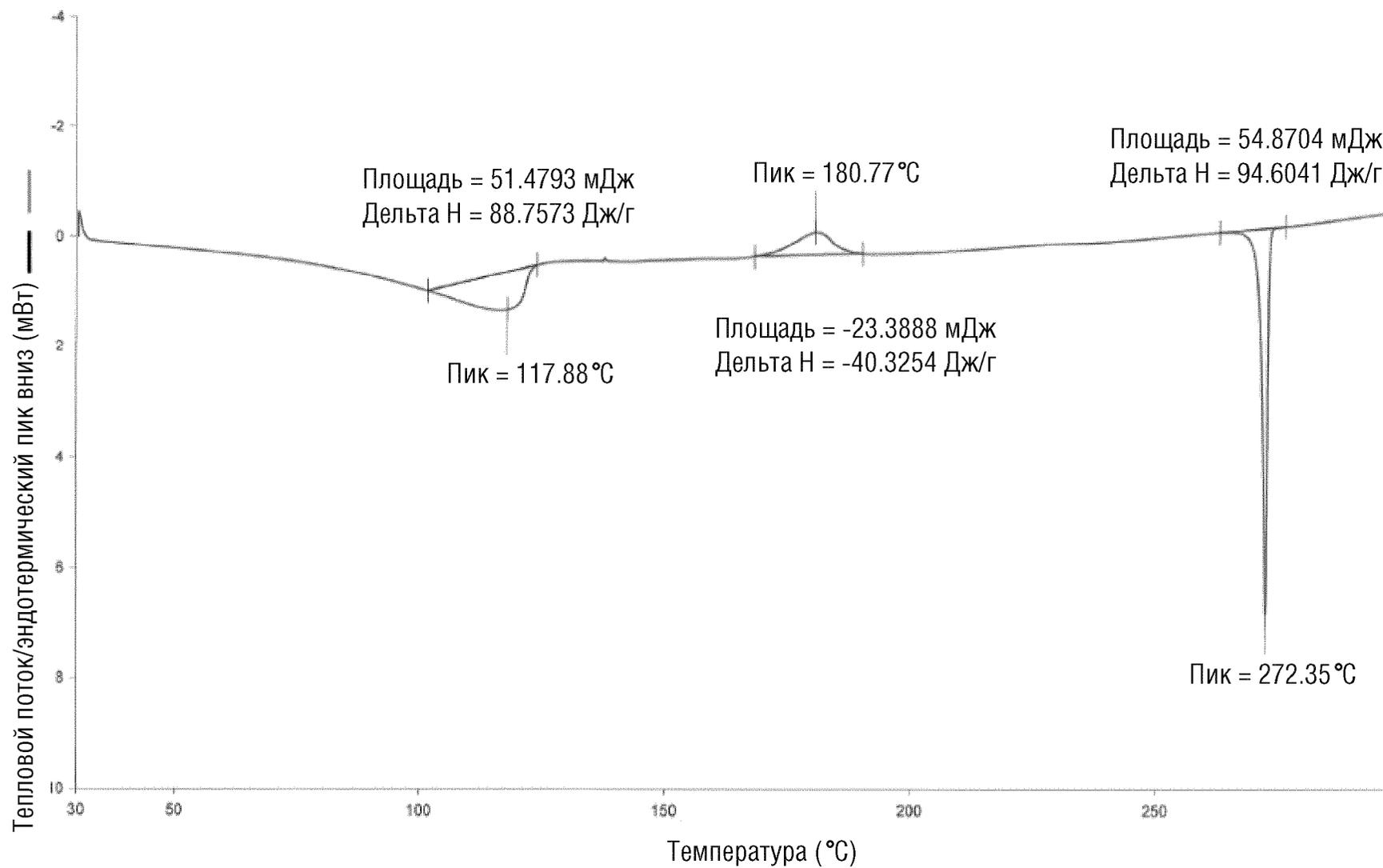
ФИГ.3



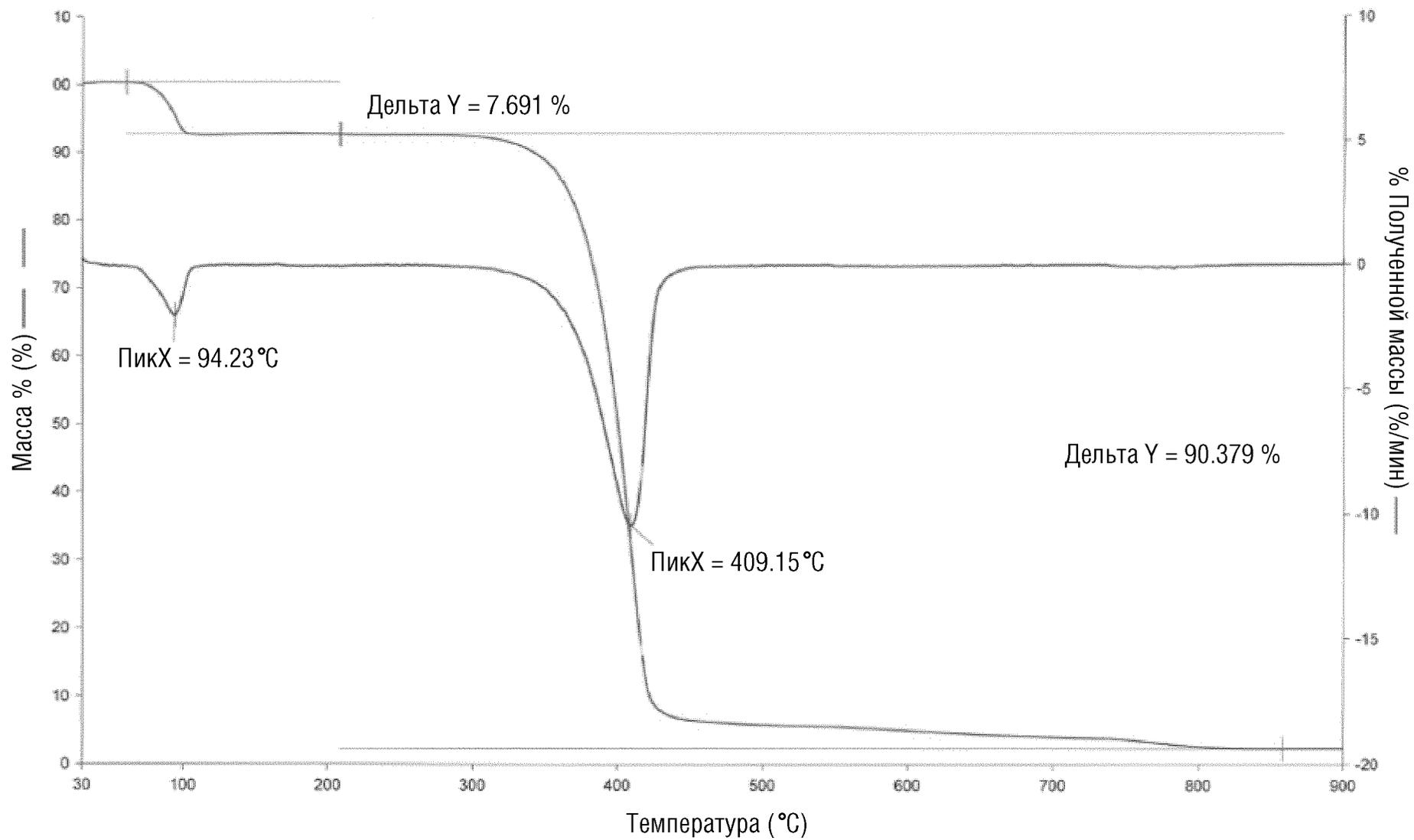
