

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490248 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/417* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.08.09

(54) ТВЕРДОТЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ (S)-2-(((S)-6,8-ДИФТОР-1,2,3,4-
ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН-2-ИЛ)АМИНО)-N-(1-(2-МЕТИЛ-1-
(НЕОПЕНТИЛАМИНО)ПРОПАН-2-ИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)ПЕНТАНАМИДА И ИХ
ПРИМЕНЕНИЯ

(62) 202290514; 2019.08.09

(71) Заявитель:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Грир Элейн, Андерсон Стефен,
Мэлоуни Марк, Ю Шу, Альберт
Екатерина, Ригсби Эмили (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к: а) твердым формам гидробромидных солей соединения 1; б) фармацевтическим композициям, содержащим одну или более твердых форм гидробромидных солей соединения 1 и, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель; в) способам лечения опухолей и рака введением одной или более твердых форм гидробромидных солей соединения 1 субъекту, нуждающемуся в этом; и d) способам получения твердых форм соединения 1.

A1

202490248

202490248

A1

**ТВЕРДОТЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ (S)-2-(((S)-6,8-ДИФТОР-1,2,3,4-
ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН-2-ИЛ)АМИНО)-N-(1-(2-МЕТИЛ-1-
(НЕОПЕНТИЛАМИНО)ПРОПАН-2-ИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)ПЕНТАНАМИДА И
ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к: а) твердотельным формам гидробромидных солей (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)пентанамида («соединение 1»); b) фармацевтическим композициям, содержащим одну или более твердотельных форм гидробромидных солей соединения 1 и, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель; c) способам лечения опухолей или онкологических заболеваний введением одной или более твердотельных форм гидробромидных солей соединения 1 субъекту, нуждающемуся в этом; и d) способам получения твердотельных форм гидробромидных солей соединения 1.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)пентанамид («соединение 1») является ингибитором гамма-секретазы, который может ингибировать продуцирование Аβ-пептидов.

[0003] Не все соединения, являющиеся ингибиторами гамма-секретазы, обладают характеристиками, обеспечивающими наилучший потенциал для того, чтобы стать полезными терапевтическими средствами. Некоторые из этих характеристик включают высокое сродство к гамма-секретазе, продолжительность дезактивации гамма-секретазы, биодоступность при пероральном введении, распределение в тканях, стабильность (например, технологичность при получении препаратов, способность к кристаллизации, срок годности). Благоприятные характеристики могут обеспечить повышение безопасности, переносимости, эффективности, терапевтического индекса, лучшее соблюдение пациентом режима и схемы лечения, большую экономическую эффективность и лучшую технологичность производства и т.д.

[0004] Кроме того, выделение и получение в промышленных масштабах твердотельных форм гидробромидных солей соединения 1, а также соответствующих фармацевтических препаратов, обладающих приемлемыми свойствами в твердом состоянии (включая химическую стойкость, термическую стабильность, растворимость, гигроскопичность и/или размеры частиц), являющихся технологичными с точки зрения возможности осуществления производства (включая высокий выход продукта, отсутствие загрязняющий примесей при кристаллизации, фильтрационные свойства, влагопоглощающую способность и способность подвергаться измельчению) и способными подвергаться обработке для производства препаратов (включая устойчивость к воздействию высокого давления или усилий прессования при таблетировании),

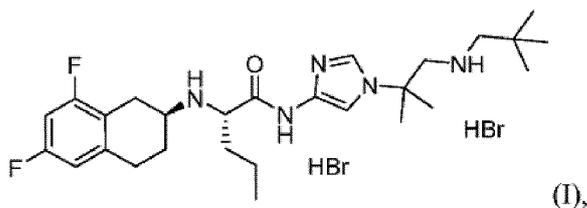
сопряжено с рядом проблем.

[0005] Соответственно, в настоящее время существует потребность в одной или нескольких твердотельных формах гидробромидных солей соединения 1, которые обладают приемлемым балансом этих свойств и могут использоваться при приготовлении фармацевтически приемлемых твердых лекарственных форм.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В одном аспекте настоящее изобретение относится к твердой форме гидробромидной соли соединения 1. В еще одном варианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму гидробромидной соли соединения 1. В еще одном варианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму дигидробромидной соли соединения 1. В другом варианте осуществления твердая форма представляет собой аморфную форму дигидробромидной соли соединения 1.

[0007] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



выбранной из группы, состоящей из

- a) кристаллической Формы А, где Форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (ПРДГ), содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$ и $23,3 \pm 0,2$ градусах два тета;
- b) кристаллической Формы В, где Форма В характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 4;
- c) кристаллической Формы D, где Форма D характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 11;
- d) кристаллической Формы Е, где Форма Е характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 14;
- e) кристаллической Формы F, где Форма F характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 17;
- f) кристаллической Формы F', где Форма F' характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 18;
- g) кристаллической Формы G, где Форма G характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 21;
- h) кристаллической Формы H, где Форма H характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 22;
- i) кристаллической Формы H', где Форма H' характеризуется ПРДГ, по существу

представленной на фигуре 23;

ж) кристаллической Формы J, где Форма J характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 24;

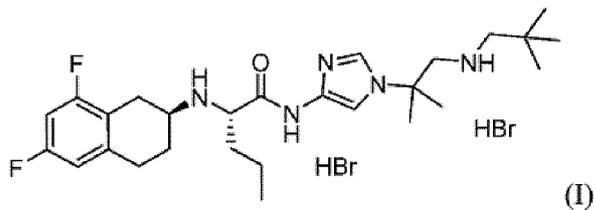
к) кристаллической Формы K, где Форма K характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 25;

л) кристаллической Формы L, где Форма L характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 26;

м) кристаллической Формы M, где Форма M характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 29; и

н) кристаллической Формы N, где Форма N характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 30.

[0008] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0009] В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А является безводной.

[0010] В другом варианте осуществления температура плавления кристаллической Формы А равна примерно 254°C.

[0011] В другом варианте осуществления Форма А характеризуется ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$ и $23,3 \pm 0,2$ градусах два тета. В другом варианте осуществления Форма А характеризуется ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$ и $29,3 \pm 0,2$ градусах два тета. В другом варианте осуществления Форма А характеризуется ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$, $29,3 \pm 0,2$ и $32,5 \pm 0,2$ градусах два тета.

[0012] В другом варианте осуществления Форма А характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 1. В другом варианте осуществления Форма А характеризуется профилем термогравиметрического анализа (thermogravimetric analysis - TGA), по существу представленным на фигуре 2. В другом варианте осуществления Форма А характеризуется профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (differential scanning calorimetry - DSC), по существу представленным на фигуре 3.

[0013] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы А индексирована как примитивная моноклинная.

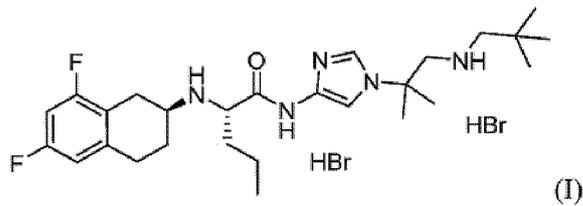
[0014] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы А характеризуется следующими параметрами: значение a равно примерно $10,035 \text{ \AA}$,

значение b равно примерно $7,532 \text{ \AA}$, и значение c равно примерно $20,092 \text{ \AA}$. В другом варианте осуществления объем элементарной ячейки Формы А равен примерно $1518,1 \text{ \AA}^3$.

[0015] В другом варианте осуществления Форма А является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы А составляет по меньшей мере 90%. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы А составляет по меньшей мере 99%.

[0016] В другом варианте осуществления Форма А характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0017] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме В гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

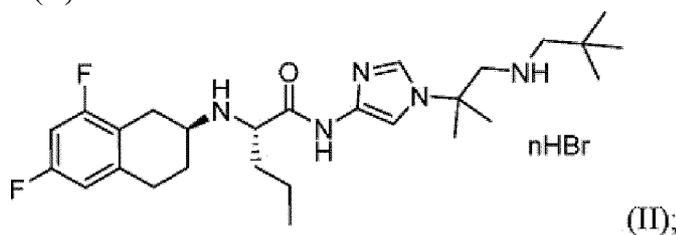


[0018] В одном варианте осуществления Форма В характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 4.

[0019] В другом варианте осуществления Форма В является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы В составляет по меньшей мере 90%. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы В составляет по меньшей мере 99%.

[0020] В другом варианте осуществления Форма В характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0021] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме С гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (II)



где n равно примерно 1-3.

[0022] В одном варианте осуществления Форма С обладает одной или несколькими характеристиками, выбранными из группы характеристик пунктов а)-d):

- а) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 5;
- б) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 6;
- с) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 7; и
- д) TGA профиль, сопряженный с ИК-спектром (TG-IR), по существу представленный на фигуре, выбранной из группы фигур с 8 по 10.

[0023] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы С индексирована как примитивная ромбическая.

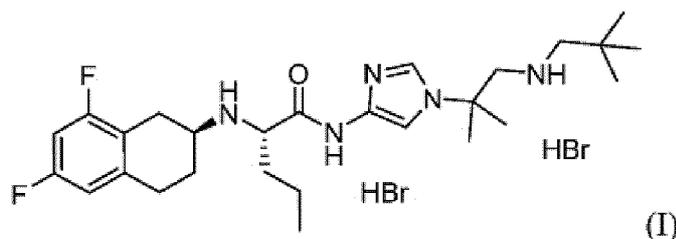
[0024] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы С характеризуется следующими параметрами: значение a равно примерно 7,491 Å, значение b равно примерно 10,353 Å, и значение c равно примерно 48,790 Å. В другом варианте осуществления объем элементарной ячейки Формы С составляет примерно 3783,9 Å³.

[0025] В другом варианте осуществления TGA показывает, что Форма С теряет по меньшей мере 8% масс. в диапазоне температуры от примерно 60°C до примерно 190°C. В другом варианте осуществления DSC термограмма Формы С показывает первое эндотермическое событие примерно при 39°C и второе эндотермическое событие примерно при 152°C.

[0026] В другом варианте осуществления Форма С является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы С составляет по меньшей мере 90%. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы С составляет по меньшей мере 99%.

[0027] В другом варианте осуществления Форма С характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0028] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме D гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0029] В одном варианте осуществления Форма D обладает одной или более характеристиками, выбранными из группы характеристик пунктов а)-с):

- a) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 11;
- b) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 12А или фигуре 12В; и
- c) DSC профиль, по существу представленный линией А или линией В на фигуре 13.

[0030] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы D индексирована как примитивная моноклинная. В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы D характеризуется следующими параметрами: значение а равно примерно 18,465 Å, значение b равно примерно 7,441 Å, и значение с равно примерно 23,885 Å. В другом варианте осуществления объем элементарной ячейки Формы D составляет примерно 3250,4 Å³.

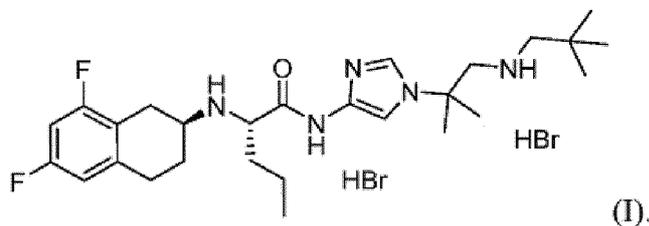
[0031] В другом варианте осуществления TGA термограмма показывает, что Форма D теряет от примерно 1,2 до примерно 2,5% масс. в диапазоне температуры от примерно 24°C до примерно 109°C.

[0032] В другом варианте осуществления DSC термограмма Формы D показывает эндотермическое событие примерно при 65°C.

[0033] В другом варианте осуществления Форма D является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы D составляет по меньшей мере 90%. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы D составляет по меньшей мере 99%.

[0034] В другом варианте осуществления Форма D характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм, или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0035] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме Е гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0036] В одном варианте осуществления Форма Е обладает одной или несколькими характеристиками, выбранными из группы характеристик пунктов а)-с):

- a) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 14;
- b) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 15; и
- c) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 16.

[0037] В другом варианте осуществления TGA термограмма показывает, что Форма Е теряет примерно 8% масс. в диапазоне температуры от примерно 28°C до примерно

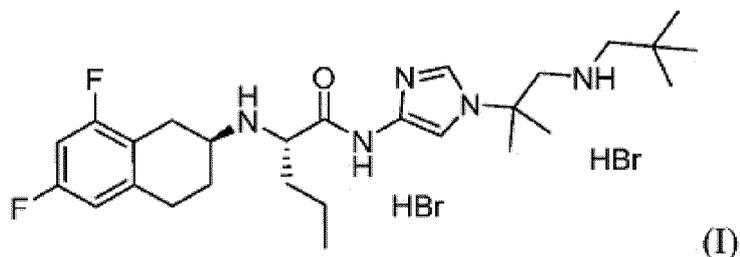
120°C.

[0038] В другом варианте осуществления DSC термограмма Формы Е показывает эндотермическое событие примерно при 80°C.

[0039] В другом варианте осуществления Форма Е является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы Е составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы Е составляет по меньшей мере 99%.

[0040] В другом варианте осуществления Форма Е характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм, или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0041] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме F гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

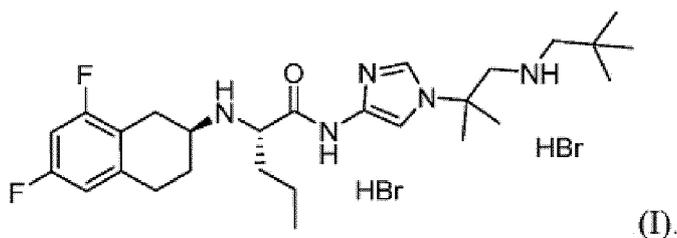


[0042] В другом варианте осуществления Форма F характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 17.

[0043] В другом варианте осуществления Форма F является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы F составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы F составляет по меньшей мере 99%.

[0044] В другом варианте осуществления Форма F характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм, или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0045] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме F' гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0046] В одном варианте осуществления Форма F' обладает одной или несколькими характеристиками, выбранными из группы, состоящей из пунктов а)-b):

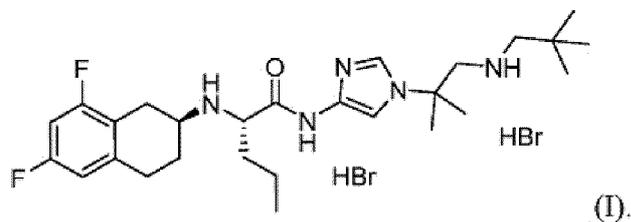
- а) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 18;
- б) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 19; и
- с) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 20.

[0047] В другом варианте осуществления TGA показывает, что Форма F' теряет примерно 12,6% масс. в диапазоне температуры от примерно 24°C до примерно 90°C и теряет примерно 15,6% масс. в диапазоне температуры от примерно 97°C до примерно 198°C.

[0048] В другом варианте осуществления Форма F' является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы F' составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы F' составляет по меньшей мере 99%.

[0049] В другом варианте осуществления Форма F' характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0050] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме G гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



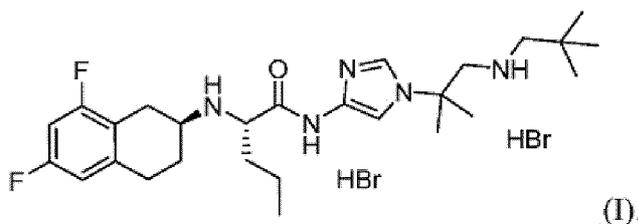
[0051] В одном варианте осуществления Форма G характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 21.

[0052] В другом варианте осуществления Форма G является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы G составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы G составляет по меньшей мере 99%.

[0053] В другом варианте осуществления Форма G характеризуется одним или

более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0054] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме Н гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

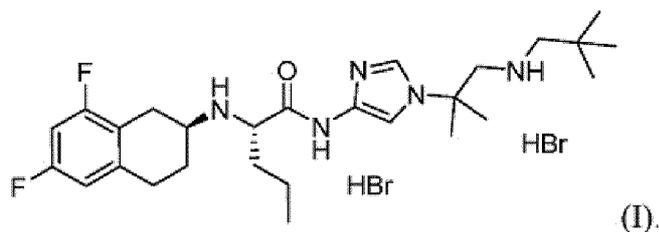


[0055] В одном варианте осуществления Форма Н характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 22.

[0056] В другом варианте осуществления Форма Н является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы Н составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы Н составляет по меньшей мере 99%.

[0057] В другом варианте осуществления Форма Н характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0058] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме Н' гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

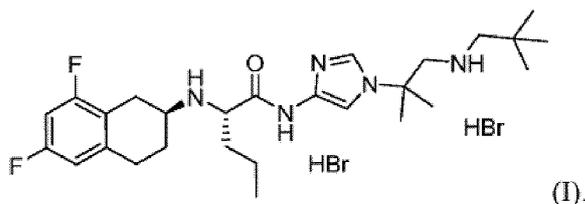


[0059] В одном варианте осуществления Форма Н' характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 23.

[0060] В другом варианте осуществления Форма Н' является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы Н' составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы Н' составляет по меньшей мере 99%.

[0061] В другом варианте осуществления Форма Н' характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0062] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме J гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

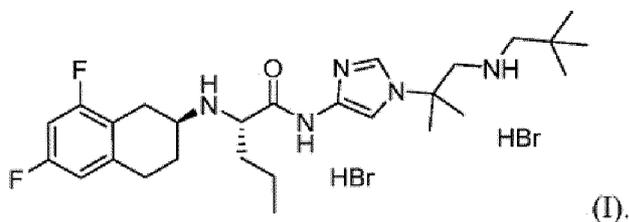


[0063] В одном варианте осуществления Форма J характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 24.

[0064] В другом варианте осуществления Форма J является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы J составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы J составляет по меньшей мере 99%.

[0065] В другом варианте осуществления Форма J характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0066] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме К гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

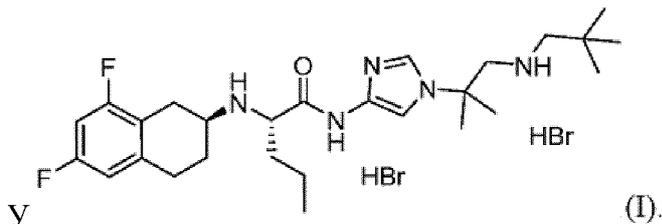


[0067] В одном варианте осуществления Форма К характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 25.

[0068] В другом варианте осуществления Форма К является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы К составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы К составляет по меньшей мере 99%.

[0069] В другом варианте осуществления Форма К характеризуется одним или более следующими показателями размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0070] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме L гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0071] В одном варианте осуществления Форма L обладает одной или более характеристиками, выбранными из группы характеристик пунктов а)-с):

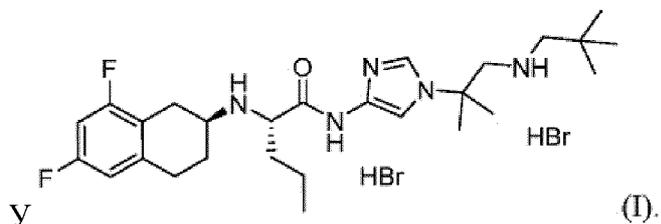
- а) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 26;
- б) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 27; и
- с) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 28.

[0072] В другом варианте осуществления DSC термограмма Формы L показывает эндотермическое событие примерно при 157°C.

[0073] В другом варианте осуществления Форма L является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы L составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы L составляет по меньшей мере 99%.

[0074] В другом варианте осуществления Форма L характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0,10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0,50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0,90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0075] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме M гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

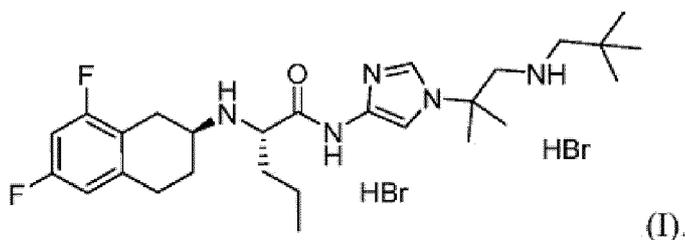


[0076] В одном варианте осуществления Форма М характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 29.

[0077] В другом варианте осуществления Форма М является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы М составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы М составляет по меньшей мере 99%.

[0078] В другом варианте осуществления Форма М характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0079] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме N гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

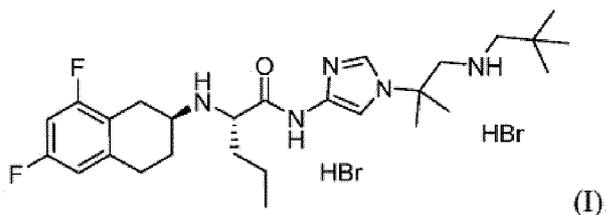


[0080] В одном варианте осуществления Форма N характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 30.

[0081] В другом варианте осуществления Форма N является по существу свободной от других полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы N составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота Формы N составляет по меньшей мере 99%.

[0082] В другом варианте осуществления Форма N характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

[0083] В одном аспекте настоящее изобретение относится к аморфной форме гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



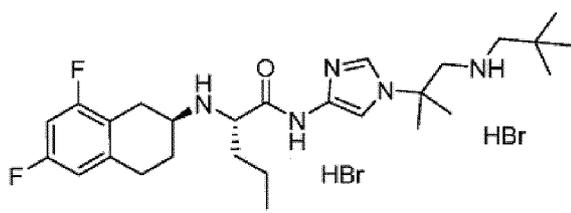
[0084] В одном варианте осуществления аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 31.

[0085] В другом варианте осуществления аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) является свободной от полиморфных форм. В одном варианте осуществления полиморфная чистота аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления полиморфная чистота аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид формулы (I) составляет по меньшей мере 99%.

[0086] В другом варианте осуществления аморфная форма характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

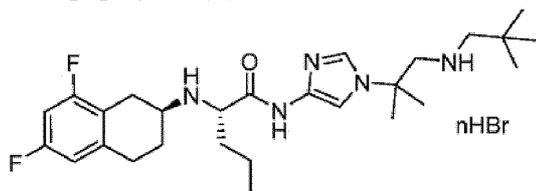
[0087] В одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции, включающей кристаллическую или аморфную форму гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которая характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм. В одном варианте осуществления форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида является аморфной. В одном варианте осуществления форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида является кристаллической.

[0088] В одном варианте осуществления гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида представляет собой соединение формулы (I)



(I).

[0089] В другом варианте осуществления гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида представляет собой соединение формулы (II)



(II).

[0090] В другом варианте осуществления кристаллическая форма выбрана из группы, состоящей из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы F', Формы G, Формы H, Формы H', Формы J, Формы K, Формы L, Формы M и Формы N. В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой Форму А.