ФИГ.4



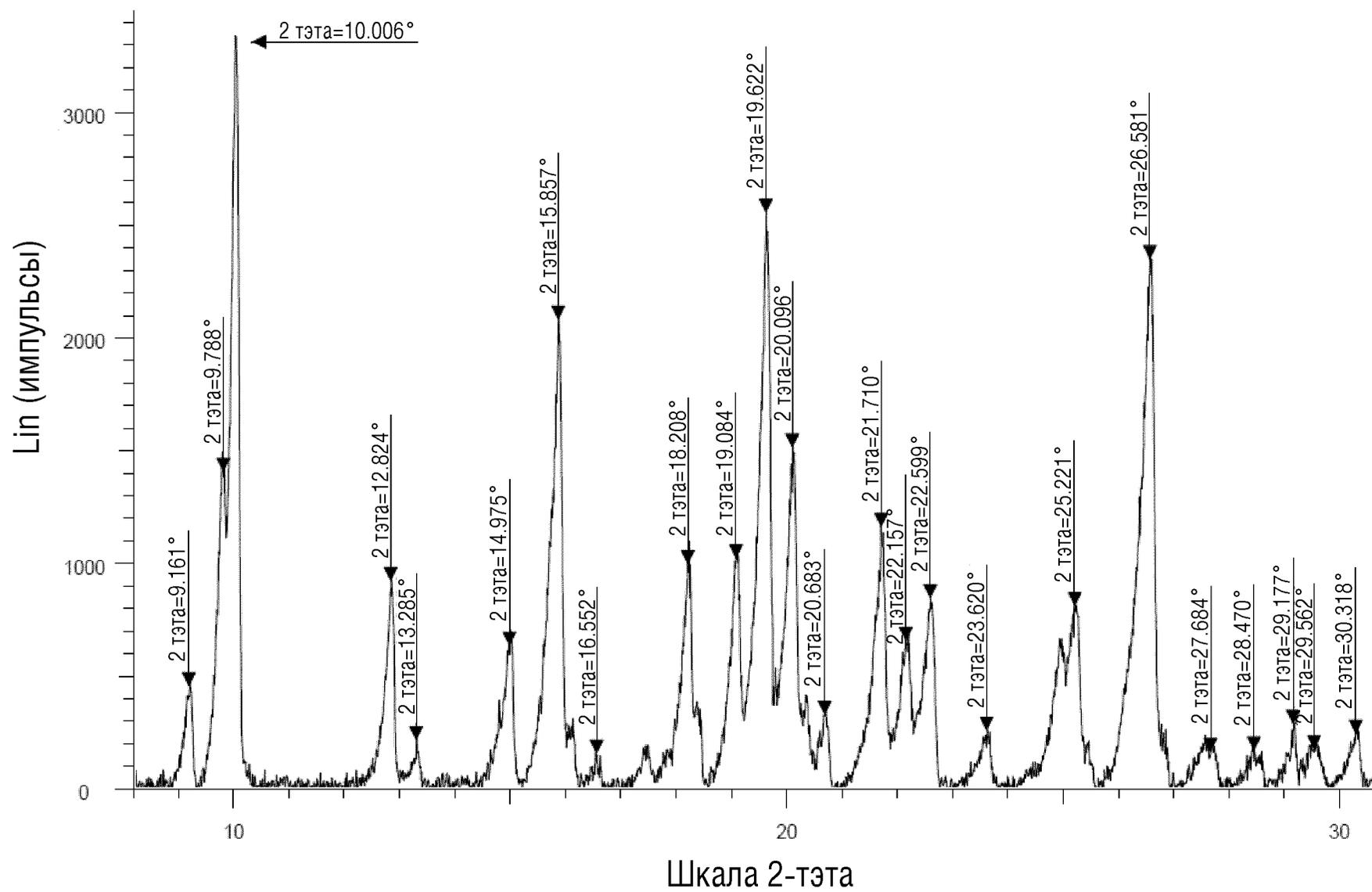
ФИГ.5



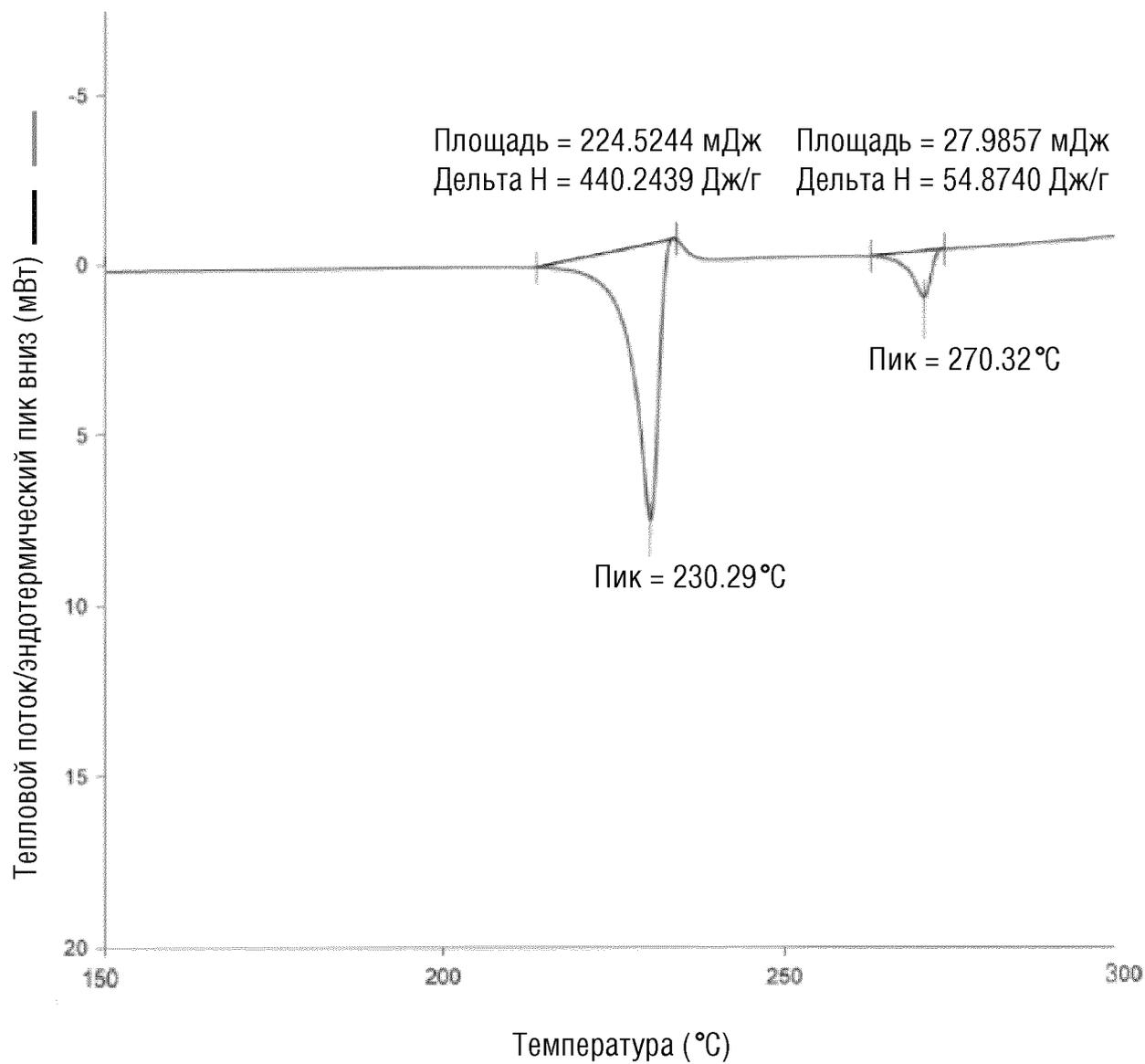
ФИГ.6



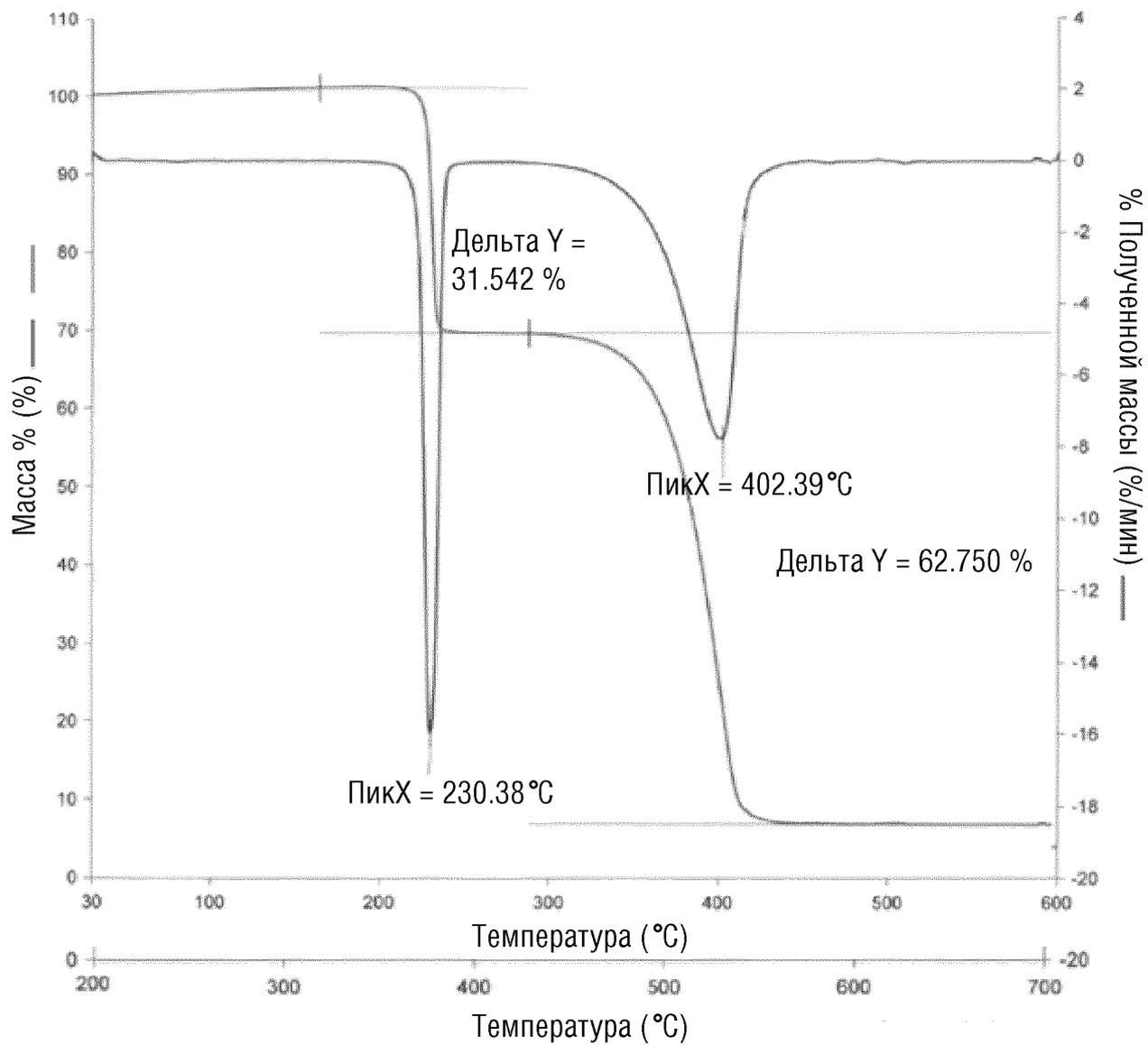
ФИГ.7