[0091] В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей одну или несколько форм или композиций, обсужденных выше, и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает кристаллическую Форму А соединения формулы (I). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает от примерно 25 мг до примерно 400 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает примерно 50 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает примерно 100 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает примерно 150 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

[0092] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения опухолей или рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, одной или нескольких Форм А - N или аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-

6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которые обсуждены выше. В одном варианте осуществления способ лечения опухолей или рака включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, кристаллической Формы А гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида. В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения опухолей или рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, включающей одну или несколько Форм А - N или аморфную форму гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которые обсуждены выше, и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления способ лечения опухолей или рака включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, включающей кристаллическую Форму А гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления способов опухоли представляют собой десмоидные опухоли. В одном варианте осуществления способов рак выбран из группы, состоящей из множественной миеломы, рака с мутацией в гене сигнального пути Notch, аденокистозной карциномы и Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза. В другом варианте осуществления способов рак представляет собой множественную миелому. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак с мутацией в гене сигнального пути Notch. В другом варианте осуществления рак представляет собой аденокистозную карциному. В другом варианте осуществления рак представляет собой Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз. В другом варианте осуществления субъекту ежедневно вводится от примерно 50 мг до примерно 500 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида. В другом варианте осуществления субъекту ежедневно вводится от примерно 100 мг до примерно 400 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида. В другом варианте осуществления субъекту ежедневно вводится примерно 300 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида. В другом варианте осуществления субъекту ежедневно вводится примерно 200 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида. В другом варианте осуществления общая суточная доза обеспечивается в виде двух отдельных доз. В другом варианте осуществления общая суточная доза обеспечивается в виде двух отдельных доз

по 150 мг. В другом варианте осуществления общая суточная доза обеспечивается в виде двух отдельных доз по 100 мг.

[0093] В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению одной или нескольких из Форм А - N или аморфных форм гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которые обсуждены выше, в производстве лекарственного средства для лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической Формы А гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида в производстве лекарственного средства для лечение опухолей или рака. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обсужденной выше, для лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления применение представляет собой лечение десмоидных опухолей. В одном варианте осуществления применение представляет собой лечение рака, выбранного из группы, состоящей из множественной миеломы, рака с мутацией в гене сигнального пути Notch, аденокистозной карциномы и Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

[0094] В одном аспекте настоящее изобретение относится к одной или нескольким из Форм А - N или аморфных форм гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которые обсуждены выше, для применения в способе лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая обсуждена выше, для применения в способе лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления применение представляет собой применение для лечения десмоидных опухолей. В одном варианте осуществления применение представляет собой применение для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из множественной миеломы, рака с мутацией в гене сигнального пути Notch, аденокистозной карциномы и Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0095] Фигура 1 предствляет собой порошковую рентгеновскую дифрактограмму (ПРДГ), соответствующую кристаллической Форме А.

[0096] Фигура 2 представляет собой термограмму термогравиметрического анализа (thermogravimetric analysis -TGA), соответствующую кристаллической Форме А.

[0097] Фигура 3 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (differential scanning calorimetry - DSC), соответствующую кристаллической Форме А.

[0098] Фигура 4 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме В.

[0099] Фигура 5 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической

Форме С.

[0100] Фигура 6 представляет собой TGA термограмму, соответствующую кристаллической Форме С.

[0101] Фигура 7 представляет собой DSC термограмму, соответствующую кристаллической Форме С.

[0102] На фигурах 8-10 представлены результаты термогравиметрического инфракрасного (thermogravimetric infrared analysis - TG-IR) анализа, соответствующие кристаллической Форме С.

[0103] Фигура 11 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме D.

[0104] Фигура 12A представляет собой TGA термограмму, соответствующую полученной кристаллической Форме D.

[105] Фигура 12B представляет собой TGA термограмму, соответствующую кристаллической Форме D после сушки в вакууме при 75°C.

[0106] Фигура 13 представляет собой DSC термограмму, соответствующую кристаллической Форме D. Линия А представляет собой DSC термограмму полученной Формы D. Линия В представляет DSC термограмму Формы D после сушки в вакууме при 75°C.

[0107] Фигура 14 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме E.

[0108] Фигура 15 представляет собой TGA термограмму, соответствующую кристаллической Форме E.

[0109] Фигура 16 представляет собой DSC термограмму, соответствующую кристаллической Форме E.

[0110] Фигура 17 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме F.

[0111] Фигура 18 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме F'.

[0112] Фигура 19 представляет собой TGA термограмму, соответствующую кристаллической Форме F'.

[0113] Фигура 20 представляет собой термограмму DSC, соответствующую кристаллической Форме F'.

[0114] Фигура 21 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме G.

[0115] Фигура 22 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме H.

[0116] Фигура 23 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме H'.

[0117] Фигура 24 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме J.

[0118] Фигура 25 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме К.

[0119] Фигура 26 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме L.

[0120] Фигура 27 представляет собой TGA термограмму, соответствующую кристаллической Форме L.

[0121] Фигура 28 представляет собой DSC термограмму, соответствующую кристаллической Форме L.

[0122] Фигура 29 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме M.

[0123] Фигура 30 представляет собой ПРДГ, соответствующую кристаллической Форме N.

[0124] Фигура 31 представляет собой ПРДГ, соответствующую аморфному соединению 1 формулы (I).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

[0125] Для облегчения понимания изобретения, описанного в настоящем документе, ниже определен ряд терминов.

[0126] Как правило, используемая в настоящем документе номенклатура и описанные в настоящем документе лабораторные методики, относящиеся к области органической химии, медицинской химии и фармакологии, являются хорошо известными и традиционно используемыми в данной области. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в описании, как правило, имеют значения, известные специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[0127] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа с артиклями "a", "an" и "the" включают также ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иное. Термины с артиклем "a" (или "an"), а также термины с указанием на «один или несколько» и «по меньшей мере один» могут использоваться в настоящем описании взаимозаменяемо. В определенных аспектах термин с артиклем "a" или "an" означает «единичный». В других аспектах термин с артиклем "a" или "an" означает «два или более» или «несколько».

[0128] Кроме того, в тех случаях, когда используется сложный союз «и/или», его следует понимать как указание на каждый из двух указанных отличительных признаков или компонентов вместе с другим или без него. Таким образом, сложный союз «и/или», используемый в такой фразе, как «А и/или В», в настоящем описании предназначен для включения вариантов «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично, сложный союз «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих вариантов: «А, В и С»; «А, В или С»; «А или С»; «А или В»; «В или С»; «А и С»; «А и В»; «В и С»; «А» (отдельно); «В» (отдельно); и «С» (отдельно).

[0129] Термин «Соединение 1» относится к отдельному энантиомеру - (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамиду.

[0130] Термин «субъект» относится к животному, включая, но не ограничиваясь этим, примата (например, человека), корову, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем описании взаимозаменяемо, применительно, например, к субъекту млекопитающего, такому как человек.

[0131] Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» означают облегчение или устранение расстройства, заболевания или состояния либо одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием; облегчение или устранение причины (причин) самого расстройства, заболевания или состояния.

[0132] Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении является достаточным для предотвращения развития или облегчения в некоторой степени одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, подлежащего лечению. Термин «терапевтически эффективное количество» также относится к количеству соединения, которое является достаточным для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ в клетке, ткани, системе, в организме животного или человека, который желателен для исследователя, ветеринара, врача или клинициста.

[0133] Термины «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемый эксципиент», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемый эксципиент» относятся к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», то есть совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции и подходит для применения в контакте с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, при разумном соотношении «польза/риск». См. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; и *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004 (которые введены в настоящее описание в виде ссылки).

[0134] Термины «примерно» или «приблизительно» означают допустимую погрешность для конкретной величины, которая определяется специалистом в данной области и в некоторой степени зависит от того, как измеряется или определяется указанная величина. В определенных вариантах осуществления термин «примерно» или

«приблизительно» означает значение в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В определенных вариантах осуществления термин «примерно» или «приблизительно» означает отклонение от указанного значения или интервала значений на 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% его значения или интервала значений.

[0135] Термины «активный ингредиент» и «активное вещество» относятся к соединению, которое вводится отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами субъекту для лечения, профилактики или улучшения одного или нескольких симптомов состояния, расстройства или заболевания. «Активный ингредиент» и «активное вещество», когда указываются в настоящем описании, могут представлять собой оптически активный изомер соединения, описанного в настоящем документе.

[0136] Термины «лекарственное средство», «терапевтическое средство» и «химиотерапевтическое средство» относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для лечения, профилактики или улучшения одного или нескольких симптомов состояния, расстройства или заболевания.

[0137] Термин «сольват» относится к представленному в настоящем описании соединению или его соли, которые связаны нековалентными межмолекулярными силами со стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителя. Когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат. Если растворитель включает этанол, соединение может быть сольватом этанола.

[0138] Термин «полиморф», когда используется в настоящем описании, относится к кристаллической форме соединения или его соли, гидрата или сольвата в конкретной упаковке кристалла. Все полиморфы имеют одинаковый элементный состав. Термин «кристаллический», используемый в настоящем описании, относится к твердотельной форме, которая состоит из упорядоченного расположения структурных единиц. Различные кристаллические формы одного и того же соединения или его соли, гидрата или сольвата являются результатом различной упаковки молекул в твердом состоянии, что приводит к различной кристаллической симметрии и/или различным параметрам элементарной ячейки. Различные кристаллические формы обычно различаются рентгеновскими дифрактограммами, инфракрасными спектрами, температурами плавления, плотностью, твердостью, формами кристалла, оптическими и электрическими свойствами, стабильностью и растворимостью. См., например, публикации *Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed.*, Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990); *The United States Pharmacopeia, 23rd ed.*, 1843-1844 (1995) (которые введены в настоящее описание в качестве ссылки).

[0139] Кристаллические формы чаще всего характеризуются методом порошковой рентгеновской дифракции (X-ray powder diffraction - XRPD). Порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) отражений (пики, обычно выражаемые в градусах 2-тета) обычно считается «отпечатком» определенной кристаллической формы. Относительная

интенсивность пиков на ПРДГ может значительно изменяться в зависимости, в частности, от метода подготовки образца, распределения кристаллов по размерам, фильтров, способа расположения образца и конкретного используемого аппарата. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или существующие пики могут исчезать в зависимости от типа прибора или настроек. В некоторых случаях любой конкретный пик в ПРДГ может отображаться как синглет, дублет, триплет, квартет или мультиплет, в зависимости от типа прибора или настроек, чувствительности прибора, условий измерения и/или чистоты кристаллической формы. В некоторых случаях любой конкретный пик на ПРДГ может иметь симметричную форму или асимметричную форму, например иметь плечо. Кроме того, колебания прибора и другие факторы могут повлиять на значения угла 2-тета. Квалифицированный специалист, понимающий эти различия, может различать или определять основные признаки или характеристики конкретной кристаллической формы с помощью ПРДГ и других известных физико-химических методов.

[0140] Термин «аморфный», когда относится к соединению, означает состояние, при котором материалу не хватает дальнего порядка на молекулярном уровне, и указанный материал может проявлять, в зависимости от температуры, физические свойства твердого или жидкого вещества. Обычно такие материалы не дают отличительных рентгеновских дифрактограмм и, хотя и проявляют свойства твердого тела, более формально описываются как жидкости. При их нагревании происходит изменение свойств от свойств твердого вещества до свойств жидкости, которое характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка («стеклование»).

[0141] Термин «безводное», когда относится к соединению, означает твердое состояние, при котором соединение не содержит структурной воды внутри кристаллической решетки.

[0142] Если контекст не требует иного, термины «включать», «включает» и «включающий» используются на основе и при четком понимании того, что они должны толковаться как «включительно», а не «исключительно», и что заявитель намерен каждое из этих слов интерпретировать именно таким образом при толковании этого патента, включая приведенную ниже формулу изобретения.

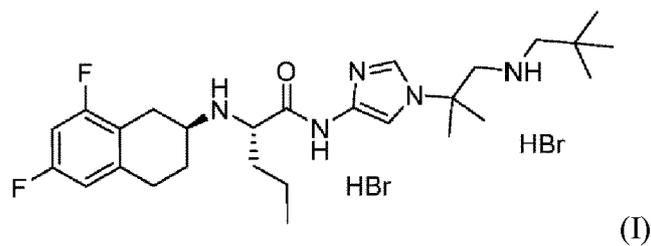
II. Твердые (твердотельные) формы

[0143] Настоящее изобретение относится к твердым (твердотельным) формам гидробромидной соли соединения 1. Как и в случае со всеми фармацевтическими соединениями и композициями, химические и физические свойства гидробромидной соли соединения 1 имеют большое значение при коммерческой разработке новой продукции. Эти свойства включают, но без ограничения: (1) упаковочные свойства, такие как молярный объем, насыпная плотность и гигроскопичность, (2) термодинамические свойства, такие как температура плавления, давление паров и растворимость, (3) кинетические свойства, такие как скорость растворения и стабильность (включая стабильность в условиях окружающей среды, особенно к действию влаги, и стабильность с условиях хранения), (4) свойства поверхности, такие как площадь поверхность,

смачиваемость, межфазное натяжение и форма поверхности, (5) механические свойства, такие как твердость, предел прочности на растяжение или разрыв, прессуемость, удобство в обращении, текучесть и возможность смешивания; и (6) фильтрационные свойства. Эти свойства могут влиять, например, на технологическую обработку и хранение соединения и фармацевтических композиций, включающих указанное соединение.

[0144] Необходимы твердотельные формы гидробромидной соли соединения 1 с улучшенным одним или более из этих свойств по сравнению со свойствами других твердых форм соединения. Выделение фармацевтически приемлемых твердотельных форм соединения, которые могут производиться в промышленных масштабах и на основе которых могут в промышленных масштабах производиться лекарственные препараты, представляет собой сложную задачу.

[0145] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



выбранной из группы, состоящей из:

- a) кристаллической Формы А, где Форма А характеризуется ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$ и $23,3 \pm 0,2$ градусах два тета;
- b) кристаллической Формы В, где Форма В характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 4;
- c) кристаллической Формы D, где Форма D характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 11;
- d) кристаллической Формы E, где Форма E характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 14;
- e) кристаллической Формы F, где Форма F характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 17;
- f) кристаллической Формы F', где Форма F' характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 18;
- g) кристаллической Формы G, где Форма G характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 21;
- h) кристаллической Формы H, где Форма H характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 22;
- i) кристаллической Формы H', где Форма H' характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 23;

ж) кристаллической Формы J, где Форма J характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 24;

к) кристаллической Формы K, где Форма K характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 25;

л) кристаллической Формы L, где Форма L характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 26;

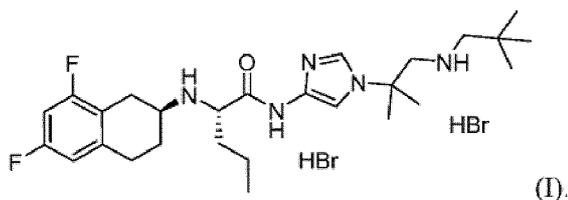
м) кристаллической Формы M, где Форма M характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 29; и

н) кристаллической Формы N, где Форма N характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 30.

[0146] В разделах, приведенных ниже, обсуждаются твердые (твердотельные) формы, которые были идентифицированы, и выбранные свойства этих твердых (твердотельных) форм.

A. Кристаллическая форма A

[0147] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме A гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0148] В одном варианте осуществления кристаллическая Форма A является безводной.

[0149] В другом варианте осуществления температура плавления кристаллической Формы A равна примерно 254°C.

[0150] В другом варианте осуществления Форма A характеризуется ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, и $23,3 \pm 0,2$ градусах два тета, которая получена при использовании источника излучения Cu K α . В другом варианте осуществления Форма A характеризуется ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$ и $29,3 \pm 0,2$ градусах два тета, которая получена при использовании источника излучения Cu K α . В другом варианте осуществления Форма A характеризуется ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$, $29,3 \pm 0,2$ и $32,5 \pm 0,2$ градусах два тета, которая получена при использовании источника излучения Cu K α .

[0151] В другом варианте осуществления Форма A характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 1. В другом варианте осуществления Форма A характеризуется TGA профилем, по существу представленным на фигуре 2. В другом варианте осуществления Форма A характеризуется DSC профилем, по существу

представленным на фигуре 3.

[0152] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы А индексирована как примитивная моноклинная.

[0153] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы А характеризуется следующими параметрами: значение a равно примерно $10,035 \text{ \AA}$, значение b равно примерно $7,532 \text{ \AA}$, и значение c равно примерно $20,092 \text{ \AA}$. В другом варианте осуществления объем элементарной ячейки Формы А составляет примерно $1518,1 \text{ \AA}^3$.

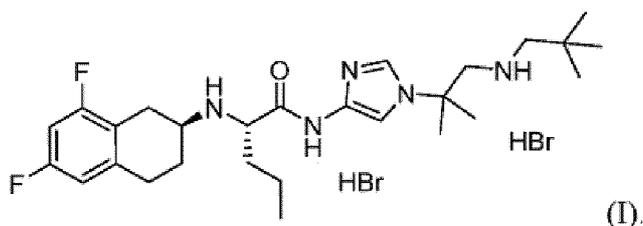
[0154] Параметры элементарной ячейки Формы А:

Кристаллическая решетка Браве	Примитивная моноклинная
$a [\text{Å}]$	10,035
$b [\text{Å}]$	7,532
$c [\text{Å}]$	20,092
α [град]	90
β [град]	91,39
γ [град]	90
Объем [Å^3 /ячейка]	1518,1
Хиральный контент?	Хиральный
Симпол погасания	$P 1 2_1 1$
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_1 (4)$

[0155] В другом варианте осуществления Форма А является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы А составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

В. Кристаллическая Форма В

[0156] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме В гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

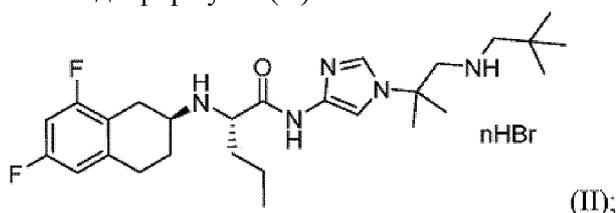


[0157] В одном варианте осуществления Форма В характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 4.

[0158] В другом варианте осуществления Форма В является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы В составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

С. Кристаллическая Форма С

[0159] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме С гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (II)



где n равно примерно 1-3.

[0160] В одном варианте осуществления Форма С обладает одной или несколькими характеристиками, выбранными из группы, состоящей из пунктов а)-d):

а) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 5;

б) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 6;

с) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 7; и

д) Термогравиметрический профиль, сопряженный с ИК спектром, по существу представленный на фигуре, выбранной из группы, состоящей из фигур с 8 по 10.

[0161] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы С индексирована как примитивная ромбическая.

[0162] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы С характеризуется следующими показателями: значение a составляет примерно 7,491 Å, значение b составляет примерно 10,353 Å, и значение c составляет примерно 48,790 Å. В другом варианте осуществления объем элементарной ячейки Формы С составляет примерно 3783,9 Å³.

[0163] Параметры элементарной ячейки Формы С:

Кристаллическая решетка Браве	Примитивная ромбическая
a [Å]	7,491
b [Å]	10,353
c [Å]	48,790
α [град]	90
β [град]	90

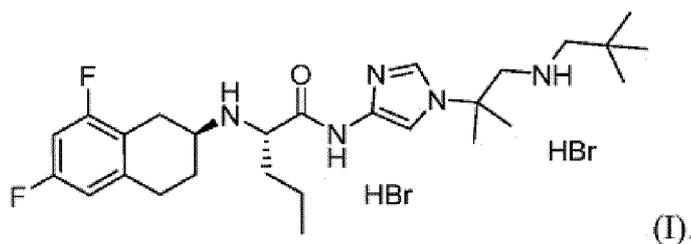
γ [град]	90
Объем [$\text{Å}^3/\text{ячейка}$]	3783,9
Хиральный контент?	Хиральный
Симпол покаяния	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

[0164] В другом варианте осуществления TGA показывает, что Форма С теряет по меньшей мере 8% масс. в диапазоне температуры от примерно 60°C до примерно 190°C. В другом варианте осуществления DSC термограмма Формы С показывает первое эндотермическое событие примерно при 39°C и второе эндотермическое событие примерно при 152°C.

[0165] В другом варианте осуществления Форма С является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы С составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

D. Кристаллическая Форма D

[0166] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме D гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0167] В одном варианте осуществления Форма D обладает одной или несколькими характеристиками, выбранными из группы характеристик пунктов а)-с):

- a) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 11;
- b) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 12A или фигуре 12B; и
- c) DSC профиль, по существу представленный линией A или линией B на фигуре 13.

[0168] В другом варианте осуществления элементарная ячейка Формы D индексирована как примитивная моноклиническая. В другом варианте осуществления элементарная ячейка формы B характеризуется следующими параметрами: значение a составляет примерно 18,465 Å, значение b составляет примерно 7,441 Å, и значение c составляет примерно 23,885 Å. В другом варианте осуществления объем элементарной

ячейки Формы D составляет примерно $3250,4 \text{ \AA}^3$.

[0169] Параметры элементарной ячейки Формы D:

Кристаллическая решетка Браве	Примитивная моноклинная
a [Å]	18,465
b [Å]	7,441
c [Å]	23,885
α [град]	90
β [град]	97,95
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	3250,4
Хиральный контент?	Хиральный
Симпол погасания	P 1 2 ₁ 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ (4)

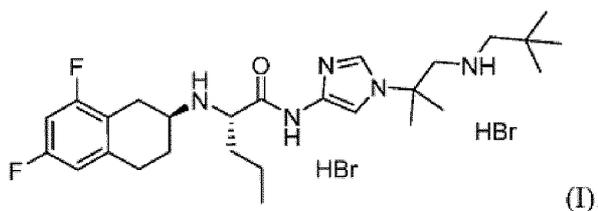
[0170] В другом варианте осуществления TGA показывает, что Форма D теряет от примерно 1,2 до примерно 2,5% масс. в диапазоне температуры от примерно 24°C до примерно 109°C.

[0171] В другом варианте осуществления DSC термограмма Формы D показывает эндотермическое событие примерно при 65°C.

[0172] В другом варианте осуществления Форма D является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистоты Формы D составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Е. Кристаллическая Форма Е

[0173] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме Е гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0174] В одном варианте осуществления Форма Е обладает одной или несколькими характеристиками, выбранными из группы характеристик пунктов а)-с):

а) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 14;

b) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 15; и

c) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 16.

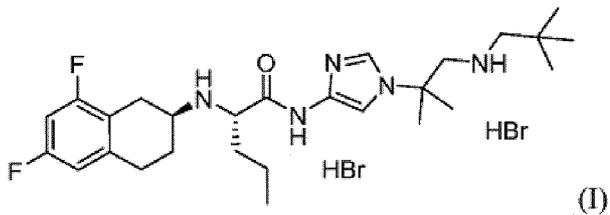
[0175] В другом варианте осуществления TGA показывает, что Форма Е теряет от примерно 8% масс. в диапазоне температуры от примерно 28°C до примерно 120°C.

[0176] В другом варианте осуществления DSC термограмма Формы Е показывает эндотермическое событие примерно при 80°C.

[0177] В другом варианте осуществления Форма Е является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы Е составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

F. Кристаллическая Форма F

[0178] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме F гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

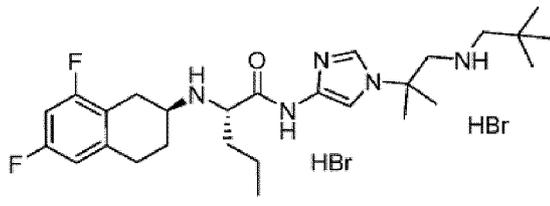


[0179] В другом варианте осуществления Форма F характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 17.