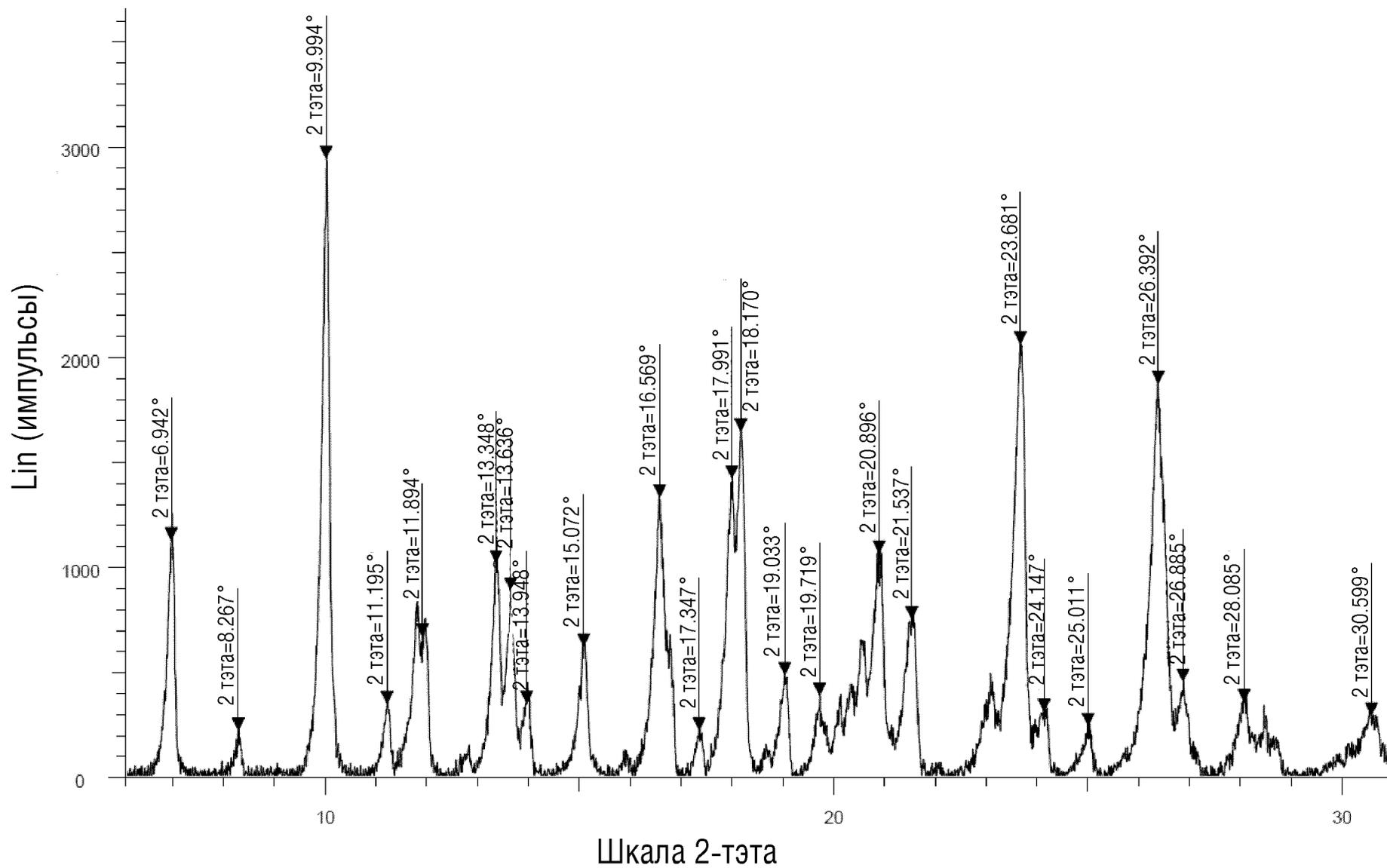
ФИГ.8



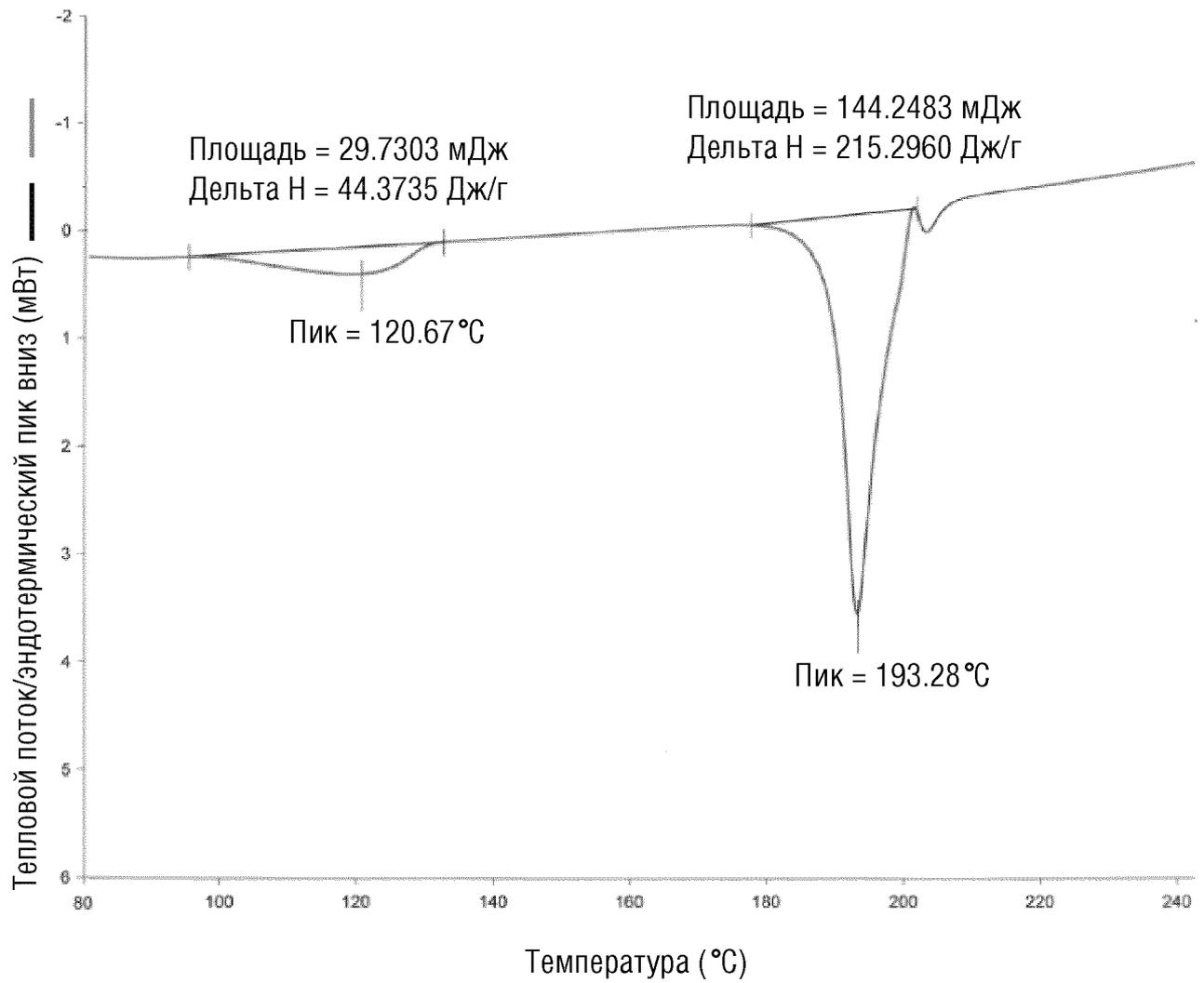
ФИГ.9



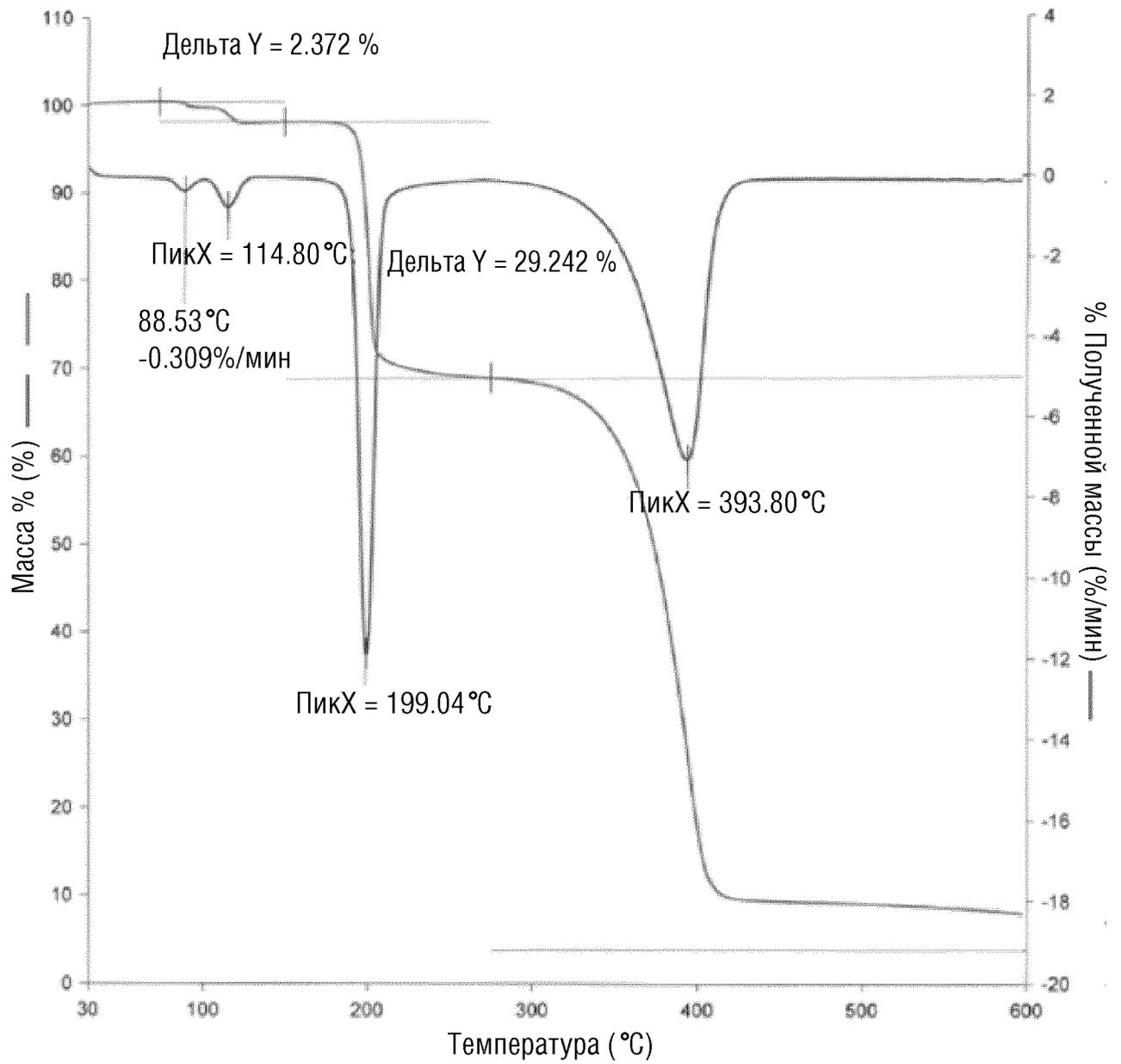
ФИГ.10



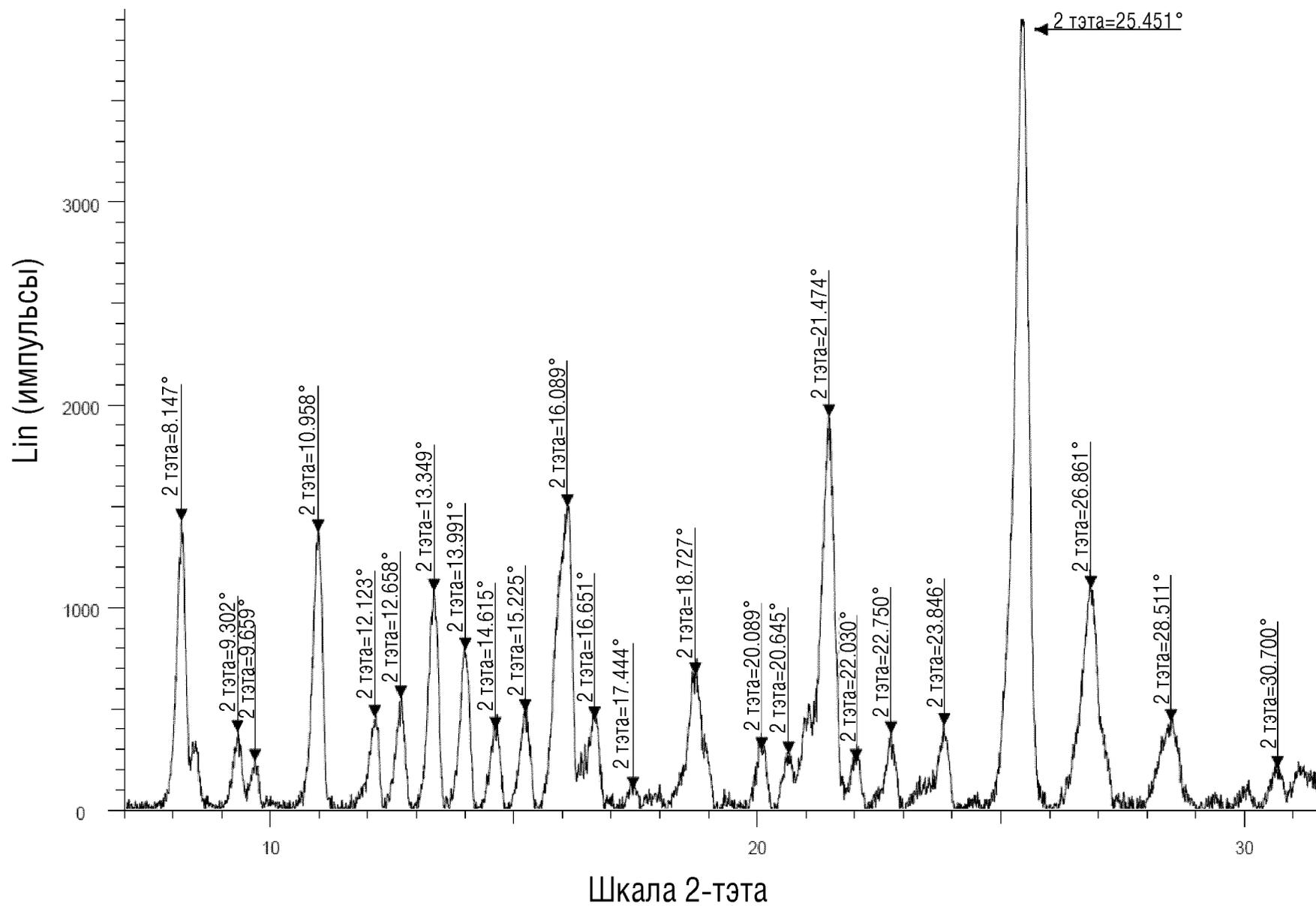