[0180] В другом варианте осуществления Форма F является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы F составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

G. Кристаллическая Форма F'

[0181] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме F' гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0182] В одном варианте осуществления Форма F' обладает одной или несколькими характеристиками, выбранными из группы характеристик пунктов а)-с):

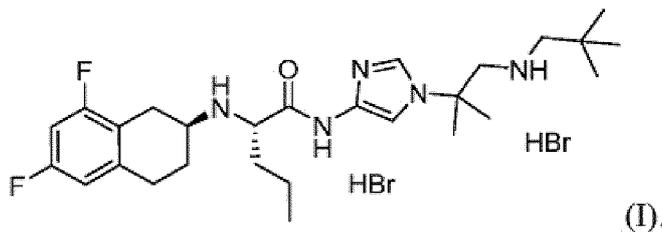
- а) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 18;
- б) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 19; и
- с) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 20.

[0183] В другом варианте осуществления TGA показывает, что Форма F' теряет примерно 12,6% масс. в диапазоне температуры от примерно 24°C до примерно 90°C и теряет примерно 15,6% масс. в диапазоне температуры от примерно 97°C до примерно 198°C.

[0184] В другом варианте осуществления Форма F' является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы F' составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Н. Кристаллическая Форма G

[0185] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме G гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

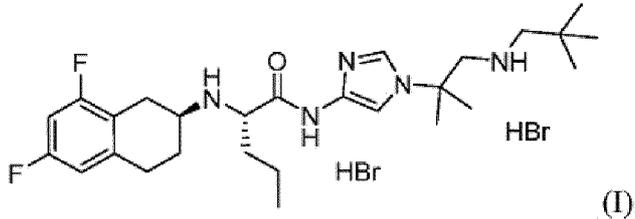


[0186] В одном варианте осуществления Форма G характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 21.

[0187] В другом варианте осуществления Форма G является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы G составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

I. Кристаллическая Форма Н

[0188] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме Н гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

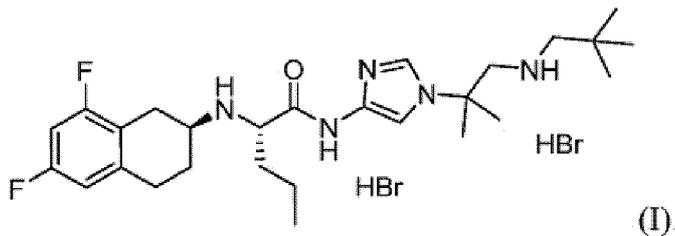


[0189] В одном варианте осуществления Форма Н характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 22.

[0190] В другом варианте осуществления Форма Н является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы Н составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

J. Кристаллическая Форма Н'

[0191] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме Н' гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

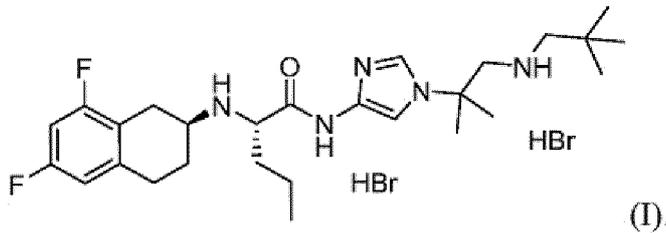


[0192] В одном варианте осуществления Форма Н' характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 23.

[0193] В другом варианте осуществления Форма Н' является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы Н' составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

K. Кристаллическая Форма J

[0194] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме J гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

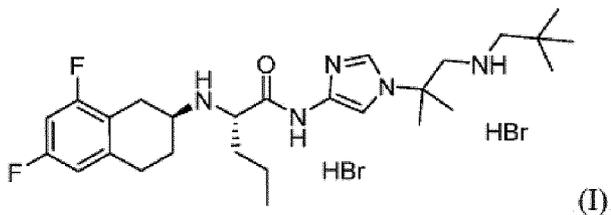


[0195] В одном варианте осуществления Форма J характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 24.

[0196] В другом варианте осуществления Форма J является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы J составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

L. Кристаллическая Форма K

[0197] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме K гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



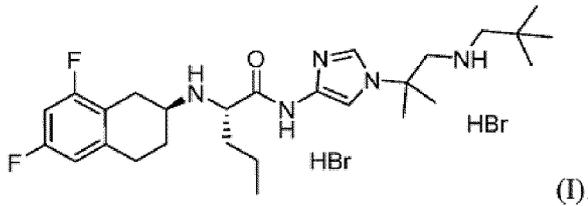
[0198] В одном варианте осуществления Форма K характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 25.

[0199] В другом варианте осуществления Форма K является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы K составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

M. Кристаллическая Форма L

[0200] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической

Форме L гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0201] В одном варианте осуществления Форма L обладает одной или несколькими характеристиками, выбранными из группы характеристик пунктов а)-с):

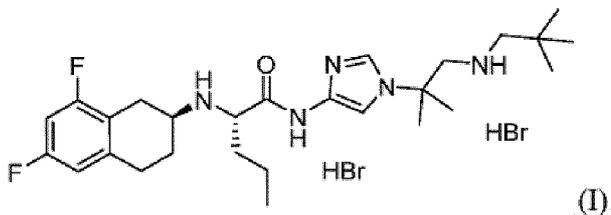
- а) ПРДГ, по существу представленная на фигуре 26;
- б) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 27; и
- с) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 28.

[0202] В другом варианте осуществления DSC термограмма Формы L показывает эндотермическое событие примерно при 157°C.

[0203] В другом варианте осуществления Форма L является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы L составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

N. Кристаллическая Форма М

[0204] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме М гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



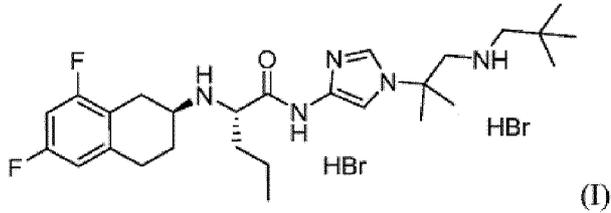
[0205] В одном варианте осуществления Форма М характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 29.

[0206] В другом варианте осуществления Форма М является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы М составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по

меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

О. Кристаллическая Форма N

[0207] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической Форме N гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)

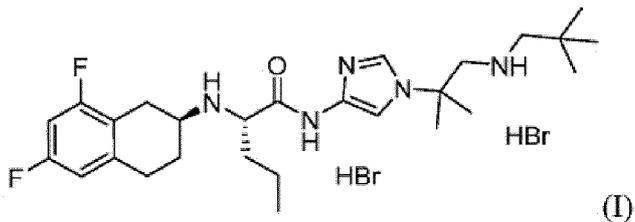


[0208] В одном варианте осуществления Форма N характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 30.

[0209] В другом варианте осуществления Форма N является по существу свободной от других полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота Формы N составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Р. Аморфная форма

[0210] В одном аспекте настоящее изобретение относится к аморфной форме гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



[0211] В одном варианте осуществления аморфное соединение 1 формулы (I) характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 31.

[0212] В другом варианте осуществления аморфное соединение 1 формулы (I) является по существу свободным от полиморфных форм. В другом варианте осуществления полиморфная чистота аморфного соединения 1 формулы (I) составляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

III. Размер частиц

интервале от примерно 8 мкм до примерно 300 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[V,0.90]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 8 мкм до примерно 200 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[V,0.90]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 8 мкм до примерно 100 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[V,0.90]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 8 мкм до примерно 75 мкм.

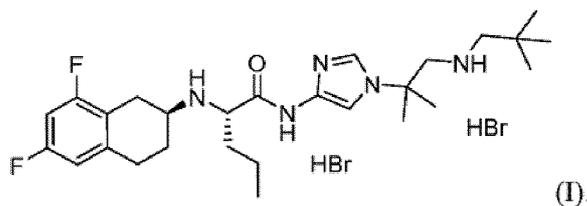
[0297] В одном варианте осуществления значение $D[4,3]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[4,3]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 5 мкм до примерно 150 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[4,3]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 5 мкм до примерно 100 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[4,3]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 5 мкм до примерно 75 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[4,3]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 5 мкм до примерно 50 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[4,3]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 5 мкм до примерно 25 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[4,3]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 10 мкм до примерно 50 мкм. В одном варианте осуществления значение $D[4,3]$ аморфной формы находится в интервале от примерно 10 мкм до примерно 30 мкм.

[0298] В одном аспекте, настоящее изобретение относится к композиции, включающей кристаллическую или аморфную форму гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида которая характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

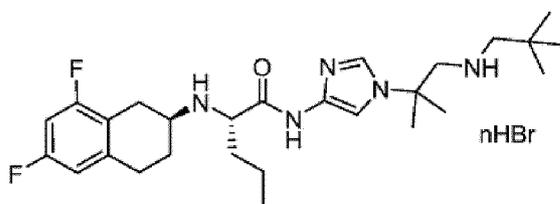
[0299] В одном варианте осуществления композиция включает кристаллическую или аморфную форму гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида со значением показателя размера частиц $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм. В одном варианте осуществления композиция включает кристаллическую или аморфную форму гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида со значением показателя размера частиц $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 10 мкм. В одном варианте осуществления композиция включает кристаллическую или аморфную форму гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида со значением показателя размера частиц $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до

от примерно 10 мкм до примерно 40 мкм. В одном варианте осуществления композиция включает кристаллическую или аморфную форму гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида со значением показателя размера частиц D[4,3] в интервале от примерно 10 мкм до примерно 30 мкм.

[0303] В одном варианте осуществления гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которая характеризуется одним или более ми показателями размера частиц из D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм, представлена в аморфной форме. В одном варианте осуществления гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которая характеризуется одним или более показателями размера частиц из D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм, представлена в кристаллической форме. В одном варианте осуществления аморфная или кристаллическая гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которая характеризуется одним или более показателями размера частиц из D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм, представляет собой соединение формулы (I)



[0304] В одном варианте осуществления гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которая характеризуется одним или более показателями размера частиц из D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм, представляет собой соединение формулы (II)



(II).

[0305] В одном варианте осуществления кристаллическая форма выбрана из группы, состоящей из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы F', Формы G, Формы H, Формы H', Формы J, Формы K, Формы L, Формы M и Формы N. В одном варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой Форму А.

[0306] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой Форму А, которая характеризуется одним или более показателями размера частиц, выбранными из группы, состоящей из D[V,0.10], D[V,0.50], D[V,0.90] и D[4,3]. В других вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма представляет собой Форму А, у которой два или более показателей размера частиц выбраны из группы, состоящей из D[V,0.10], D[V,0.50], D[V,0.90] и D[4,3].

[0307] Каждый из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, может объединяться с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе, не противоречащим варианту осуществления, с которым он объединен.

[0308] В других вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма представляет собой Форму А, у которой значение D[V,0.10] находится в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм; от примерно 0,5 мкм до примерно 10 мкм; от примерно 0,5 мкм до примерно 5 мкм; от примерно 1 мкм до примерно 15 мкм; от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм; от примерно 1 мкм до примерно 7,5 мкм; от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм; от примерно 2 мкм до примерно 10 мкм; от примерно 2 мкм до примерно 7,5 мкм; от примерно 2 мкм до примерно 5 мкм; от примерно 3 мкм до примерно 10 мкм; от примерно 3 мкм до примерно 7,5 мкм; или от примерно 3 мкм до примерно 5 мкм. В других вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма представляет собой Форму А, у которой значение D[V,0.10] составляет менее 15 мкм; менее 12,5 мкм; менее 10 мкм; менее 9 мкм; менее 8 мкм; менее 7 мкм; менее 6 мкм; менее 5 мкм; менее 4 мкм; или менее 3 мкм.

[0309] В других вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма представляет собой Форму А, у которой значение D[V,0.50] находится в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм; от примерно 2 мкм до примерно 20 мкм; от примерно 2 мкм до примерно 15 мкм; от примерно 2 мкм до примерно 10 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 30 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 25 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 20 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 15 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 10 мкм; от примерно 7,5 мкм до примерно 30 мкм; от примерно 7,5 мкм до примерно 25 мкм; от примерно 7,5 мкм до примерно 20 мкм; от примерно 7,5 мкм до примерно 15 мкм; от примерно 7,5 мкм до

примерно 500 мкм; от примерно 350 мкм до примерно 475 мкм; от примерно 350 мкм до примерно 450 мкм; от примерно 350 мкм до примерно 425 мкм; от примерно 350 мкм до примерно 400 мкм; от примерно 350 мкм до примерно 375 мкм; от примерно 375 мкм до примерно 600 мкм; от примерно 375 мкм до примерно 575 мкм; от примерно 375 мкм до примерно 550 мкм; от примерно 375 мкм до примерно 525 мкм; от примерно 375 мкм до примерно 500 мкм; от примерно 375 мкм до примерно 475 мкм; от примерно 375 мкм до примерно 450 мкм; от примерно 375 мкм до примерно 425 мкм; от примерно 375 мкм до примерно 400 мкм; от примерно 400 мкм до примерно 600 мкм; от примерно 400 мкм до примерно 575 мкм; от примерно 400 мкм до примерно 550 мкм; от примерно 400 мкм до примерно 525 мкм; от примерно 400 мкм до примерно 500 мкм; от примерно 400 мкм до примерно 475 мкм; от примерно 400 мкм до примерно 450 мкм; от примерно 400 мкм до примерно 425 мкм; от примерно 425 мкм до примерно 600 мкм; от примерно 425 мкм до примерно 575 мкм; от примерно 425 мкм до примерно 550 мкм; от примерно 425 мкм до примерно 525 мкм; от примерно 425 мкм до примерно 500 мкм; от примерно 425 мкм до примерно 475 мкм; от примерно 425 мкм до примерно 450 мкм; от примерно 450 мкм до примерно 600 мкм; от примерно 450 мкм до примерно 575 мкм; от примерно 450 мкм до примерно 550 мкм; от примерно 450 мкм до примерно 525 мкм; от примерно 450 мкм до примерно 500 мкм; от примерно 450 мкм до примерно 475 мкм; от примерно 475 мкм до примерно 575 мкм; от примерно 475 мкм до примерно 550 мкм; от примерно 475 мкм до примерно 525 мкм; от примерно 475 мкм до примерно 500 мкм; от примерно 475 мкм до примерно 450 мкм; от примерно 500 мкм до примерно 600 мкм; от примерно 500 мкм до примерно 575 мкм; от примерно 500 мкм до примерно 550 мкм; от примерно 500 мкм до примерно 525 мкм; от примерно 500 мкм до примерно 600 мкм; от примерно 550 мкм до примерно 575 мкм; или от примерно 575 мкм до примерно 600 мкм. В других вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма представляет собой Форму А, значение $D[V,0.90]$ которой составляет менее 600 мкм, менее 575 мкм, менее 550 мкм, менее 525 мкм, менее 500 мкм, менее 475 мкм, менее 450 мкм, менее 425 мкм, менее 400 мкм, менее 375 мкм, менее 350 мкм, менее 325 мкм, менее 300 мкм, менее 275 мкм, менее 250 мкм, менее 225 мкм, менее 200 мкм, менее 175 мкм; менее 150 мкм; менее 125 мкм; менее 100 мкм; менее 75 мкм; или менее 50 мкм.

[0311] В других вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма представляет собой Форму А, у которой значение $D[4,3]$ находится в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 175 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 150 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 125 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 100 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 75 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 50 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 40 мкм; от примерно 5 мкм до примерно 25 мкм; от примерно 10 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 10 мкм до примерно 175 мкм; от примерно 10 мкм до примерно 150 мкм; от примерно 10 мкм до примерно 125 мкм; от примерно 10 мкм до

примерно 100 мкм; от примерно 10 мкм до примерно 75 мкм; от примерно от примерно 10 мкм до примерно 50 мкм; от примерно 10 мкм до примерно 40 мкм; от примерно 10 мкм до примерно 25 мкм; от примерно 15 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 15 мкм до примерно 175 мкм; от примерно 15 мкм до примерно 150 мкм; от примерно 15 мкм до примерно 125 мкм; от примерно 15 мкм до примерно 100 мкм; от примерно 15 мкм до примерно 75 мкм; от примерно 15 мкм до примерно 50 мкм; от примерно 15 мкм до примерно 40 мкм; от примерно 15 мкм до примерно 25 мкм; from about 20 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 20 мкм до примерно 175 мкм; от примерно 20 мкм до примерно 150 мкм; от примерно 20 мкм до примерно 125 мкм; от примерно 20 мкм до примерно 100 мкм; от примерно 20 мкм до примерно 75 мкм; от примерно 20 мкм до примерно 50 мкм; от примерно 25 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 25 мкм до примерно 175 мкм; от примерно 25 мкм до примерно 150 мкм; от примерно 25 мкм до примерно 125 мкм; от примерно 25 мкм до примерно 100 мкм; от примерно 25 мкм до примерно 75 мкм; от примерно 25 мкм до примерно 50 мкм; от примерно 25 мкм до примерно 40 мкм; от примерно 50 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 50 мкм до примерно 175 мкм; от примерно 50 мкм до примерно 150 мкм; от примерно 50 мкм до примерно 125 мкм; от примерно 50 мкм до примерно 100 мкм; от примерно 50 мкм до примерно 75 мкм; от примерно 75 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 75 мкм до примерно 175 мкм; от примерно 75 мкм до примерно 150 мкм; от примерно 75 мкм до примерно 125 мкм; от примерно 75 мкм до примерно 100 мкм; от примерно 100 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 100 мкм до примерно 175 мкм; от примерно 100 мкм до примерно 150 мкм; от примерно 100 мкм до примерно 125 мкм; от примерно 125 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 125 мкм до примерно 175 мкм; от примерно 125 мкм до примерно 150 мкм; от примерно 150 мкм до примерно 200 мкм; от примерно 150 мкм до примерно 175 мкм; или от примерно 175 мкм до примерно 200 мкм. В других вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма представляет собой Форму А, у которой значение $D[4,3]$ составляет менее 200 мкм; менее 175 мкм; менее 150 мкм; менее 125 мкм; менее 100 мкм; менее 75 мкм; 50 мкм; менее 40 мкм; менее 30 мкм; или менее 25 мкм.

[0312] Форма гидробромидной соли соединения 1 может быть получена на основе схем синтеза, описанных в Патенте США № 7795447, который полностью включен в настоящий документ в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления конкретная кристаллическая или аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида с желаемым размером частиц является продуктом синтеза. В других вариантах осуществления настоящего изобретения конкретную кристаллическую или аморфную гидробромидную соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида с желаемым размером частиц получают с использованием дополнительных технологических стадий после

синтеза. Примеры таких технологических стадий включают, но без ограничения, перекристаллизацию и измельчение, такое как размол на струйной мельнице.

[0313] В некоторых вариантах осуществления размер частиц определяется с помощью лазерной дифракции (например, Sympatec Helos и QicPic) при давлении дисперсии 3,0 бара (300 кПа).

[0314] Размеры частиц кристаллических материалов могут оцениваться с использованием методов лазерной дифракции. Лазерная дифракция признана стандартами и руководящими органами, включая ISO и ASTM, и широко используется для определения распределения частиц по размерам. При проведении оценки образец пропускают через лазерный луч, в результате чего лазерный свет рассеивается под разными углами. Детекторы, расположенные под фиксированными углами, измеряют интенсивность света, рассеянного в этом положении. Затем применяется математическая модель (теория Ми (Mie) или Фраунхоффера (Fraunhofer)) для получения распределения частиц по размерам.

[0315] Размер частиц анализировался с использованием метода лазерной дифракции (или рассеяния света под малым углом) диспергированием образца сухого порошка сжатым воздухом. В частности, анализ распределения частиц по размерам проводился с использованием системы Sympatec HELOS RODOS, снабженной устройством подачи сухого порошка Vibri. Образец порошка диспергировали при давлении диспергирования 0,5 бара (50 кПа). В некоторых случаях использовалось микродозировочное устройство Aspiros, и образец порошка диспергировали при давлении диспергирования 0,2 бара (20 кПа). Для охвата диапазона размеров частиц каждого образца подбирали подходящую линзу.

[0316] При определении размеров частиц медианное значение размера частиц определяется как значение, которое характеризуется тем, что размер частиц половины популяции превосходит это значение и размер частиц другой половины популяции меньше этого значения. В распределении частиц по размерам медиана обозначается как D50. D50 - это размер в микронах, который разделяет популяцию распределения частиц на половину с диаметром больше этого диаметра и половину с диаметром меньше этого диаметра. Аббревиатура Dv50 или D[v,0.5] иногда используется для обозначения медианы объемного распределения.

[0317] Мода (или модус) представляет собой пиковое значение частоты распределения. Распределение частиц может включать более одной моды, например когда частицы существуют как первичные частицы и как агломерации.

[0318] В качестве измерения ширины распределения иногда используется диапазон значений, который определяется как отношение $(D[v,0.9] - D[v,0.1])/D[v,0.5]$ или $(D90 - D10)/D50$.

[0319] Ширина распределения также может характеризоваться указанием одного, двух или, предпочтительно, трех значений, обычно некоторой комбинацией D10, D50 и D90. D50, медианное значение, определено выше как диаметр, который для половины

частиц является максимальным, а для другой половины частиц является минимальным. Аналогично, диаметр 90 процентов частиц ниже значения D₉₀, и диаметр 10 процентов частиц ниже значения D₁₀.

[0320] Значение D_[4,3] относится медианному объему или медианному массовому моменту. Результаты, полученные методом лазерной дифракции, представляют на основании объема, и медианный объем может использоваться для определения центральной точки распределения. Значение D_[4,3] чувствительно к присутствию больших частиц в распределении.

IV. Фармацевтические композиции

[0321] Формы А - N и аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) могут вводиться субъектам пероральным, парентеральным (таким как подкожный, внутривенный, внутримышечный, интратеральный способ введения и инфузия), ректальным, интраназальным, местным или трансдермальным (например, с помощью пластыря) способами. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А соединения формулы (I) может вводиться субъектам пероральным, парентеральным (таким как подкожный, внутривенный, внутримышечный, интратеральный способы введения и инфузия), ректальным, интраназальным, местным или трансдермальным (например, с помощью пластыря) способами.

[0322] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает кристаллическую Форму А гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку для перорального введения, включающую одну или несколько из Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления таблетка включает от примерно 25 мг до примерно 400 мг одной или нескольких из Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II). В одном варианте осуществления таблетка включает примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг, примерно 100 мг, примерно 105 мг, примерно 110 мг, примерно 115 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 135 мг, примерно 140 мг, примерно 145 мг, примерно 150 мг, примерно 155 мг, примерно 160 мг, примерно 165 мг, примерно 170 мг, примерно 175 мг, примерно 180 мг, примерно 185 мг, примерно 190 мг,

примерно 195 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг или примерно 400 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида в одной или нескольких из Форм А - N или аморфной формы. В одном варианте осуществления таблетка включает примерно 50 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида одной или нескольких из Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II). В одном варианте осуществления таблетка включает примерно 100 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида в виде одной или нескольких из Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II). В одном варианте осуществления таблетка включает примерно 150 мг одной или нескольких из Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II).

[0323] В фармацевтическую композицию для перорального введения могут быть включены известные носители. Например, микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, гидрофосфат кальция и глицин могут использоваться наряду с различными дезинтегрантами, такими как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный и тапиоковый крахмал), метилцеллюлоза, альгиновая кислота и определенные комплексы силикатов, а также грануляционными связующими, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и гуммиарабик, которые также могут быть включены в таблетку. Кроме того, при таблетировании часто дополнительно используются смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердыми композициями аналогичного типа также могут заполняться желатиновые капсулы. В этой связи предпочтительные материалы включают лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, активный ингредиент также может объединяться с различными подсластителями или вкусовыми агентами, окрашивающими веществами или красителями и, при необходимости, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами и такими разбавителями как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

[0324] Для парентерального введения растворы, содержащие соединение 1, могут быть получены в кунжутном или арахисовом масле, в водном пропиленгликоле, в стерильной воде или физиологическом растворе. При необходимости водные растворы

должны быть подходящим образом сбуферированы (предпочтительно, рН более 8), и жидкий разбавитель сначала должен быть изотонирован достаточным количеством физиологического раствора или глюкозы. Такие водные растворы подходят для внутривенных инъекций. Масляные растворы подходят для внутрисуставных, внутримышечных и подкожных инъекций. Приготовление всех этих растворов в стерильных условиях легко осуществляется стандартными фармацевтическими методами, хорошо известными специалистам в данной области.