ФИГ.11



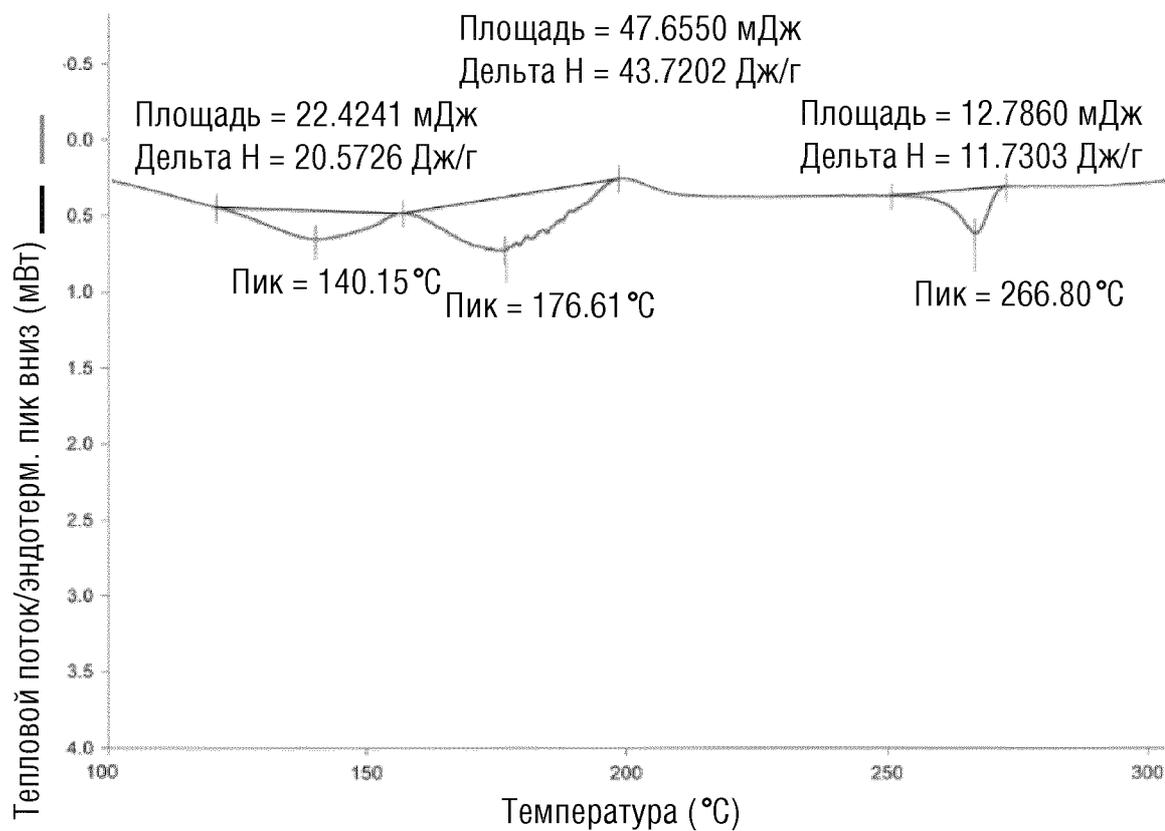
ФИГ.12