V. Способы лечения

[0325] Формы А - N и аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) может применяться для модулирования или ингибирования сигнального пути Notch в организмах, включая организмы людей. Путь передачи сигнала Notch зачастую активирован в различных опухолях человека (включая, но без ограничения, опухоль молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы и острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников Т-лимфоцитов).

[0326] Соответственно, Формы А - N и аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) могут вводиться для лечения субъекта, страдающего опухолями или раком, включая, но без ограничения, десмоидные опухоли, множественную миелому, аденокистозную карциному и острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников Т-лимфоцитов. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А соединения формулы (I) может вводиться для лечения субъекта, страдающего опухолями или раком, включая, но без ограничения, десмоидные опухоли, множественную миелому, аденокистозную карциному и острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников Т-лимфоцитов. В другом варианте осуществления кристаллическая Форма А соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель могут вводиться для лечения субъекта, страдающего опухолями или раком, включая, но без ограничения, десмоидные опухоли, множественную миелому, аденокистозную карциному и острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников Т-лимфоцитов. В одном варианте осуществления Формы А - N и аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) могут вводиться для лечения опухолей, включая десмоидные опухоли. В одном варианте осуществления Формы А - N и аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) могут вводиться для лечения рака с мутацией в гене сигнального пути Notch. В одном варианте осуществления Формы А - N и аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-

ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) могут вводиться для лечения множественной миеломы. Формы А - N и аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) может вводиться для лечения аденокистозной карциномы. Формы А - N и аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) могут вводиться для лечения острого лимфобластного лейкоза из клеток-предшественников Т-лимфоцитов.

[0327] В одном варианте осуществления одна или несколько из Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) вводятся в дозах в интервала от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг в день. В одном варианте осуществления субъекту ежедневно вводится от примерно 50 мг до примерно 500 мг одной или нескольких Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II). В другом варианте осуществления субъекту ежедневно вводится от примерно 100 мг до примерно 400 мг одной или нескольких из Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II). В другом варианте осуществления субъекту ежедневно вводится примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг или примерно 400 мг одной или нескольких из Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II). Общая суточная доза может предоставляться в разовой дозе или делиться на несколько доз (т.е., 1, 2, 3 или 4 дозы в день). В одном варианте осуществления общая суточная доза обеспечивается в виде двух доз. Например, общая суточная доза 300 мг или 200 мг может вводиться субъекту в виде двух отдельных доз по 150 мг или 100 мг, соответственно. В одном варианте осуществления три таблетки, включающие 50 мг одной или нескольких из Форм А - N и аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II) дважды в день или 200 мг в день могут вводиться субъекту в виде двух таблеток, включающих 50 мг из одной или нескольких Форм А - N и аморфного соединения 1 формулы (I) или (II), дважды в день.

[0328] В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению одной или нескольких из Форм А - N или аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II), обсужденных выше, для лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической Форме А гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) для лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обсужденной выше, для лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления применение представляет собой применения для лечения десмоидных опухолей. В одном варианте осуществления применение представляет собой применение для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из множественной миеломы, рака с мутацией в гене пути передачи сигнала Notch, аденоидной цистоканциномы и острого лимфобластного лейкоза из клеток-предшественников Т-лимфоцитов.

[0329] В одном аспекте настоящее изобретение относится к одной или нескольким из Форм А - N или аморфной формы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) или (II), обсужденным выше, для применения в способе лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I) для применения в способе лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обсужденной выше, для применения в способе лечения опухолей или рака. В одном варианте осуществления применение представляет собой применение для лечения десмоидных опухолей. В одном варианте осуществления применение представляет собой применение для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из множественной миеломы, рака с мутацией в пути передачи сигнала Notch, аденокистозной карциномы и острого лимфобластного лейкоза из клеток-предшественников Т-лимфоцитов.

ПРИМЕРЫ

[0330] А. Аббревиатуры и акронимы

ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
XRPD	Порошковая рентгеновская дифракция
PLM	Микроскопия в поляризованном свете
TGA	Термогравиметрический анализ
DSC	Дифференциальная сканирующая калориметрия
TG-IR	Термогравиметрический инфракрасный анализ
FE	Быстрое испарение
SE	Медленное испарение

S/AS	Растворитель/антирастворитель
CP	Краш-осаждение (Crash Precipitation)
LLD	Диффузия «жидкость-жидкость»
LVD	Диффузия «жидкость-пар»
SC	Медленное охлаждение
FC	Быстрое охлаждение
CC	Краш-охлаждение (Crash Cooling)
LIMS	Лабораторная информационная менеджмент-система
B/E	Двупреломление/экстинция
RT	Комнатная температура/температура окружающей среды
RH	Относительная влажность
VO	Вакуумная печь
ACN	Ацетонитрил
CHCl ₃	Хлороформ
ДХМ	Дихлорметан
DCE	Дихлорэтан
DEE	Диэтиловый эфир
DMA	N, N-диметилацетамид
ДМФА	N, N-диметилформаид
DMCO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
H ₂ O	Вода
HFIP	Гексафторизопропанол
IPA	Изопропанол
IpOAc	Изопропилацетат
MCH	Метилциклогексан
MeOH	Метанол
MEK	Метилэтилкетон
MIBK	Метилизобутилкетон
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
NMP	N-метил-2-пирролидон
PG	Пропиленгликоль
TFE	Трифторэтанол
ТГФ	Тетрагидрофуран

[0331] В. Экспериментальные методы

Пример 1: Аппроксимированная кинетическая растворимость

[0332] Взвешенные образцы материала обрабатывают аликвотами конкретных растворителей при температуре окружающей среды. Обычно между добавлениями образцы обрабатывают ультразвуком для облегчения растворения. Полное растворение наблюдают при визуальном осмотре. Растворимость рассчитывают исходя из общего количества растворителя, добавленного для достижения полного растворения, и она может быть больше указанного значения вследствие постепенного добавления растворителя и внутренней кинетики растворения. Если растворения не происходит, значения указывают со знаком «менее чем». Если растворение происходит при первом добавлении растворителя, значения указывают со знаком «более чем». В таблице 1 представлена кинетическая растворимость дигидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-

1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

Таблица 1

Растворитель	Оценка растворимости (а) (мг/мл)
Ацетон	<1
Ацетон/CHCl ₃ 50/50	<1
АСN	<1
АСN/CHCl ₃ 50/50	<1
АСN/EtOAc 50/50	<1
Хлороформ	<1
DCE	<1
Диоксан	<1
DMA	8
DMFA	18
DMFA/АСN 30/70	<1
DMFA/АСN 60/40	3
DMFA/EtOAc 50/50	<1
DMFA/РА 60/40	5
DMFA/МІВК 80/20	4
DMCO	63
DMCO/MTBE 10/90	<1
Этиленгликоль	7
EtOAc	<1
EtOH	<1
EtOH/ДХМ 50/50	<1
Гептан/CHCl ₃ 30/70	<1
MEK/DMFA (b) 40/60	2
MeOH	19
MeOH/ацетон50/50	6
MeOH/CHCl ₃ 50/50	13
MeOH/EtOAc 50/50	2
MeOH/MTBE 80/20	7
NMP	10
NMP/ацетон85/15	7
NMP/EtOAc 57/43	1
PG (b)	2
TFE (безводный)	10
TFE/MEK 70/30	2
ТГФ (b)	<1
ТГФ/CHCl ₃ 50/50	1
ТГФ/CHCl ₃ 25/75	<1
ТГФ/CHCl ₃ (b) 85/15	<1
Толуол	<1

Вода	7
Ацетон/Н ₂ О 30/70	14
АСN/Н ₂ О 50/50	36
Диоксан/Н ₂ О (b) 50/50	19
ДМФА/Н ₂ О 50/50	24
ДМФА/Н ₂ О 30/70	17
EtOH/Н ₂ О 40/60	10
РА/Н ₂ О 50/50	15
МеОН/Н ₂ О 20/80	9
ТГФ/Н ₂ О 80/20	24
ТГФ/Н ₂ О 90/10	4

(а) Растворимость, оцененная визуально при добавлении растворителя к образцам. Значения округлены до ближайшего целого числа и указаны со знаком «<», если растворение не наблюдалось.

(b) Образцы, полученные без подтверждения соответствия cGMP - клиническим Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств.

Пример 2: Скрининг стабильной формы и гидрата

[0333] Метод а: Эксперименты растирания

[0334] Образцы гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида растирают при температуре окружающей среды или при указанной температуре в указанных системах растворителей. Спустя примерно 24 часа твердые вещества удаляют центрифугированием с использованием пробирок Эппендорфа для центрифуг с 0,45 мкм нейлоновым фильтром. Перемешивание продолжают в свежеперегранных растворителях в течение ~1 и 3 недель, после чего твердые вещества удаляют, как описано выше, обследуют в поляризованном свете и анализируют методом порошковой рентгеновской дифракции (X-ray powder diffraction - XRPD).

[0335] Метод b: Тестирование равновесной растворимости

[0336] Равновесную растворимость выделенных твердых веществ определяют гравиметрически следующим образом. Отмеренные аликвоты растворов маточной жидкости из 3-недельных суспензий помещают в предварительно взвешенные алюминиевые чашки для TGA. Затем растворители выпаривают в условиях окружающей среды или с использованием вакуума. Оставшиеся твердые вещества взвешивают.

[0337] В таблице 2 представлены результаты скрининга стабильной формы и гидратов.

Таблица 2

Система растворителя, условия (а)	Наблюдения	Результаты XRPD	Растворимость (мг/мл) (b)
DMA (безводный), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
DMA (безводный), 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	27

ДМФА/АСН (65/35), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ДМФА/АСН (65/35), 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	10
ДМФА/РА (60/40), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ДМФА/РА (60/40), 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	13
ДМФА/МВК (85/15), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ДМФА/МВК (85/15), 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	19
ДМСО/МТВЕ (безводный) (30/70), 1 день (с)	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
МЕК/ДМФА (20/80), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
МЕК/ДМФА (20/80), 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	17
МеОН (безводный), 2-8°С (d), 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
МеОН (безводный), 2-8°С (d), 3 недели	Неизвестная морфология+некотор ая иглоподобная морфология; В/Е	Форма А	13
МеОН/ацетон(безводный) (50/50), 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
МеОН/ацетон (безводный) (50/50), 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	7
МеОН/СНCl ₃ (безводный) (40/60), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
МеОН/СНCl ₃ (безводный) (40/60), 3 недели	Неизвестная морфология+некотор ая иглоподобная морфология; В/Е	Форма А	22
МеОН/EtOAc (безводный) (70/30), 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
МеОН/EtOAc (безводный) (70/30), 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	6
МеОН/МТВЕ (безводный) (80/20), 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-

MeOH/MTBE (безводный) (80/20), 3 недели	Неизвестная морфология+некоторая иглоподобная морфология; В/Е	Форма А	12
NMP (безводный), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
NMP (безводный), 3 недели	Неизвестная морфология, очень маленькие частицы; В/Е	Форма А	50
NMP/ацетон(безводный) (85/15), 1 неделя	Неизвестная морфология, очень маленькие частицы; В/Е	Форма А	-
NMP/ацетон(безводный) (85/15) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	36
NMP/EtOAc (безводный) (80/20), 1 неделя	Неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма А	-
NMP/EtOAc (безводный) (80/20), 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	25
PG, 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
PG, 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	8
TFE (безводный), 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
TFE/МЕК (безводный) (85/15), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
TFE/МЕК (безводный) (85/15), 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	
H ₂ O, 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
H ₂ O, 3 недели	Очень маленькие иглы; В/Е	Форма А	14
Ацетон/H ₂ O (50/50), 1 неделя	Неизвестная морфология, очень малые частицы; В/Е	Форма А	-
Ацетон/H ₂ O (50/50), 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	43
Диоксан/H ₂ O (70/30), 1 неделя	Неизвестная морфология, маленькие частицы; В/Е	Форма А	-

Диоксан/Н ₂ О (70/30), 3 недели	Неизвестная морфология+некоторое количество игл; В/Е	Форма А	24
РА/Н ₂ О (60/40), 1 неделя	Неизвестная морфология, очень маленькие частицы; В/Е	Форма А	-
РА/Н ₂ О (60/40), 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально маленькие частицы; В/Е	Форма А	26
EtOH/Н ₂ О (60/40), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
EtOH/Н ₂ О (60/40), 3 недели	Экстремально маленькие иглы; В/Е	Форма А	36
EtOH/Н ₂ О (60/40), 2-8°C (d), 1 неделя	Неизвестная морфология, маленькие частицы; В/Е	Форма А	-
EtOH/Н ₂ О (60/40), 2-8°C (c), 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально маленькие частицы; В/Е	Форма А	33
MeOH/Н ₂ О (20/80), 1 неделя	Неизвестная морфология, маленькие частицы; В/Е	Форма А	-
MeOH/Н ₂ О (20/80), 3 недели	Экстремально маленькие иглы; В/Е	Форма А	17
ТГФ/Н ₂ О (85/15), 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ТГФ/Н ₂ О (85/15), 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально маленькие частицы; В/Е	Форма А	25

(а) Эксперименты проводятся в течение ~1 недели и ~3 недель, оба с заменой растворителя после суспендирования в течение ~1 дня. Соотношения растворителей (об./об.) и продолжительность экспериментов являются приблизительными. Эксперименты проводятся в условиях окружающей среды, если не указано иное.

(b) Растворимость, определенная гравиметрически.

(c) После первоначальной замены растворителя количество твердых веществ недостаточно для дальнейшего использования в виде суспензии.

(d) Проводится в холодном помещении.

(e) Образцы без подтверждения соответствия cGMP.

Пример 3: Скрининг полиморфов

[0338] Если не указано иное, дигидробромидную соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида используют в качестве исходного материала. Материалы, полученные в исследовании, используют для выбранных экспериментов.

[0339] Исходные материалы подвергают кристаллизации методами, представленными ниже. Твердые вещества обычно выделяют вакуумной фильтрацией, обследуют в поляризованном свете и анализируют с помощью XRPD.

[0340] Метод а: Эксперименты измельчения

[0341] Твердые вещества смешивают с небольшими количествами растворителя и переносят в агатовый контейнер для измельчения. Добавляют агатовый шар и соединяют контейнер с мельницей Retsch. Образец измельчают в течение одного двадцатиминутного цикла при 30 Гц или переключают и цикл повторяют в течение дополнительных 20 минут.

[0342] Метод b: Эксперименты с суспензиями

[0343] Твердые вещества суспендируют в указанных растворителях. После этого суспензии перемешивают при температуре окружающей среды или при установленной температуре. Через определенное время твердые вещества выделяют.

[0344] Метод с: Осаждение растворитель/антирастворитель

[0345] Растворы исходных материалов получают при температуре окружающей среды или при повышенной температуре и фильтруют с использованием нейлоновых фильтров с размером пор 0,2 мкм. После этого их смешивают с подходящими антирастворителями при повышенной температуре. Если выпадение твердых частиц не наблюдается, растворы охлаждают до температуры окружающей среды или температур ниже комнатной либо применяют другие методы кристаллизации.

[0346] Метод d: Краш-осаждение

[0347] Растворы исходного материала получают при повышенной температуре в конкретных растворителях и подвергают горячему фильтрованию через нейлоновые фильтры с размером пор 0,2 мкм в подходящие антирастворители, предварительно охлажденные на бане с сухим льдом/ацетоном или с водой/льдом. В случае осаждения твердых частиц их сразу выделяют вакуумной фильтрацией в холодном состоянии. Если раствор остается прозрачным, образец хранят при температуре ниже комнатной или применяют дополнительные методы кристаллизации.

[0348] Метод e: Эксперименты охлаждения

[0349] Растворы исходного вещества получают в указанных растворителях при повышенной температуре с использованием нагревательной плитки. Растворы подвергают горячей фильтрации через нейлоновый фильтр с размером пор 0,2 мкм во флаконы для приема в теплом виде. Флаконы либо быстро переносят в баню с температурой ниже температуры окружающей среды (обычно, сухой лед/ацетон) для краш-охлаждения (crash cooling - CC), удаляют из теплого места для быстрого охлаждения (fast cooling - FC) или нагревание отключают для обеспечения медленного охлаждения (slow cooling - SC). Если

происходит осаждение твердых частиц, их выделяют из охлажденного раствора вакуумной фильтрацией. Если раствор остается прозрачным, образец хранят при температуре ниже температуры окружающей среды или применяют дополнительные методы кристаллизации.

[0350] Метод f: Эксперименты испарения

[0351] Растворы исходного вещества частично выпаривают или выпаривают досуха при температуре окружающей среды или при повышенной температуре из открытых флаконов для быстрого испарения (FE) или из флаконов, покрытых алюминиевой фольгой с точечными отверстиями, для медленного испарения (SE). Перед выпариванием растворы фильтруют при температуре окружающей среды или при повышенной температуре с использованием нейлоновых фильтров с размером пор 0,2 мкм.

[0352] Метод g: Эксперименты диффузии «жидкость-пар»

[0353] Растворы исходного материала получают при температуре окружающей среды и фильтруют через нейлоновые фильтры с размером пор 0,2 мкм во флаконы-приемники. Затем открытые флаконы помещают во вторичные контейнеры с соответствующими антирастворителями. Контейнеры герметично закрывают и оставляют в покое в условиях окружающей среды.

[0354] Метод h: Эксперименты парового стресса

[0355] Твердые частицы исходного материала переносят в незакрытые флаконы и помещают их во вторичные контейнеры с подходящими антирастворителями. Вторичные контейнеры герметично закрывают и оставляют в покое в условиях окружающей среды или при температуре ниже температуры окружающей среды.

[0356] Метод i: Эксперименты стресса низкой относительной влажности

[0357] Твердые частицы исходного материала переносят во флакон, который помещают открытым в RH емкость, содержащую P₂O₅. Емкость хранят при температуре окружающей среды в течение определенного периода времени.

[0358] Метод j: Эксперименты сушки

[0359] Твердые частицы исходного материала сушат при температуре окружающей среды или при пониженном давлении при заданной температуре в течение определенного периода времени.

[0360] В таблице 3 представлены результаты скрининга полиморфов гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

Таблица 3

Система растворителей	Условия (а)	Наблюдения	Результаты XRPD
ACN	Суспензия, 45°C, 2 дня	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
DCE	Суспензия, 45°C, 2 дня	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А

DMA/DMCO (89/11)	Попытка FC от 44°C до RT (прозрачный). Переносят в морозильник, 13 дней. Ультразвуковая обработка, FE с последующим SE и затем FE при RT (в растворе присутствуют небольшие иглы). Переносят обратно в морозильник, 13 дней	Недостаточное количество твердых частиц	-
DMFA	Попытка FC от 44°C до RT (прозрачный). Переносят в морозильник, 13 дней. Ультразвуковая обработка, FE с последующим SE и затем FE при RT (твердые частицы). Переносят обратно в морозильник, 13 дней.	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
DMFA/МІВК (80/20)	Попытка SC, 45°C до RT в течение 2 дней. Переносят в морозильник, 8 дней. Ультразвуковая обработка, FE с последующим SE и затем FE при RT (в растворе присутствуют небольшие иглы). Переносят обратно в морозильник, 13 дней.	Недостаточное количество твердых частиц	-
DMCO/MTBE (30/70)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
EtOAc	Суспензия, 45°C, 2 дня	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
H ₂ O	Суспензия, RT, 4 дня	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
HFIPA	SE	Неизвестная морфология; В/Е	Форма F
	SE	Неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма J
MeOH (безводный) 2-8°C (b)	Маточная жидкость; FE	В/Е частицы в прозрачной матрице	Форма В, неупорядоченная
MeOH/ацетон (безводный) (50/50)	Маточная жидкость; FE	Непрозрачные частицы; не В/Е	Форма С

MeOH/ацетон (50/50)	FE, 40°C	Неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма В, разупорядоченная
	FE, RT	Неизвестная морфология+полупрозрачные частицы; В/Е	Форма В, разупорядоченная
MeOH/ACN	S/AS попытка, добавление AS при 45°C (спрозрачная); уменьшение объема с помощью FE при 45°C (гелеподобные твердые частицы). Добавление AS при 45°C, переносят в морозильник, ~1 месяц.	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А, разупорядоченная
MeOH/CHCl ₃ (безводный) (40/60)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология; В/Е	Разупорядоченная, с пиками Формы А
MeOH/EtOAc (безводный) (70/30)	Маточная жидкость; FE	Стекло	-
MeOH/MTBE	Попытка CP 45°C/ниже RT, ледяная баня (вязкие твердые частицы). Ледяная баня, 2 часа, затем при RT 20 дней.	Неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма А
-	Вязкие твердые частицы от 6094-34-04. Добавление гептана к вязким твердым частицам, FE при RT	Неизвестная морфология+стеклоподобные частицы; В/Е	Форма В, разупорядоченная
NMP/EtOAc (70/30)	Попытка SC, от 45°C до RT в течение 2 дней. Переносят в морозильник, 8 дней. Ультразвуковая обработка, затем FE при RT.	Нет твердых частиц	-
TFE/MEK (безводный) (85/15)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология+стекло; В/Е	Форма А
TFE/MEK (безводный)	Попытка CP 45°C/ниже RT (ледяная баня). Переносят в морозильник, 7 дней. Выделяют твердые белые охлажденные частицы	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
Ацетон/H ₂ O (50/50)	Маточная жидкость; FE	Стекло+некоторые В/Е частицы	Форма В, разупорядоченная

ДМСО/Н ₂ О (4/96)	СС попытка от 44°C до ниже RT (баня лед/Н ₂ О, прозрачная). Хранят в холодильнике, 13 дней (прозрачная). Ультразвуковая обработка FE при RT (некоторое количество твердых частиц). Переносят обратно в холодильник, ~5 месяцев	Недостаточное количество твердых частиц	-
Диоксан/Н ₂ О (70/30)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология+иглы; В/Е	Форма А, возможно с рентгено-аморфным содержимым
Диоксан/Н ₂ О (50/50)	FE, 45°C	Неизвестная морфология+небольшие дендритные иглы; В/Е	Форма В, разупорядоченная
	Лиофилизация, -35°C	-	Рентгеноаморфная
	Лиофилизация, -50°C	-	Рентгеноаморфная
IPА/Н ₂ О (60/40)	Маточная жидкость; FE	Розетки в стекловидной матрице+ неизвестная морфология; В/Е	Форма А, возможно с рентгено-аморфным материалом
IPА/Н ₂ О (50/50)	FE, 45°C	Неизвестная морфология; В/Е	Форма В, разупорядоченная
EtOH/Н ₂ О (60/40)	Маточная жидкость; FE	Иглы+неизвестная морфология; В/Е	Разупорядоченная, с пиками Формы А
EtOH/Н ₂ О (60/40)	FE, 45°C	Неизвестная морфология; В/Е	Форма D+пики
EtOH/Н ₂ О (60/40) 2-8°C (b)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология+иглы; В/Е	Форма В, разупорядоченная
MeOH/Н ₂ О (20/80)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология+стекло; В/Е	Форма В, разупорядоченная
ТГФ/Н ₂ О (85/15)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология; некоторое В/Е	Форма В, разупорядоченная

(a) Соотношения растворителей (об./об.), температура и продолжительность экспериментов являются приблизительными. Температура холодильника и низкая комнатная температура: 2-8°C; температура морозильника: от -10°C до -25°C.