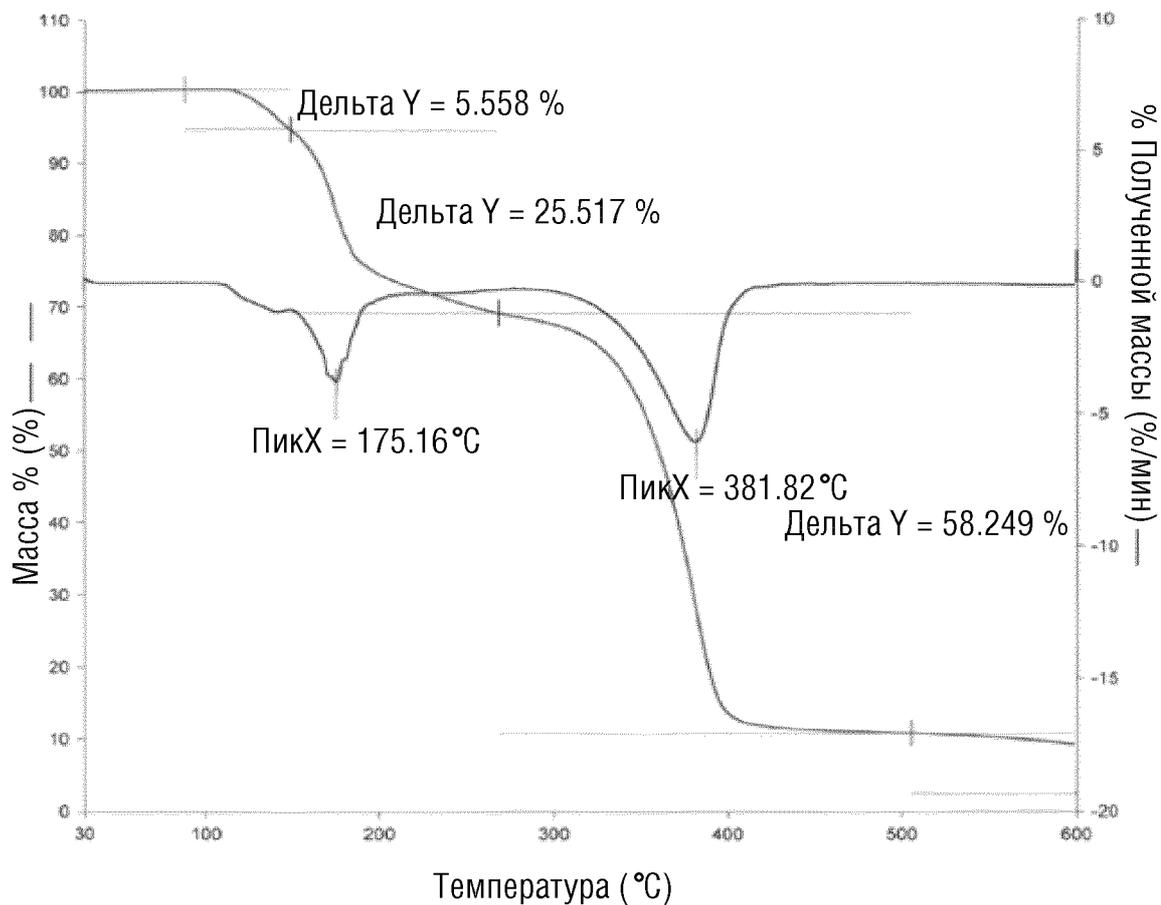
ФИГ.13



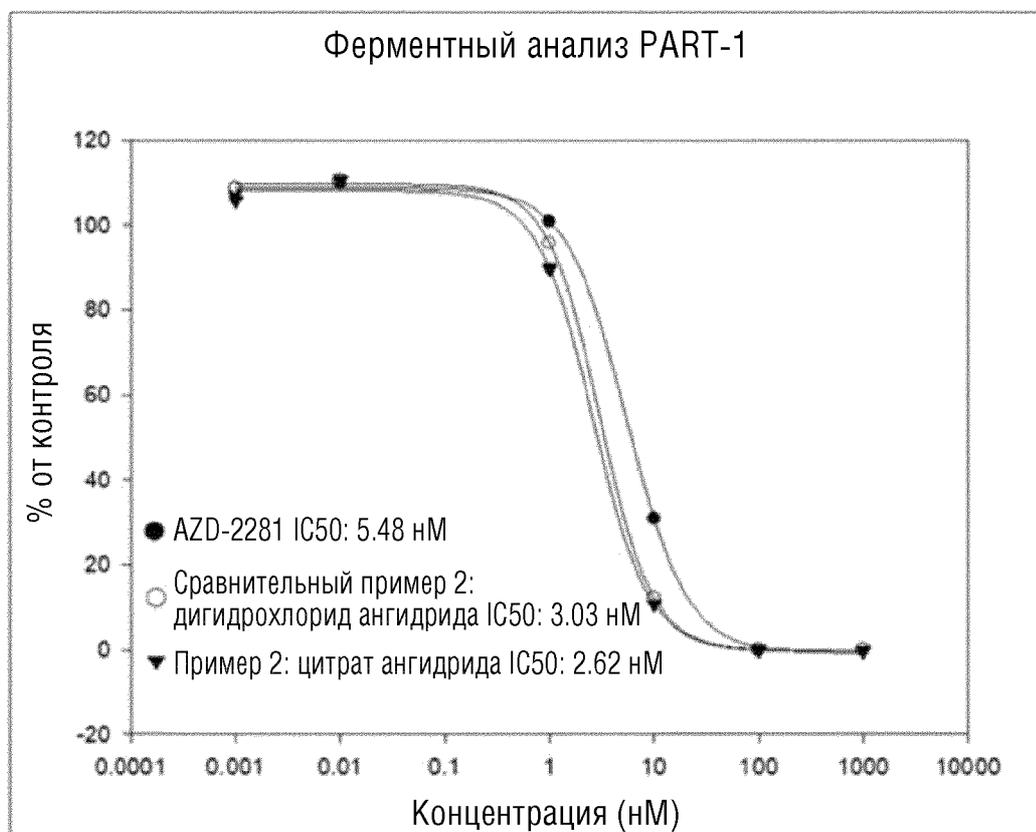