(b) Маточную жидкость получают от суспензии при 2-8°C. Выпаривание проводят при температуре окружающей среды.

(c) Образцы без подтверждения соответствия cGMP.

[0361] В таблице 4 представлены результаты скрининга полиморфов

дигидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, исходя из рентгеноаморфного материала.

Таблица 4

Система растворителей	Условия (b)	Наблюдения	Результаты XRPD
CHCl ₃ /гептан 43/57 (безводный)	Перемешивание, CHCl ₃ , RT, 3 дня (вязкие твердые частицы). Добавляют гептан при RT (небольшие, тонкоизмельченные твердые частицы); суспензия, 1 день.	Неизвестная морфология, экстремально маленькие частицы; В/Е	Форма E, кристаллическая с разупорядочением
EtOH	Суспензия, RT, 3 дня	Неизвестная морфология, очень маленькие частицы; В/Е	Форма A
MEK/гептан 62/38 (безводный)	Перемешивание, MEK, RT, 3 дня (вязкие твердые частицы). Добавляют гептан при RT (небольшие, тонкоизмельченные твердые частицы+некоторое количество вязких частиц); суспензия, 1 день.	Неизвестная морфология+некоторое количество вязких частиц; В/Е	Форма G, разупорядоченная
Толуол	Паровой стресс, RT, 6 дней	Непрозрачные частицы+несколько частиц с В/Е	Рентгено-аморфная
ДХМ	Паровой стресс, морозильник, 6 дней	Неизвестная морфология; В/Е Растворитель присутствует.	Форма H, разупорядоченная, возможно наличие Формы A
MeOH/ацетон (безводный)	LVD, RT	Неизвестная морфология+иглы; В/Е	Форма A
Диоксан (безводный)	Измельчение; 1 цикл, 30 Гц, 20 минут	Неизвестная морфология+некоторые полупрозрачные частицы; В/Е	Форма B, разупорядоченная, возможно присутствие Формы G
IpOAc	Измельчение; 1 цикл, 30 Гц, 20 минут	Неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма A, разупорядоченная

DCE	FE, 30°C, затем охлаждают до RT и переносят в морозильник	Неизвестная морфология; нет подходящих кристаллов для определения структуры	Разупорядо-ченная
Ацетон/MeOH/ MCH 14/17/69	S/AS, добавляют AS при 30°C. Хранят при 30°C в течение 3-4 часов, затем охлаждают до RT	Очень тонкие иглы; В/Е	Форма А
CHCl ₃	Насыщенный раствор, хранят при RT 1 день. Переносят в морозильник, ~5 месяцев	Недостаточное количество твердых частиц	-

(a) Все образцы, полученные от LIMS 386797, не имеют подтверждения соответствия cGMP.

(b) Соотношение растворителей (об./об.), температура и продолжительность экспериментов являются приблизительными. Температура холодильника и низкая комнатная температура: 2-8°C; температура морозильника: от -10°C до -25°C.

Пример 4: Получение рентгеноаморфного материала

[0362] Раствор исходного материала приготавливают в смеси диоксан/вода (50/50) при температуре окружающей среды и фильтруют в круглодонную колбу. Колбу охлаждают на бане со смесью сухой лед/ацетон для заморозки раствора. После заморозки его помещают в лиофилизатор с температурой приблизительно -50°C и выдерживают в указанных условиях в течение двух дней.

Пример 5: Получение выбранных материалов

[0363] В таблице 5 представлены условия получения выбранных материалов.

Таблица 5

Целевой материал	Система растворителей	Условия (а)	Наблюдения	Результаты XRPD
Форма В	MeOH	FE, RT	Неизвестная морфология; В/Е	Форма В, разупорядо-ченная
		FE, RT. Хранят твердые частицы в морозильнике	Неизвестная морфология; В/Е	Форма В, разупорядо-ченная
		SE, RT. Твердые частицы хранят в морозильнике	-	Анализируют влажной. Форма D
		От 6094-34-02. Паровой стресс, RT. Твердые частицы хранят в морозильнике	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А

		Получают насыщенный раствор при 45°C, затем SC до RT. Переносят в морозильник	Нет твердых частиц	-
	MeOH/ацетон 50/50	FE, 45°C. Твердые частицы хранят в морозильнике.	Неизвестная морфология, В/Е частицы, инкапсулированные в растворителе	Форма D
	MeOH/ацетон	Получают насыщенный раствор в MeOH при 45°C; при повышенной температуре добавляют ацетон. SC до RT (помутнение).	Небольшие иглы; В/Е	Форма А
	MeOH/HFIPА 60/40	SE, RT. Твердые частицы хранят в морозильнике	-	Анализируют во влажном состоянии. Форма М
	Ацетон/Н ₂ О 50/50	SE, затем FE, RT.	Стекловидная	-
		SC, от 50°C до RT Переносят в морозильник.	Нет твердых частиц	-
	MeOH/MTBE	LVD, RT. Твердые частицы сушат на воздухе	Неизвестная морфология+ст еклообразная; В/Е	Форма В, разупорядоченная

Продолжение таблицы 5

Целевой материал	Система растворителей	Условия (а)	Наблюдения	Результаты XRPD
Форма С	MeOH/ацетон (безводный) 50/50	FE, 45°C	Неизвестная морфология; В/Е+некоторое количество непрочных частиц	Форма С
	MeOH/ацетон (безводный) 50/50	FE, 45°C. Твердые частицы хранят в морозильнике	-	Форма С+небольшие пики
	-	От 6141-67-02. VO, RT, 1 день.	-	Форма С+небольшие пики
	MeOH/ацетон (безводный) 50/50	Суспензия, RT, 1 день; твердые частицы центрифугируют, FE маточной жидкости. Твердые частицы хранят в морозильнике	Неизвестная морфология, небольшие частицы; некоторое количество В/Е	Форма С+небольшие пики
Форма D	EtOH/H ₂ O 60/40	FE, 45°C	Неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма D+пики, может также содержать Форму А
		FE, 45°C. Хранят в морозильнике	-	Анализируют влажной. Разупорядоченная, содержит Форму D
	SC, от 45°C до RT, затем FE, RT.	Стекло	-	

		Суспензия, RT	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А
	MeOH/H ₂ O 35/65	Суспензия, RT	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
Форма Е (b)	CHCl ₃ /гептан (безводный) 43/57	Суспензия, RT, 7 дней; добавляют гептан, переносят в морозильник, 10 дней. Добавляют гептан, затем SE при температуре окружающей среды. Твердые частицы хранят в морозильнике	Неизвестная морфология+стеклообразная структура; некоторые В/Е	Рентгено-аморфная
	CHCl ₃ /гептан (безводный) (33/67)	Суспензия, CHCl ₃ , RT, 5 дней (вязкая). Добавляют гептан. Суспензия, RT, 7 дней.	Неизвестная морфология; В/Е	Форма Е, улучшенная кристалличность

Продолжение таблицы 5

Целевой материал	Система растворителей	Условия (а)	Наблюдения	Результаты XRPD
Форма Н (b)	ДХМ	Суспензия, RT, 7 дней; добавляют ДХМ, переносят в морозильник, 10 дней, затем SE при температуре окружающей среды. Твердый	Неизвестная морфология; В/Е	Форма К, разупорядоченная

		продукт хранят в морозильнике		
		Паровой стресс, морозильник, 13 дней.	Неизвестная морфология; В/Е	Аналогична Форме Н, разупорядоченная
Форма G (b)	МЕК/гептан (безводный) 58/42	SC от 45°C; переносят в морозильник, 14 дней, затем SE при температуре окружающей среды	Вязкая	-
	МЕК/гептан (безводный) (43/57)	Суспензия, МЕК, RT, 5 дней (вязкая). Добавляют гептан. Суспензия, RT, 7 дней	Неизвестная морфология+иглы; В/Е	Форма А
Форма F (b)	HFPA	SE	Неизвестная морфология; В/Е	Аналогична Форме F
Форма J	HFPA	SE. Твердые частицы хранят в морозильнике	Неизвестная морфология; В/Е	Форма L
		Паровой стресс	Твердые частицы растворены	-
		От 6141-53-02. SE, RT. Твердые частицы хранят в морозильнике	Неизвестная морфология; В/Е	Форма F+пики; слабо кристаллическая
		Измельчение; 2 цикла, 30 Гц, 20	Неизвестная морфология,	Форма А+пики, сниженная

		минут	небольшие частицы; В/Е	кристалличность
--	--	-------	------------------------	-----------------

(а) Соотношение растворителей (об./об.), температура и продолжительность экспериментов являются приблизительными. Температура холодильника и низкая комнатная температура: 2-8°C; температура морозильника: от -10°C до -25°C.

(b) Рентгеноаморфный материал используют в качестве исходного вещества. Материал не имеет подтверждения соответствия cGMP.

(с) Образцы не имеют подтверждения соответствия cGMP.

[0364] В таблице 6 представлены условия сушки выбранных материалов.

Таблица 6

Исходный материал	Условия (а)	Результаты XRPD
Аналогичен Форме F	VO, 45°C, 1 день	Соответствует Форме F
Форма F	VO, 77°C, 1 день	Соответствует Форме F; слабо кристаллическая
Форма D	VO, 75°C, 1 день	Соответствует Форме D
	Сушат на P ₂ O ₅ , RT, 17 дней RH при получ.: 3% RH после хранения: 43%	Соответствует Форме D, выбранные пики со слабыми сдвигами
Форма M	Воздушная сушка, 1 день	Аналогична Форме F
Форма E	120°C, 8 часов	Разупорядоченная, аналогична Форме B

(а) Температура, RH и длительность экспериментов являются приблизительными.

Пример 6: Эксперименты взаимного превращения

[0365] Исходные материалы, за исключением Формы A, сушат в вакуумной печи при 45°C в течение приблизительно 1 дня. Приготавливают насыщенные растворы Формы A в конкретных системах растворителей и вносят затравочные кристаллы высушенных материалов и Формы A. Образцы перемешивают в герметично закрытых флаконах при температуре окружающей среды в течение приблизительно одной недели.

[0366] В таблице 7 представлены результаты экспериментов взаимного превращения.

Таблица 7

Исходный материал (а)	Условия (b)	Результаты XRPD
Зародыши Формы A, Формы D, Формы B, Формы E, Формы F, Формы G, Формы J	MeOH суспензия, RT, 1 неделя	Форма A
	MEK/DMFA 50/50, суспензия, RT, 1 неделя	Форма A
Зародыши Формы A, Формы D, Формы B, Формы C, Формы E, Формы F, Формы G, Формы J	EtOH/H ₂ O 60/40 суспензия, RT, 1 неделя	Форма A

(а) Все материалы, кроме Формы A, перед экспериментами сушат в вакууме при 45°C в течение ~1 дня.

(b) Температура и продолжительность экспериментов являются

приблизительными.

Пример 7: Эксперименты выращивания монокристаллов

[0367] Образцы Формы А обрабатывают с использованием описанных далее методов кристаллизации. Для того, чтобы вызвать кристаллизацию, в отдельных экспериментах добавляют затравочные кристаллы Формы А.

[0368] Метод а: Эксперименты выпаривания/уменьшения объема

[0369] Растворы исходного материала подвергают частичному выпариванию или выпаривают досуха при температуре окружающей среды или при повышенной температуре из открытых флаконов для быстрого испарения (FE) или из флаконов, неплотно закрытых или покрытых алюминиевой фольгой с точечными отверстиями для медленного испарения (SE). Перед выпариванием растворы фильтруют при температуре окружающей среды или при повышенной температуре с использованием нейлонового фильтра с размером пор 0,2 мкм.

[0370] Метод б: Эксперименты диффузии «жидкость-пар» и «жидкость-жидкость»

[0371] Растворы исходного материала получают в конкретных растворителях при температуре окружающей среды и обычным образом фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,2 мкм. Для диффузии «жидкость-пар» (liquid vapor diffusion - LVD) флаконы с отфильтрованными растворами помещают во вторичные контейнеры с подходящими антирастворителями и оставляют в покое при температуре окружающей среды или при температуре ниже температуры окружающей среды. Для диффузии «жидкость-жидкость» (liquid-liquid diffusion - LLD) растворы тестируемого материала осторожно приводят в контакт с конкретными растворителями и оставляют в покое при температуре окружающей среды или при температуре ниже температуры окружающей среды.

[0372] Метод с: Эксперименты охлаждения

[0373] Растворы исходного материала получают при повышенной температуре с использованием нагревательной плитки для нагрева. Затем растворы подвергают горячей фильтрации с использованием нейлонового фильтра с размером пор 0,2 мкм, оставляют на источнике нагрева и медленно охлаждают до установленной температуры (SC). Через определенный период времени растворы дополнительно охлаждают до температуры ниже температуры окружающей среды.

[0374] В таблице 8 представлены результаты выращивания монокристаллов Формы А.

Таблица 8

Система растворителей	Условия (а)	Наблюдения	Результаты XRPD
ДМФА/DEE	LLD; хранят в холодильнике, 6 недель	Нет подходящих кристаллов	-

ДМФА/EtOAc	LVD	Нет подходящих кристаллов; неизвестная морфология; В/Е	Форма А
ДМФА/РА	LVD, спустя 15 дней переносят в морозильник, ~5 месяцев	Нет твердых частиц	-
ДМФА/МЕК	LVD, 5 дней	Нет подходящих кристаллов; неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма А
ДМФА/ТГФ	LVD, через 5 дней, переносят в морозильник, ~5 месяцев	Нет твердых частиц	-
MeOH/ацетон (64/36)	SE, 45°C, с применением затравки	Нет подходящих кристаллов; неизвестная морфология; В/Е	-
MeOH/ацетон (50/50)	SE	Нет подходящих кристаллов; небольшие иглоподобные частицы; В/Е	Форма В, разупорядоченная
MeOH/CHCl ₃ (50/50)	SE	Неизвестная морфология; В/Е	Форма В, разупорядоченная
MeOH/циклогексанон	LLD	Нет твердых частиц	-
MeOH/DEE	LLD; хранят в холодильнике, 6 недель	-	-
MeOH/гептан	LLD	-	-
MeOH/гептан	LLD, ниже комнатной температуры (морозильник)	Нет твердых частиц	-
MeOH/MTBE (80/20)	SE	Нет подходящих кристаллов; неизвестная морфология; В/Е	Форма В, разупорядоченная
NMP	Попытка SC, от 45°C до 30°C; затравка Формы А; 30°C, 11 дней. Переносят в морозильник, 16 дней.	Нет твердых частиц	-
	FE от повышенной температуры (от 40°C до 30°C), затем охлаждают до RT и переносят в морозильник.	Иглы+небольшие частицы, неизвестная морфология; В/Е	Форма N, может содержать Форму С

PG	SC, от 45°C до 30°C; затравка Формы А; 30°C, 11 дней, затем переносят в морозильник, 16 дней.	Нет твердых частиц	-
----	---	--------------------	---

(a) Соотношение растворителей (об./об.), температура и продолжительность экспериментов являются приблизительными. Температура холодильника и низкая комнатная температура: 2-8°C; температура морозильника: от -10°C до -25°C.

(b) Образцы без подтверждения соответствия cGMP.

Пример 8: Порошковая рентгеновская дифракция (X-ray Powder Diffraction - XRPD)

[0375] Метод а: Геометрия пропускания

[0376] Порошковые рентгеновские дифрактограммы (ПРДГ) получают на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка Cu радиации, полученного с использованием длиннофокусного источника с тонкой фокусировкой Optix. Для фокусировки рентгеновских лучей CuK α через образец на детектор используют многослойное зеркало с эллиптической градуировкой. Перед анализом исследуют образец кремния (NIST SRM 640d или 640e) для верификации положения пика Si 111 в соответствии с сертификацией NIST. Препарат образца зажимают между пленками толщиной 3 мкм и анализируют на геометрию пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, используют поглотитель луча, короткий антирассеивающий удлинитель и антирассеивающий ножевой коллиматор. Для минимизации уширения вследствие осевого расхождения используют щели Соллера для падающего и дифрагированного пучков. Дифрактограммы получают с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector software v.2.2b.

[0377] Метод b. Геометрия отражения

[0378] ПРДГ получают на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка CuK α -излучения, полученного с использованием длиннофокусного источника с тонкой фокусировкой и никелевого фильтра. Используют дифрактометр с конфигурацией, полученной с использованием симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Перед анализом исследуют образец кремния (NIST SRM 640d или 640e) для верификации положения пика Si 111 в соответствии с сертификацией NIST. Препарат образца получают в виде тонкого круглого пласта, центрированного по кремниевой подложке с нулевым фоном. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, используют противорассеивающие щели (antiscatter slits - SS). Для минимизации уширения вследствие осевого расхождения используют противорассеивающие щели Соллера (SS) для падающего и дифрагированного пучков. Дифрактограммы записывают с использованием сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector software v. 2.2b.

Пример 9: Термогравиметрический анализ (TGA)

[0379] TGA анализ проводят с использованием аппарата TA Instruments 2050 или

термогравиметрического анализатора Discovery. Калибровку температуры проводят с использованием никеля и Alumel™. Каждый образец помещают в алюминиевую или платиновую чашку и вносят в TG печь. Печь нагревают в потоке азота. На коде метода на термограмме сокращенно указывают начальную и конечную температуру и скорость нагрева; например, «25-350-10» означает «от 25°C до 350°C при 10°C/мин.».

Пример 10: Дифференциальная сканирующая калориметрия (Differential Scanning Calorimetry - DSC)

[0380] DSC анализ проводят с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Q2000. Калибровку температуры проводят с использованием калиброванного по эталонам NIST металлического индия. Образец помещают в алюминиевую чашку для DSC (T0C), закрывают крышкой и точно определяют массу. Взвешенную алюминиевую чашку в качестве контрольного образца помещают на контрольную сторону ячейки. На коде метода на термограмме сокращенно обозначена начальная и конечная температура и скорость нагрева; например, «-30-250-10» означает «от -30°C до 250°C при 10°C/мин.».

Примеры 11: Термогравиметрический анализ с инфракрасной спектроскопией (TG-IR)

[0381] Термогравиметрический анализ с инфракрасной спектроскопией (TG-IR) проводят на термогравиметрическом (TG) анализаторе TA Instruments model 2050, сопряженном с инфракрасным спектрофотометром с преобразованием Фурье (FT-IR) Magna-IR 560® (Thermo Nicolet), оснащенным датчиком среднего/дальнего ИК-диапазона (Ever-Glo), светоделителем на основе бромида калия (KBr) и ртутно-кадмиевым теллуридным детектором (mercury cadmium telluride - МСТ-А). Верификацию длин волн FT-IR проводят с использованием полистирола, а в качестве стандартов для TG-калибровки используют никель и Alumel™. Образец помещают в платиновую чашку для образцов и вносят в TG-печь. TG-аппарат включают первым, сразу после этого FTIR-спектрометр. Прибор TG работает в потоке гелия, пропускаемого со скоростью 90 и 10 см³/мин. для продувки и баланса, соответственно. Печь нагревают в атмосфере гелия со скоростью 20°C/мин до конечной температуры 250°C. ИК-спектры записывают примерно каждые 32 секунды в течение примерно 13 минут. Каждый ИК-спектр представляет собой наложение 16 сканирований со спектральным разрешением 4 см⁻¹. Летучие вещества идентифицируют по данным базы данных High Resolution Nicolet Vapor Phase spectral library. Поиск в этой базе данных рассматривается как не имеющий подтверждения соответствия cGMP.

Пример 12: Микроскопия в поляризованном свете (Polarized Light Microscopy - PLM)

[0382] Исследование методом оптической микроскопии проводят с использованием микроскопа Leica DM LP, оснащенного цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Каждый образец помещают на предметное стекло, закрывают покровным стеклом и добавляют каплю минерального масла, чтобы покрыть образец за счет капиллярности.

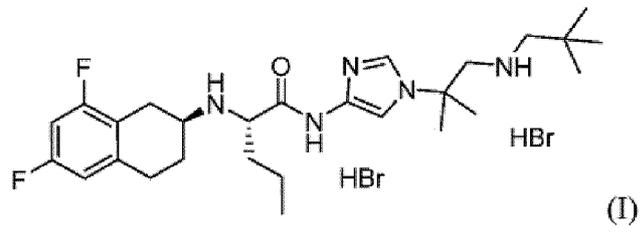
Каждый образец исследуют с использованием объектива 0,8-10,0× со скрещенными поляризаторами и компенсатором красного первого порядка.

Пример 14: Вычислительные методы (индексация)

[0383] Успешная индексация ПРДГ указывает на то, что образец состоит в основном из одной кристаллической фазы. Соответствие положений разрешенных пиков положениям наблюдаемых пиков указывает на достоверное определение элементарной ячейки. Индексацию проводят с использованием X'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1) и TRIADS™. Никакие попытки молекулярной упаковки для подтверждения предварительной индексации в рамках данной работы не предпринимаются.

Настоящее изобретение охватывает следующие аспекты:

1. Кристаллическая форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



выбранная из группы, состоящей из

a) кристаллической Формы А, где Форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (ПРДГ), содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, и $23,3 \pm 0,2$ градусах два тета;

b) кристаллической Формы В, где Форма В характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 4;

c) кристаллической Формы D, где Форма D характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 11;

d) кристаллической Формы Е, где Форма Е характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 14;

e) кристаллической Формы F, где Форма F характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 17;

f) кристаллической Формы F', где Форма F' характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 18;

g) кристаллической Формы G, где Форма G характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 21;

h) кристаллической Формы H, где Форма H характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 22;

i) кристаллической Формы H', где Форма H' характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 23;

j) кристаллической Формы J, где Форма J характеризуется ПРДГ, по существу

представленной на фигуре 24;

к) кристаллической Формы К, где Форма К характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 25;

л) кристаллической Формы L, где Форма L характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 26;

м) кристаллической Формы М, где Форма М характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 29; и

н) кристаллической Формы N, где Форма N характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 30.

2. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму А, характеризующуюся ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$ и $23,3 \pm 0,2$ градусах два тета.

3. Кристаллическая форма по п.2, где кристаллическая Форма А является безводной.

4. Кристаллическая форма по п.2 или 3, где температура плавления кристаллической Формы А равна примерно 254°C .

5. Кристаллическая форма по любому из пп.2-4, где Форма А характеризуется ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$, и $29,3 \pm 0,2$ градусах два тета.

6. Кристаллическая форма по любому из пп.2-5, где Форма А характеризуется ПРДГ, содержащей пики при $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$, $29,3 \pm 0,2$, и $32,5 \pm 0,2$ градусах два тета.

7. Кристаллическая форма по любому из пп.2-6, где Форма А характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 1.

8. Кристаллическая форма по любому из пп.2-7, где Форма А характеризуется TGA профилем, по существу представленным на фигуре 2.

9. Кристаллическая форма по любому из пп.2-8, где Форма А характеризуется DSC профилем, по существу представленным на фигуре 3.

10. Кристаллическая форма по любому из пп.2-9, где Форма А имеет элементарную ячейку, которая индексирована как примитивная моноклинная.