ФИГ.14



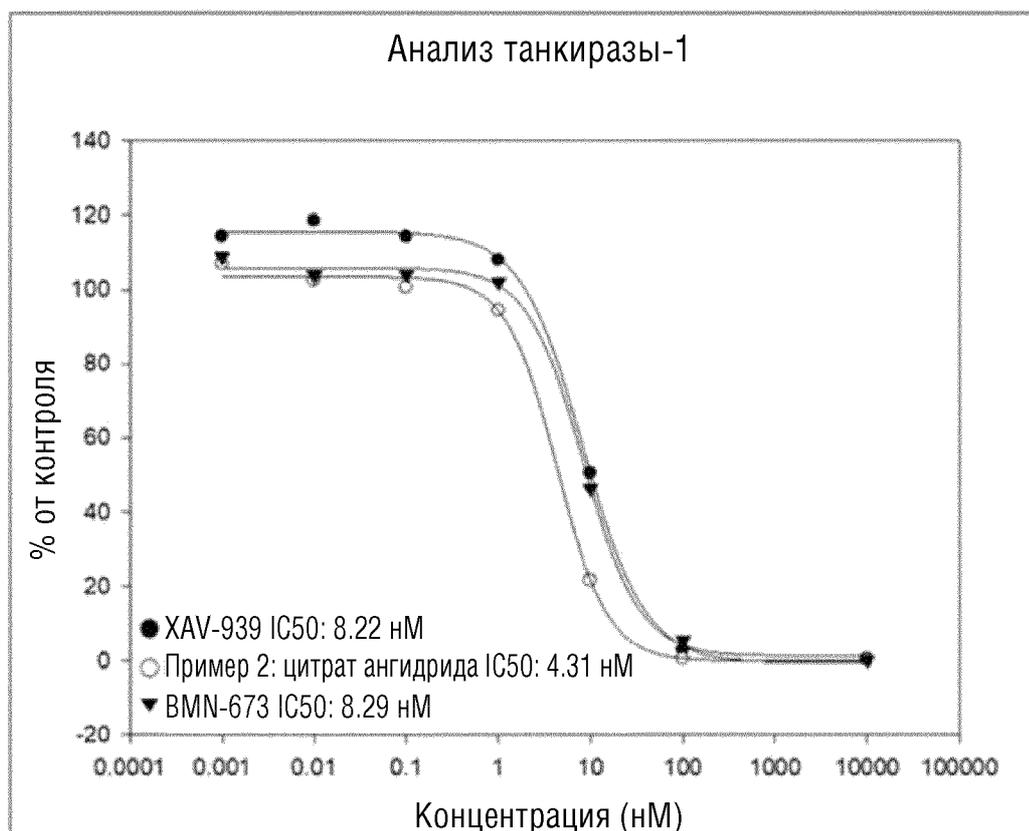
ФИГ.15



ФИГ.16



ФИГ.17



ФИГ.18