11. Кристаллическая форма по любому из пп.2-10, где Форма А имеет элементарную ячейку, где значение а составляет примерно $10,035 \text{ \AA}$, значение b составляет примерно $7,532 \text{ \AA}$, и значение c составляет примерно $20,092 \text{ \AA}$.

12. Кристаллическая форма по любому из пп.2-11, где Форма А имеет элементарную ячейку с объемом примерно $1518,1 \text{ \AA}^3$.

13. Кристаллическая форма по любому из пп.2-12, где Форма А является по существу свободной от других полиморфных форм.

14. Кристаллическая форма по любому из пп.2-12, где полиморфная чистота Формы А составляет по меньшей мере 90%.

15. Кристаллическая форма по любому из пп.2-12, где полиморфная чистота

Формы А составляет по меньшей мере 99%.

16. Кристаллическая форма по любому из пп.2-15, где Форма А характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

17. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму В, где Форма В характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 4.

18. Кристаллическая форма по п.17, где Форма В является по существу свободной от других полиморфных форм.

19. Кристаллическая форма по п.17, где полиморфная чистота Формы В составляет по меньшей мере 90%.

20. Кристаллическая форма по п.17, где полиморфная чистота Формы В составляет по меньшей мере 99%.

21. Кристаллическая форма по любому из пп.7-20, где Форма В характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0,10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0,50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

22. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму D, где Форма D характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 11.

23. Кристаллическая форма по п.22, где Форма D характеризуется данными одного или более пунктов а)-b):

а) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 12А или фигуре 12В; и

б) DSC профиль, по существу представленный линией А или линией В на фигуре

13.

24. Кристаллическая форма по п.22 или 23, где Форма D имеет элементарную ячейку, которая индексируется как примитивная моноклинная.

25. Кристаллическая форма по любому из пп.22-24, где Форма D имеет элементарную ячейку, где значение а составляет примерно 18,465 Å, значение b составляет примерно 7,441 Å, и значение с составляет примерно 23,885 Å.

26. Кристаллическая форма по любому из пп.22-25, где Форма D имеет элементарную ячейку с объемом примерно $3250,4 \text{ \AA}^3$.

27. Кристаллическая форма по любому из пп.22-26, где TGA термограмма Формы D показывает, что Форма D теряет от примерно 1,2 до примерно 2,5% масс. в диапазоне температуры от примерно 24°C до примерно 109°C.

28. Кристаллическая форма по любому из пп.22-27, где DSC термограмма Формы D показывает эндотермическое событие примерно при 65°C.

29. Кристаллическая форма по любому из пп.22-28, где Форма D является по существу свободной от других полиморфных форм.

30. Кристаллическая форма по любому из пп.22-28, где полиморфная чистота Формы D составляет по меньшей мере 90%.

31. Кристаллическая форма по любому из пп.22-28, где полиморфная чистота Формы D составляет по меньшей мере 99%.

32. Кристаллическая форма по любому из пп.22-31, где Форма D характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0,10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0,50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0,90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

33. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму E, где Форма E характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 14.

34. Кристаллическая форма по п.33, где Форма E характеризуется данными одного или более пунктов а)-б):

а) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 15; и

б) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 16.

35. Кристаллическая форма по п.33 или 34, где TGA Формы E показывает, что Форма E теряет примерно 8% масс. в диапазоне температуры от примерно 28°C до примерно 120°C.

36. Кристаллическая форма по любому из пп.33-35, где DSC термограмма Формы E показывает эндотермическое событие примерно при 80°C.

37. Кристаллическая форма по любому из пп.33-36, где Форма E является по существу свободной от других полиморфных форм.

38. Кристаллическая форма по любому из пп.33-36, где полиморфная чистота Формы E составляет по меньшей мере 90%.

39. Кристаллическая форма по любому из пп.33-36, где полиморфная чистота Формы E составляет по меньшей мере 99%.

40. Кристаллическая форма по любому из пп.33-39, где Форма E характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0,10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0,50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0,90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4, 3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

41. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму F, где форма F характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 17.

42. Кристаллическая форма по п.41, где Форма F является по существу свободной от других полиморфных форм.

43. Кристаллическая форма по п.41, где полиморфная чистота Формы F составляет по меньшей мере 90%.

44. Кристаллическая форма по п.41, где полиморфная чистота Формы F составляет по меньшей мере 99%.

45. Кристаллическая форма по любому из пп.41-44, где Форма F характеризуется

одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

46. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму F', где Форма F' характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 18.

47. Кристаллическая форма по п.46, где Форма F' характеризуется данными одного или более пунктов а)-b):

а) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 19; и

б) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 20.

48. Кристаллическая форма по п.46 или 47, где TGA Формы F' показывает, что Форма F' теряет примерно 12,6% масс. в диапазоне температуры от примерно 24°C до примерно 90°C и теряет примерно 15,6% масс. в диапазоне температуры от примерно 97°C до примерно 198°C.

49. Кристаллическая форма по любому из пп.46-48, где Форма F' является по существу свободной от других полиморфных форм.

50. Кристаллическая форма по любому из пп.46-49, где полиморфная чистота Формы F' составляет по меньшей мере 90%.

51. Кристаллическая форма по любому из пп.46-49, где полиморфная чистота Формы F' составляет по меньшей мере 99%.

52. Кристаллическая форма по любому из пп.46-51, где Форма F' характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

53. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму G, где Форма G характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 21.

54. Кристаллическая форма по п.53, где Форма G является по существу свободной от других полиморфных форм.

55. Кристаллическая форма по п.53, где полиморфная чистота Формы G составляет по меньшей мере 90%.

56. Кристаллическая форма по п.53, где полиморфная чистота Формы G составляет по меньшей мере 99%.

57. Кристаллическая форма по любому из пп.53-56, где Форма G характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

58. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму H, где Форма H характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 22.

59. Кристаллическая форма по п.58, где Форма Н является по существу свободной от других полиморфных форм.

60. Кристаллическая форма по п.58, где полиморфная чистота Формы Н составляет по меньшей мере 90%.

61. Кристаллическая форма по п.58, где полиморфная чистота Формы Н составляет по меньшей мере 99%.

62. Кристаллическая форма по любому из пп.58-61, где Форма Н характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

63. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму Н', где Форма Н' характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 23.

64. Кристаллическая форма по п.63, где Форма Н' является по существу свободной от других полиморфных форм.

65. Кристаллическая форма по п.63, где полиморфная чистота Формы Н' составляет по меньшей мере 90%.

66. Кристаллическая форма по п.63, где полиморфная чистота Формы Н' составляет по меньшей мере 99%.

67. Кристаллическая форма по любому из пп.63-66, где Форма Н' характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

68. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму J, где Форма J характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 24.

69. Кристаллическая форма по п.68, где Форма J является по существу свободной от других полиморфных форм.

70. Кристаллическая форма по п.68, где полиморфная чистота Формы J составляет по меньшей мере 90%.

71. Кристаллическая форма по п.68, где полиморфная чистота Формы J составляет по меньшей мере 99%.

72. Кристаллическая форма по любому из пп.68-71, где Форма J характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

73. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму К, где Форма К характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 25.

74. Кристаллическая форма по п.73, где Форма К является по существу свободной от других полиморфных форм.

75. Кристаллическая форма по п.73, где полиморфная чистота Формы К составляет по меньшей мере 90%.

76. Кристаллическая форма по п.73, где полиморфная чистота Формы К составляет по меньшей мере 99%.

77. Кристаллическая форма по любому из пп.73-76, где Форма К характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

78. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму L, где Форма L характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 26.

79. Кристаллическая форма по п.78, где Форма L характеризуется данными одного или более пунктов а)-b):

а) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 27; и

б) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 28.

80. Кристаллическая форма по п.78 или 79, где DSC термограмма Формы L показывает эндотермическое событие при примерно 157°C.

81. Кристаллическая форма по любому из пп.78-80, где Форма L является по существу свободной от других полиморфных форм.

82. Кристаллическая форма по любому из пп.78-80, где полиморфная чистота Формы L составляет по меньшей мере 90%.

83. Кристаллическая форма по любому из пп.78-80, где полиморфная чистота Формы L составляет по меньшей мере 99%.

84. Кристаллическая форма по любому из пп.78-83, где Форма L характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0,10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0,50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0,90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

85. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму M, где Форма M характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 29.

86. Кристаллическая форма по п.85, где Форма M является по существу свободной от других полиморфных форм.

87. Кристаллическая форма по п.85, где полиморфная чистота Формы M составляет по меньшей мере 90%.

88. Кристаллическая форма по п.85, где полиморфная чистота Формы M составляет по меньшей мере 99%.

89. Кристаллическая форма по любому из пп.85-88, где Форма M характеризуется

одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

90. Кристаллическая форма по п.1, где кристаллическая форма представляет собой Форму N, где Форма N характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 30.

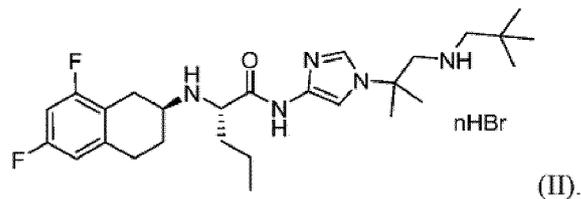
91. Кристаллическая форма по п.90, где Форма N является по существу свободной от других полиморфных форм.

92. Кристаллическая форма по п.90, где полиморфная чистота Формы N составляет по меньшей мере 90%.

93. Кристаллическая форма по п.90, где полиморфная чистота Формы N составляет по меньшей мере 99%.

94. Кристаллическая форма по любому из пп.90-93, где Форма N характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

95. Кристаллическая Форма С гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (II)



где n равно примерно 1-3, и Форма С характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 5.

96. Кристаллическая форма по п.95, где Форма С имеет одну или более характеристик, выбранных из группы, состоящей из пунктов а)-с):

а) TGA профиль, по существу представленный на фигуре 6;

б) DSC профиль, по существу представленный на фигуре 7; и

с) сопряженный TG-IR спектр, по существу представленный на фигуре, выбранной из группы, состоящей из фигур 8-10.

97. Кристаллическая форма по п.95 или 96, где Форма С имеет элементарную ячейку, которая индексируется как примитивная ромбическая.

98. Кристаллическая форма по любому из пп.95-97, где Форма С имеет элементарную ячейку, где значение a составляет примерно 7,491 Å, значение b составляет примерно 10,353 Å, и значение c составляет примерно 48,790 Å.

99. Кристаллическая форма по любому из пп.95-98, где Форма С имеет элементарную ячейку с объемом примерно 3783,9 Å³.

100. Кристаллическая форма по любому из пп.95-99, где TGA термограмма показывает, что Форма С теряет по меньшей мере 8% масс. в диапазоне температуры от примерно 60°C до примерно 190°C.

101. Кристаллическая форма по любому из пп.95-100, где DSC термограмма Формы С показывает первое эндотермическое событие примерно при 39°C и второе эндотермическое событие примерно при 152°C.

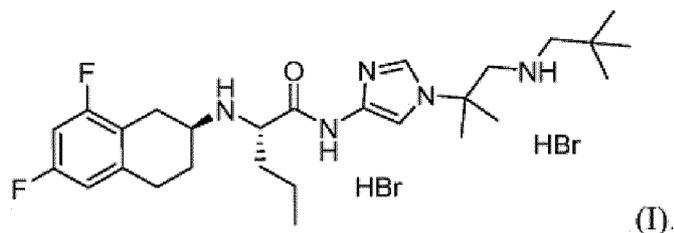
102. Кристаллическая форма по любому из пп.95-101, где Форма С является по существу свободной от других полиморфных форм.

103. Кристаллическая форма по любому из пп.95-101, где полиморфная чистота Формы С составляет по меньшей мере 90%.

104. Кристаллическая форма по любому из пп.95-101, где полиморфная чистота Формы С составляет по меньшей мере 99%.

105. Кристаллическая форма по любому из пп.95-104, где Форма С характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

106. Аморфная форма гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I)



107. Аморфная форма по п.106, где аморфная форма характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 31.

108. Аморфная форма по п.106 или 107, которая является по существу свободной от других полиморфных форм.

109. Аморфная форма по п.106 или 107, полиморфная чистота которой составляет по меньшей мере 90%.

110. Аморфная форма по п.106 или 107, полиморфная чистота которой составляет по меньшей мере 99%.

111. Кристаллическая форма по п.106 или 107, где аморфная форма характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

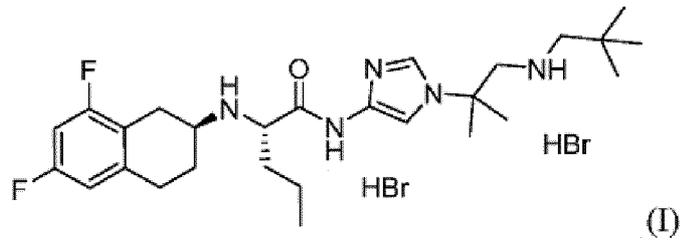
112. Композиция, содержащая кристаллическую или аморфную форму

гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которая характеризуется одним или более из следующих показателей размеров частиц: D[V,0.10] в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, D[V,0.50] в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, D[V,0.90] в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или D[4,3] в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

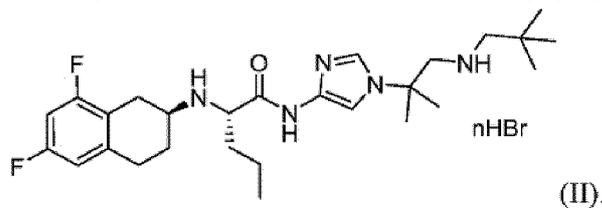
113. Композиция по п.112, в которой гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида является аморфной формой.

114. Композиция по п.112, в которой гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида является кристаллической формой.

115. Композиция по п.114, в которой гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида представляет собой соединение формулы (I)



116. Композиция по п.114, в которой гидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида представляет собой соединение формулы (II)



117. Композиция по п.115 или 116, в которой кристаллическая форма выбрана из группы, состоящей из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы F', Формы G, Формы H, Формы H', Формы J, Формы K, Формы L, Формы M и Формы N.

118. Композиция по п.117, в которой кристаллическая форма представляет собой Форму А.

119. Фармацевтическая композиция, содержащая форму или композицию по любому из пп. 1-116 и фармацевтически приемлемый носитель.

120. Фармацевтическая композиция по п.119, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

121. Фармацевтическая композиция по п.119, где фармацевтическая композиция

содержит от примерно 25 мг до примерно 400 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

122. Фармацевтическая композиция по п.119, где фармацевтическая композиция содержит примерно 50 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

123. Фармацевтическая композиция по п.119, где фармацевтическая композиция содержит примерно 100 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

124. Фармацевтическая композиция по п.119, где фармацевтическая композиция содержит примерно 150 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

125. Способ лечения опухолей или рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции по любому из пп.119-124.

126. Способ по п.125, где опухоли представляют собой десмоидные опухоли.

127. Способ по п.125, где рак выбран из группы, состоящей из множественной миеломы, рака с мутацией в гене сигнального пути Notch, аденокистозной карциномы и T-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

128. Способ по п.127, где рак представляет собой множественную миелому.

129. Способ по п.127, где рак представляет собой рак с мутацией в гене сигнального пути Notch.

130. Способ по п.127, где рак представляет собой аденокистозную карциному.

131. Способ по п.127, где рак представляет собой T-клеточный острый лимфобластный лейкоз.

132. Способ по любому из пп.125-131, в котором субъекту ежедневно вводят от примерно 50 мг до примерно 500 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

133. Способ по любому из пп.125-131, в котором субъекту ежедневно вводят от примерно 100 мг до примерно 400 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

134. Способ по любому из пп.125-131, в котором субъекту ежедневно вводят примерно 300 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

135. Способ по любому из пп.123-131, в котором субъекту ежедневно вводят примерно 200 мг гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

136. Способ по любому из пп.125-135, в котором общая суточная доза предоставлена в виде двух отдельных доз.

137. Способ по п.136, в котором общая суточная доза предоставлена в виде двух отдельных доз по 150 мг.

138. Способ по п.136, в котором общая суточная доза предоставлена в виде двух отдельных доз по 100 мг.

139. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.119-124 для производства лекарственного средства для лечения опухолей или рака.

140. Применение по п.139, где опухоли представляют собой десмоидные опухоли.

141. Применение по п.139, где рак выбран из группы, состоящей из множественной миеломы, рака с мутацией в гене сигнального пути Notch, аденокистозной карциномы и Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

142. Фармацевтическая композиция по любому из пп.119-124 для применения в способе лечения опухолей или рака.

143. Применение по п.142, где опухоли представляют собой десмоидные опухоли.

144. Применение по п.142, где рак выбран из группы, состоящей из множественной миеломы, рака с мутацией в гене сигнального пути Notch, аденокистозной карциномы и Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая кристаллическую или аморфную форму (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида, которая характеризуется размером частиц $D[V,0.10]$ в интервале от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, размером частиц $D[V,0.50]$ в интервале от примерно 2 мкм до примерно 30 мкм, размером частиц $D[V,0.90]$ в интервале от примерно 8 мкм до примерно 600 мкм или размером частиц $D[4,3]$ в интервале от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

2. Композиция по п. 1, где (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид характеризуется $D[V,0.50]$ от примерно 2 до примерно 30 мкм.

3. Композиция по п. 1, где (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид характеризуется $D[V,0.50]$ от примерно 2 до примерно 25 мкм.

4. Композиция по п. 1, где (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид характеризуется $D[V,0.50]$ от примерно 2 до примерно 20 мкм.

5. Композиция по п. 1, где (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид характеризуется $D[V,0.50]$ от примерно 2 до примерно 15 мкм.

6. Композиция по п. 1, где (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид характеризуется $D[V,0.90]$ от примерно 8 до примерно 600 мкм.

7. Композиция по п. 1, где (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид характеризуется $D[V,0.90]$ от примерно 8 до примерно 200 мкм.

8. Композиция по п. 1, где (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид характеризуется $D[V,0.90]$ от примерно 8 до примерно 100 мкм.

9. Композиция по п. 1, где (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид характеризуется $D[V,0.90]$ от примерно 8 до примерно 75 мкм.

10. Композиция по п. 1, где (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамид находится в форме гидробромидной соли.

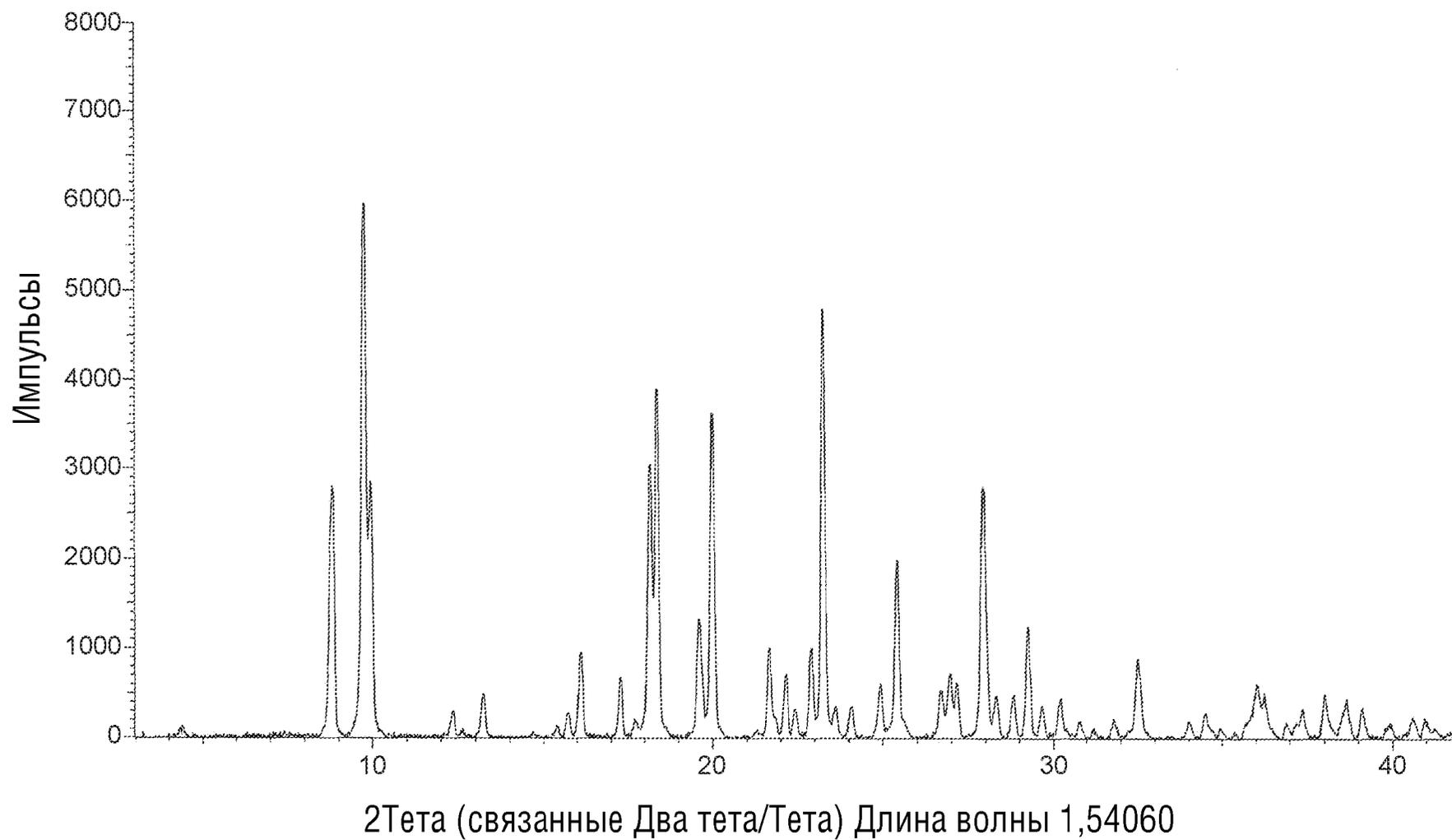
11. Композиция по п. 1, где композиция содержит примерно 50 мг (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

12. Композиция по п. 1, где композиция содержит примерно 100 мг (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

13. Композиция по п. 1, где композиция содержит примерно 150 мг (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

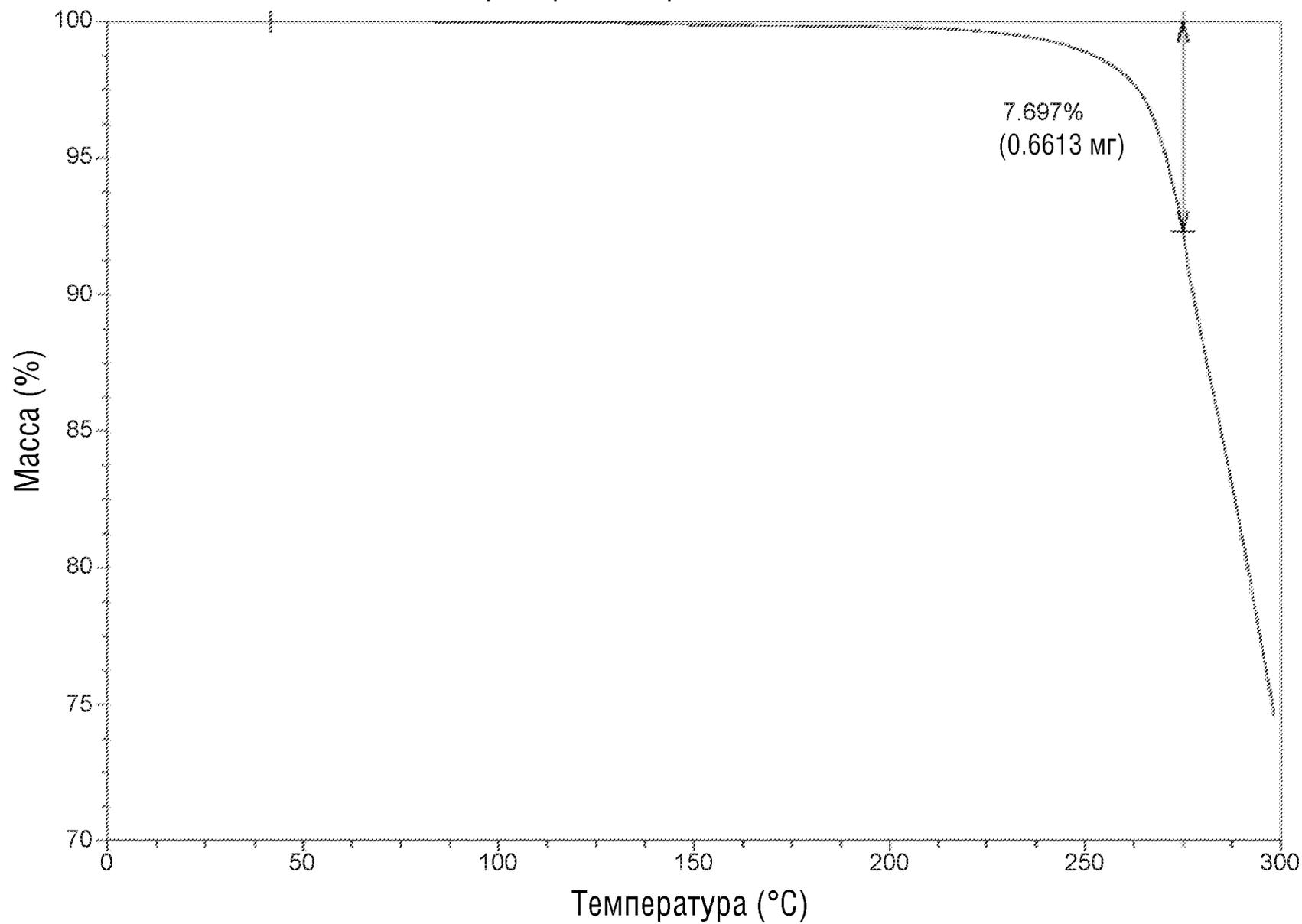
По доверенности

ФИГ.1



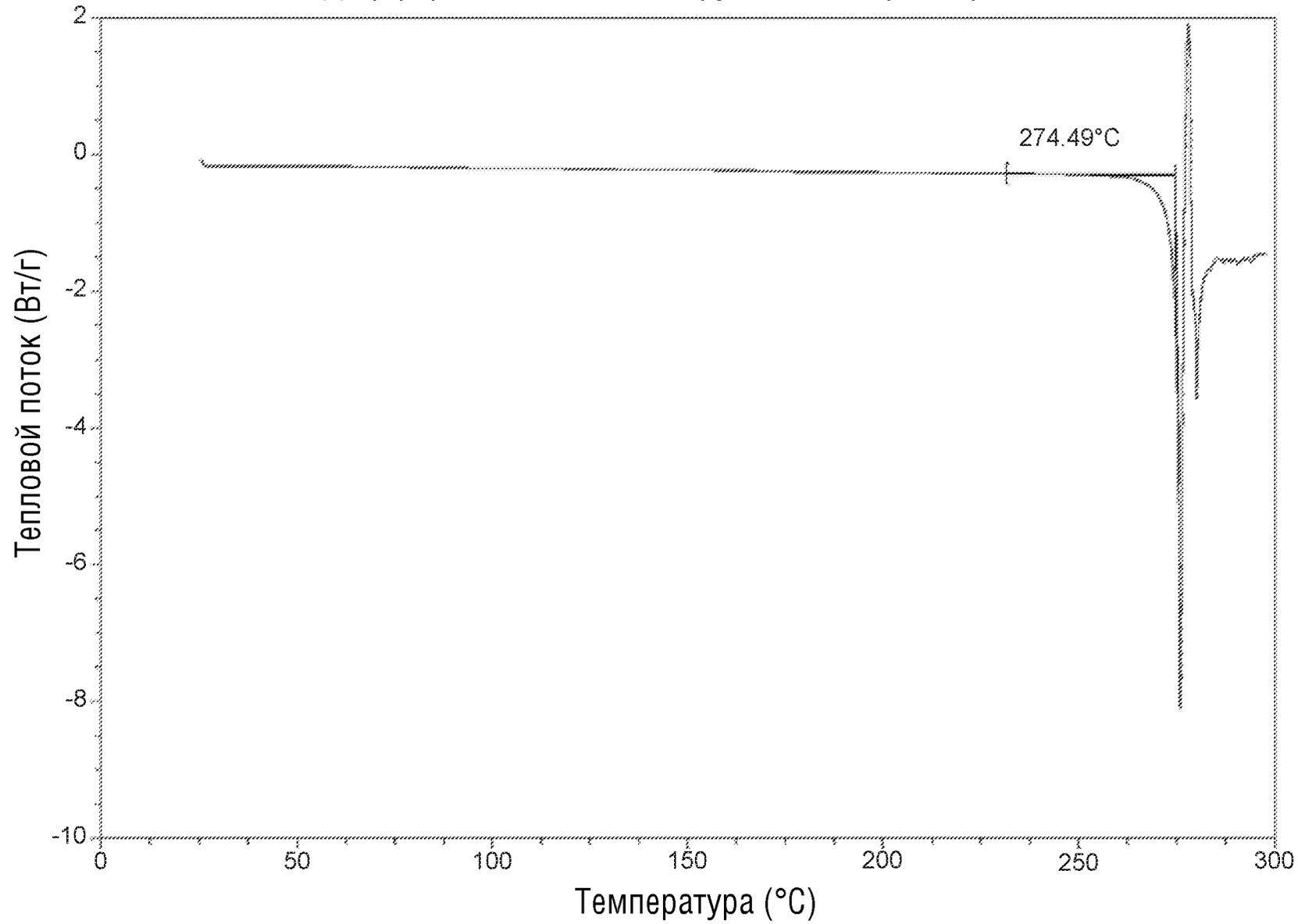
ФИГ.2

Термогравиметрический анализ

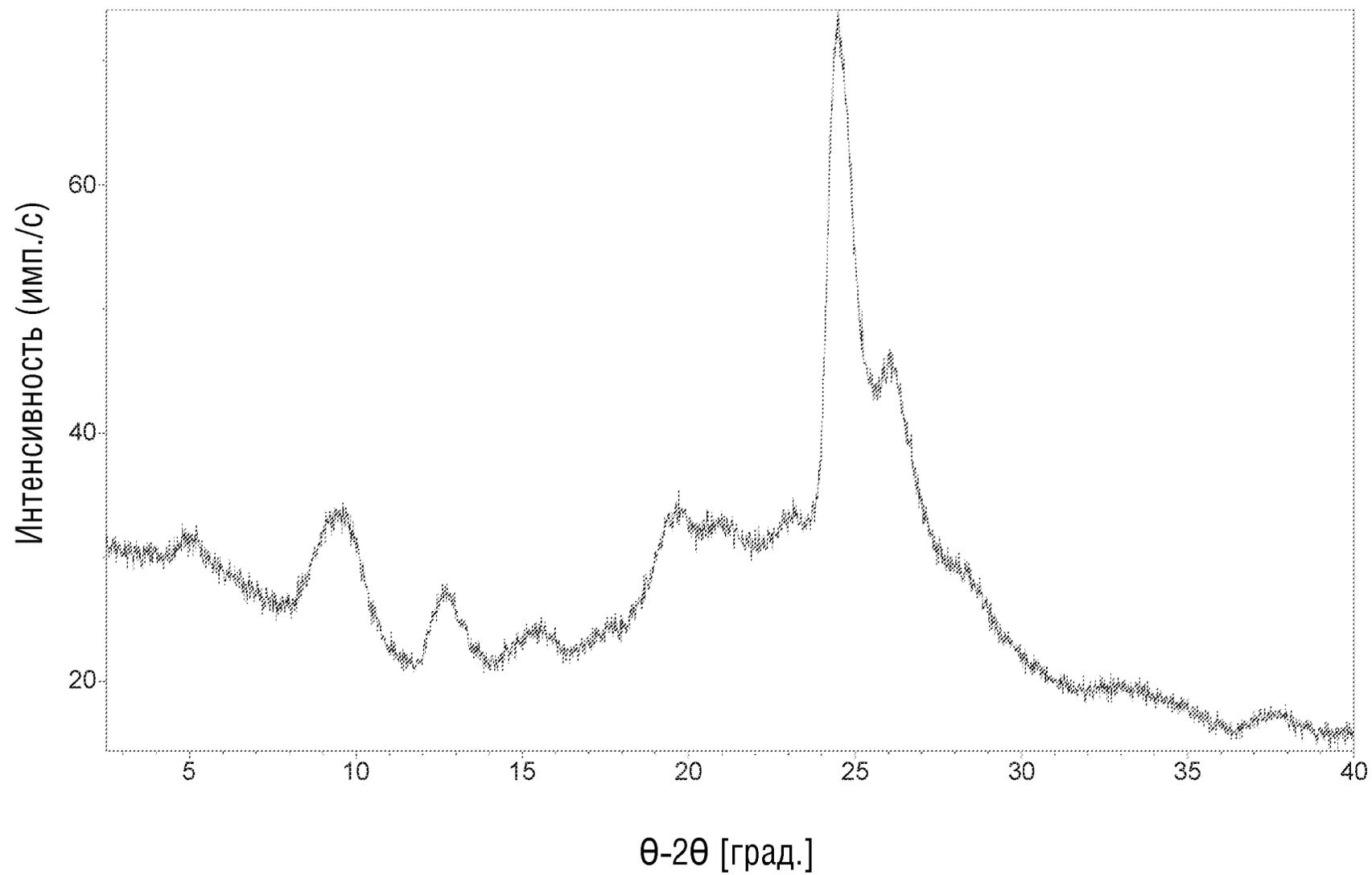


ФИГ.3

Дифференциальная сканирующая калориметрия

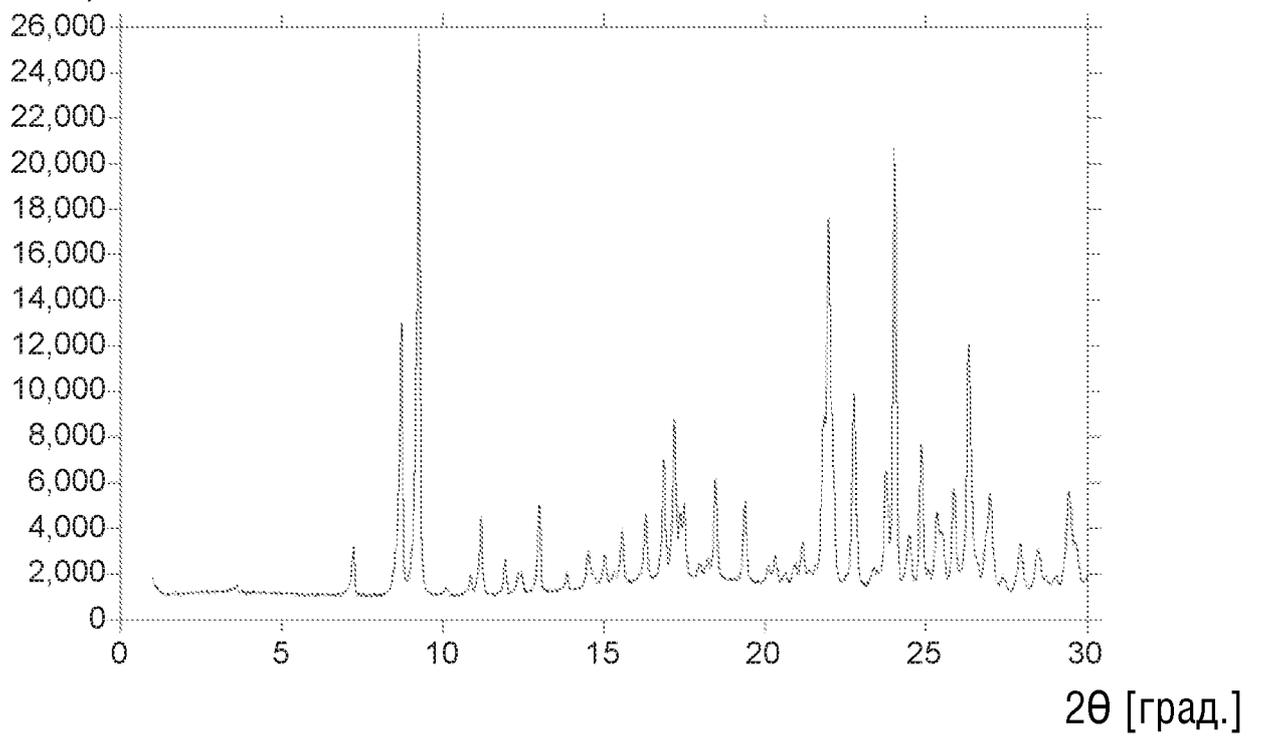


ФИГ.4



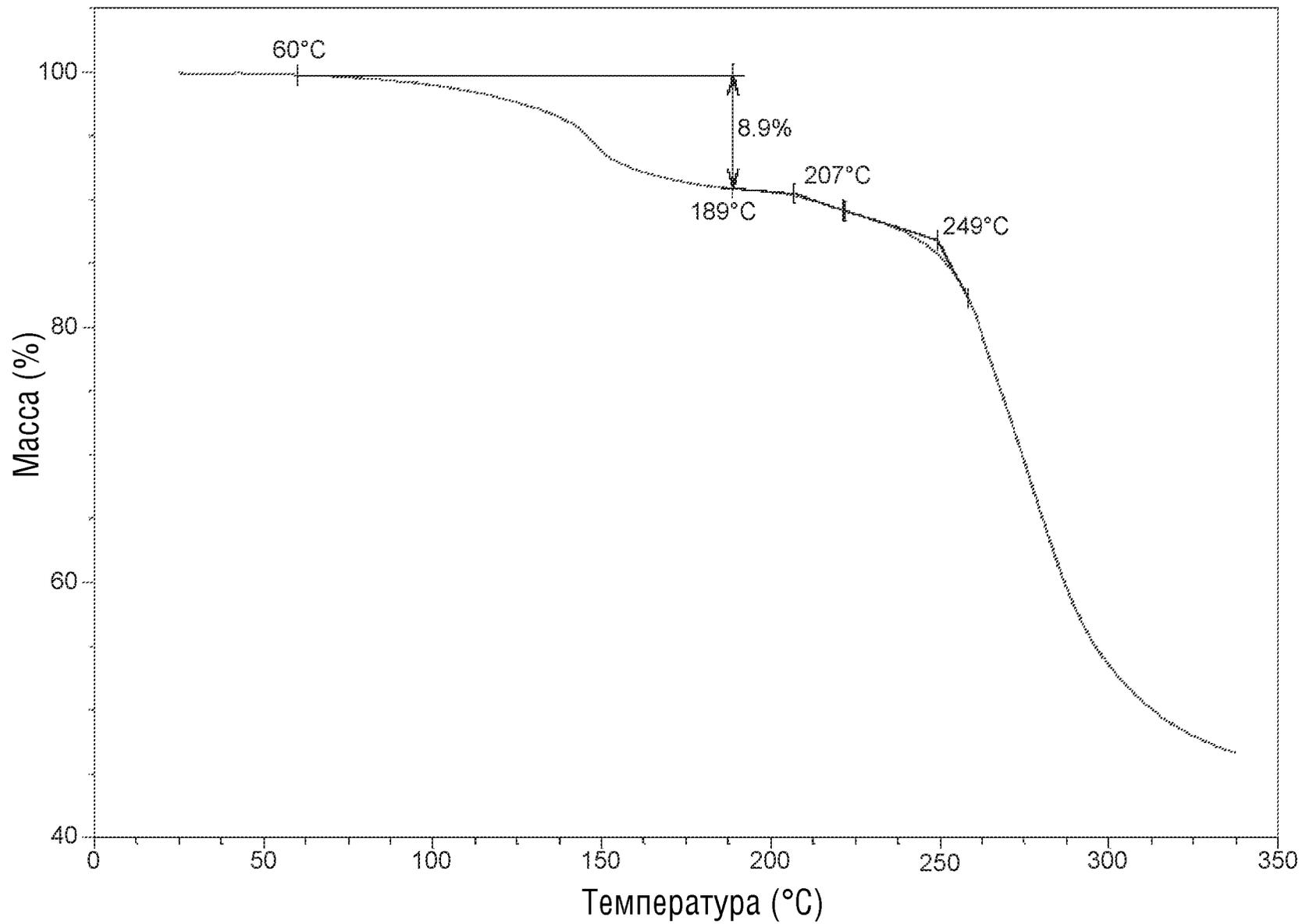
ФИГ.5

Интенсивность
(имп./с)



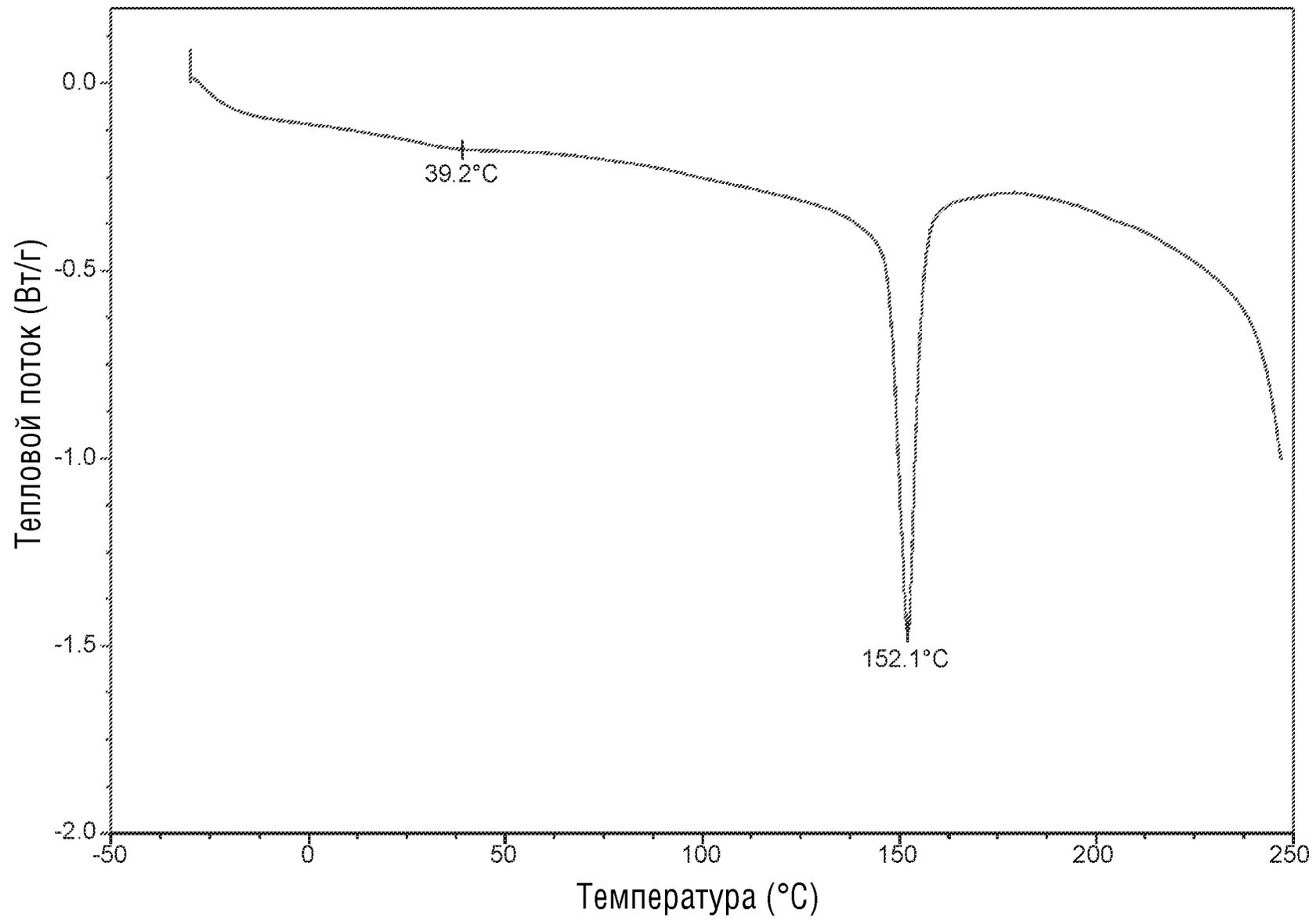
ФИГ.6

Термогравиметрический анализ

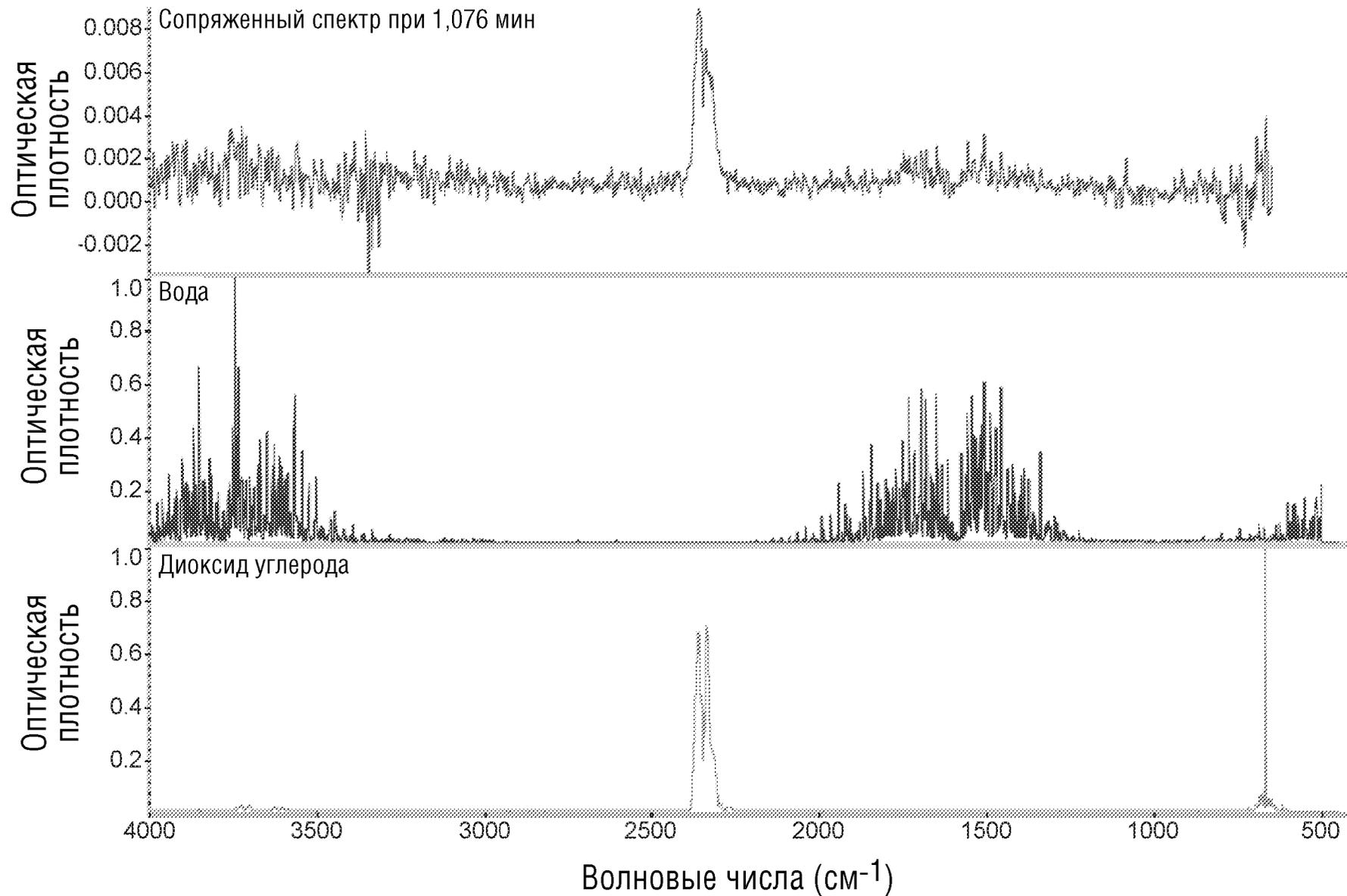


ФИГ.7

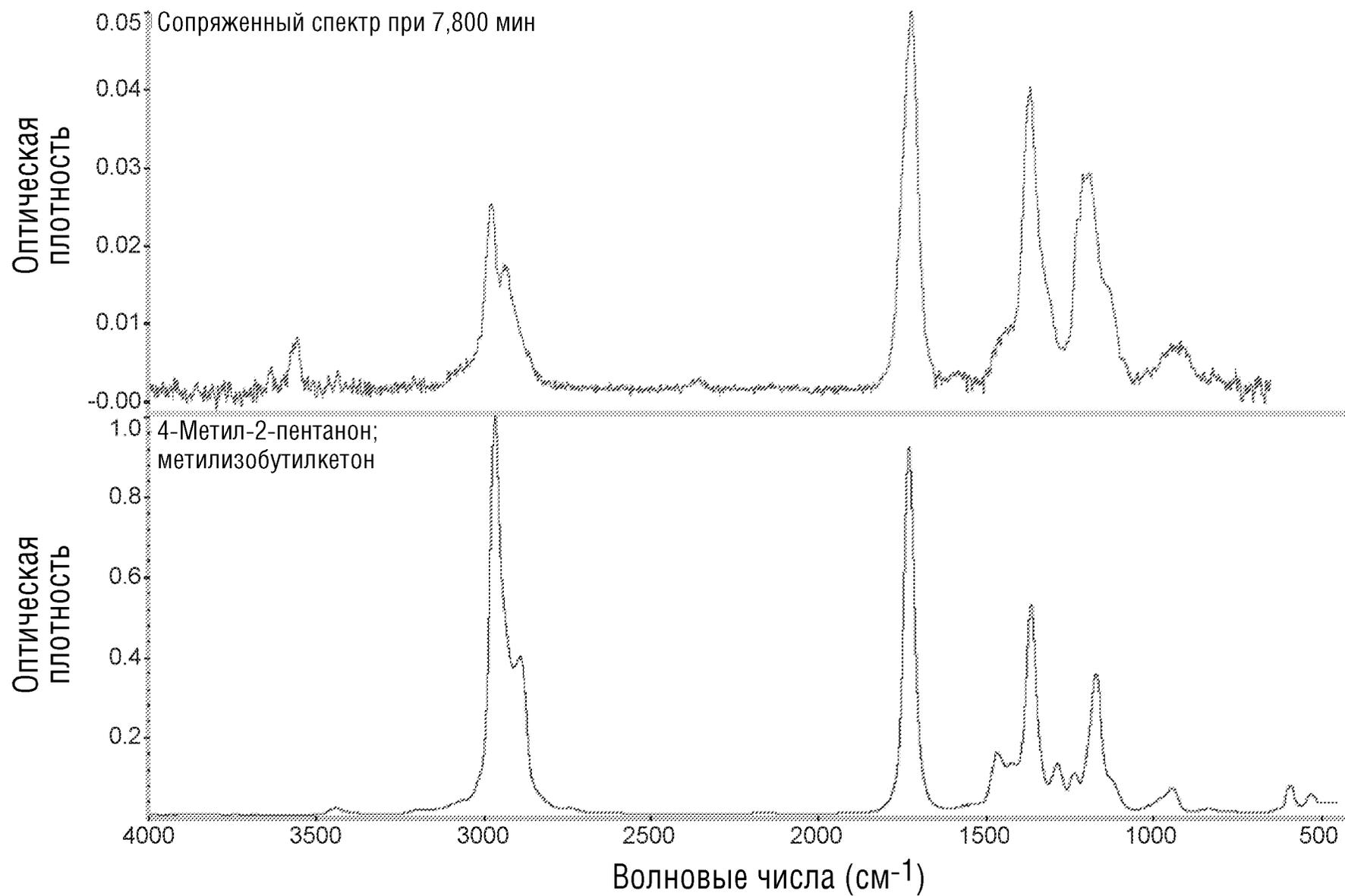
Дифференциальная сканирующая калориметрия



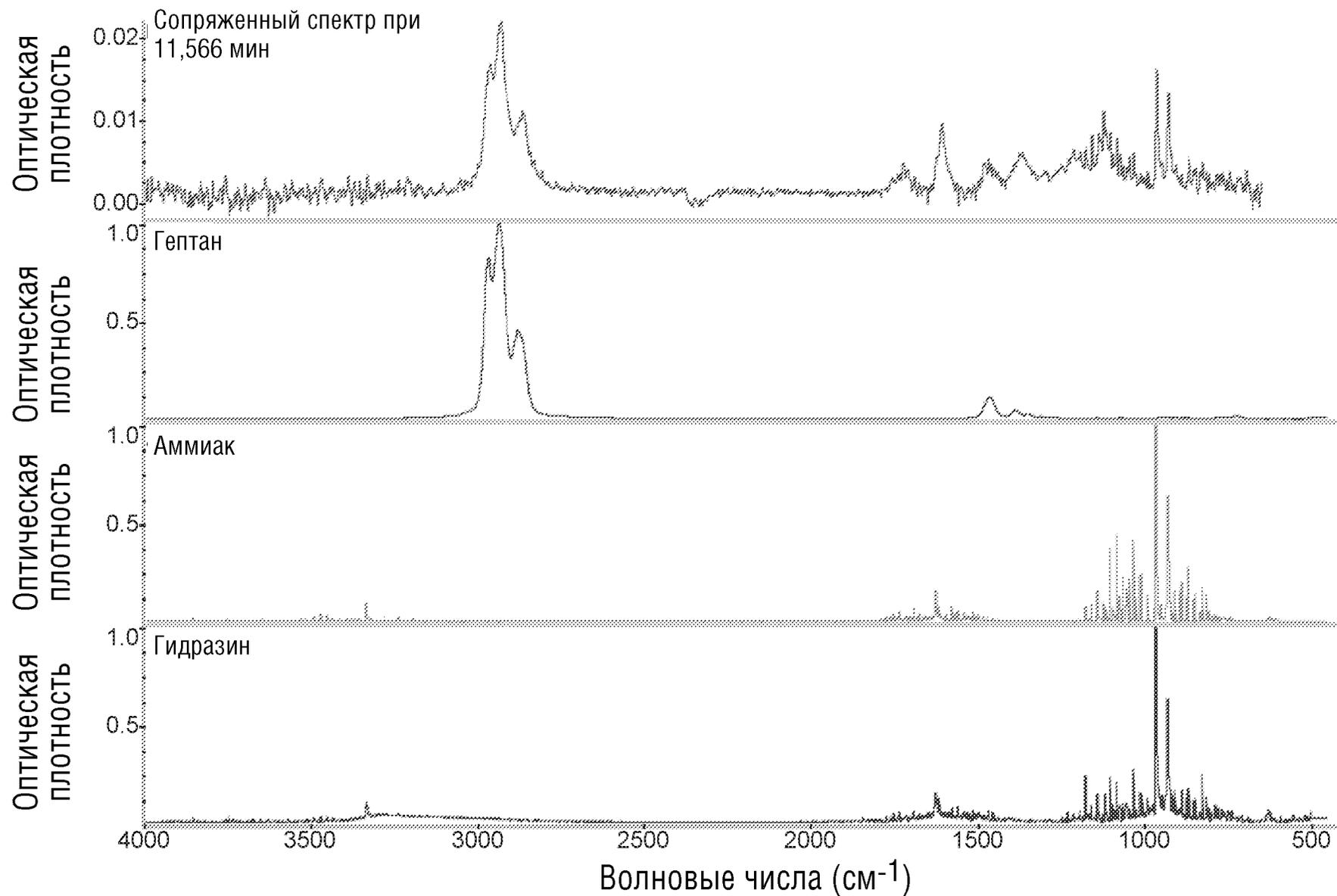
ФИГ.8



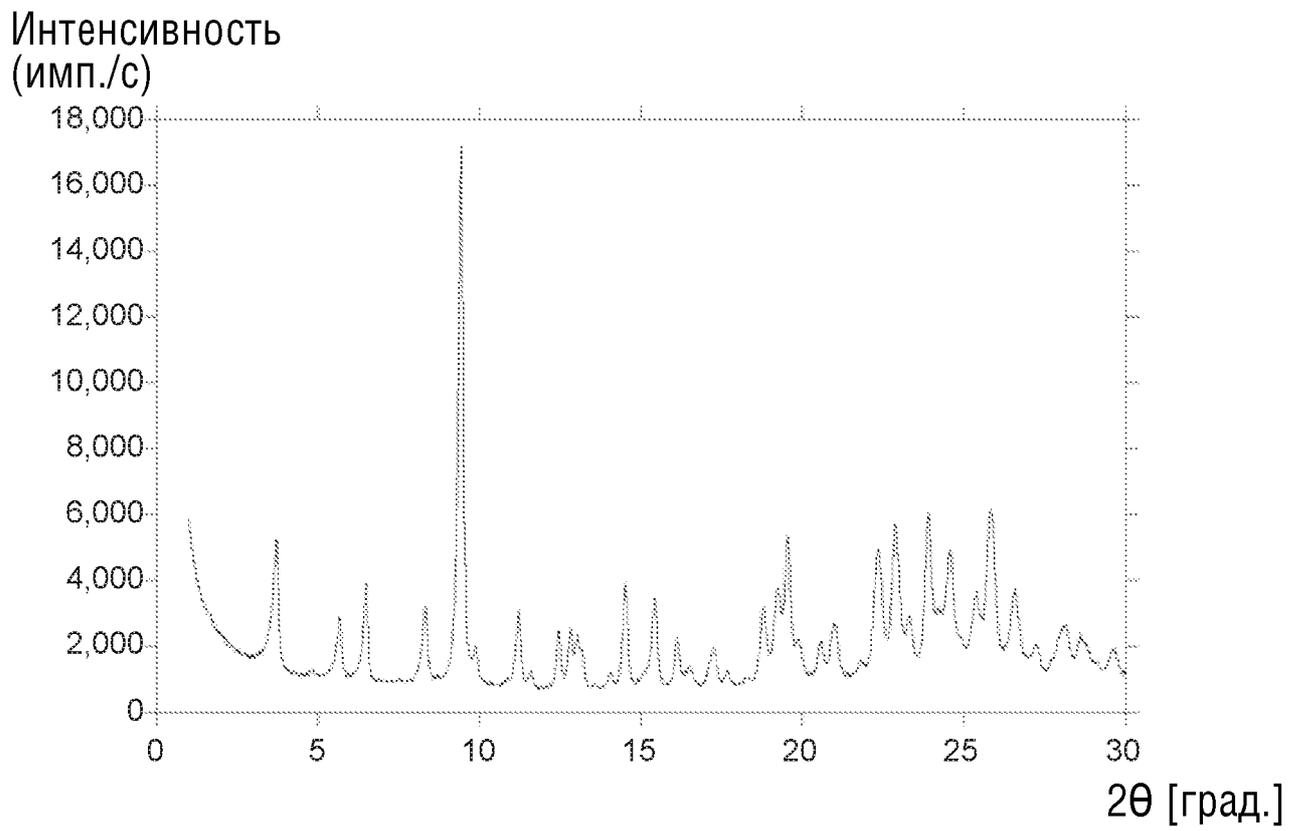
ФИГ.9



ФИГ.10

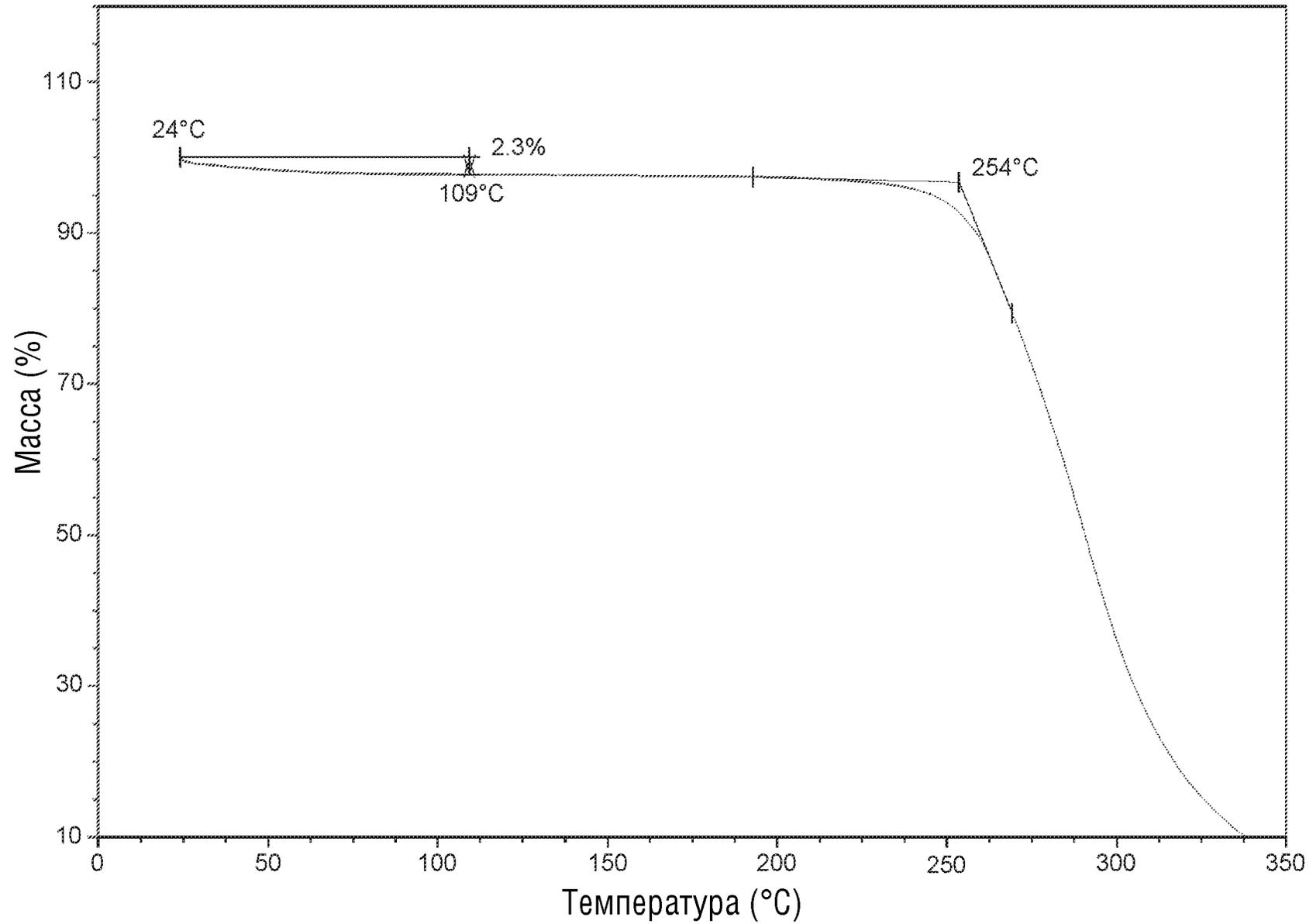


ФИГ.11

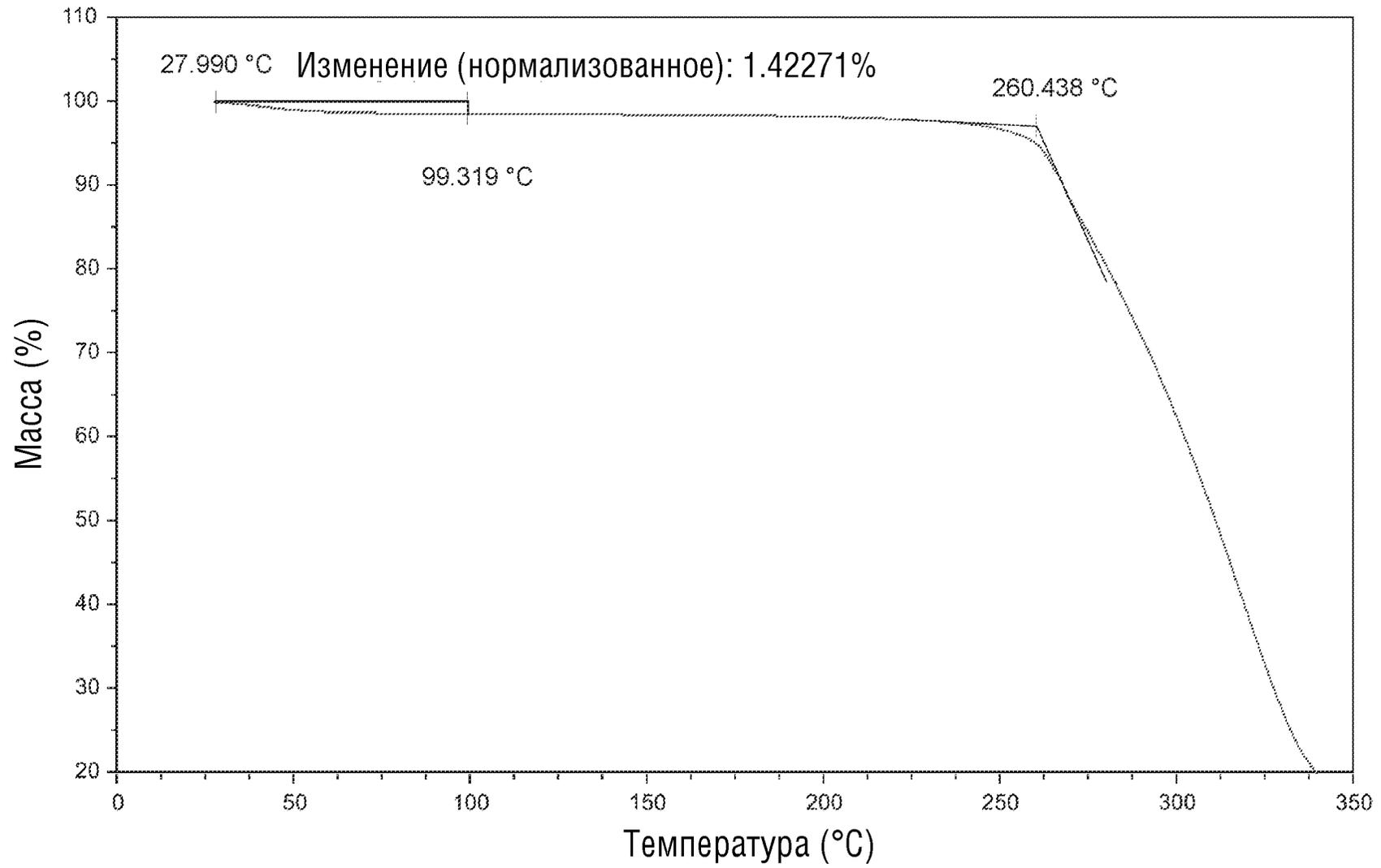


ФИГ.12А

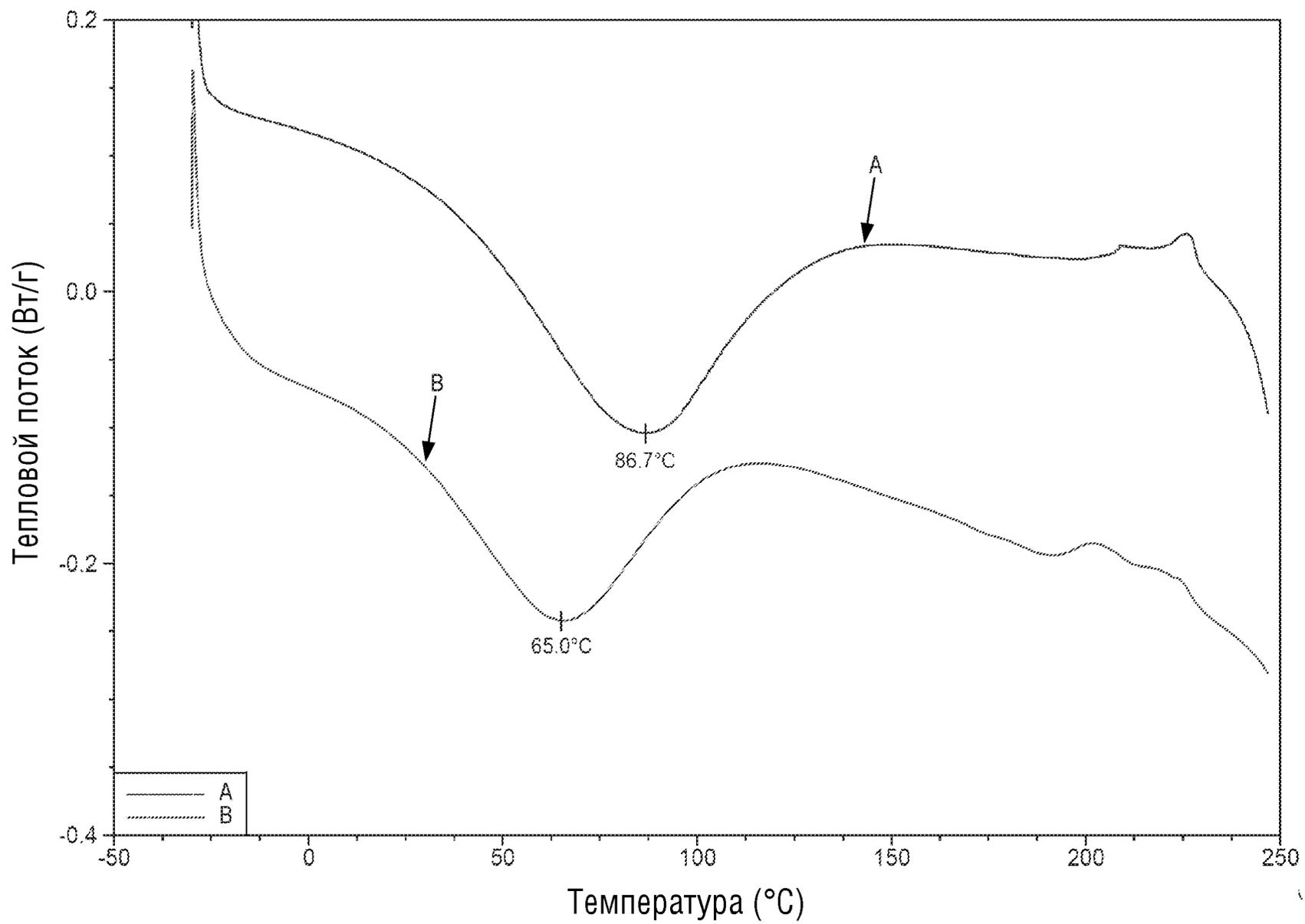
Термогравиметрический анализ



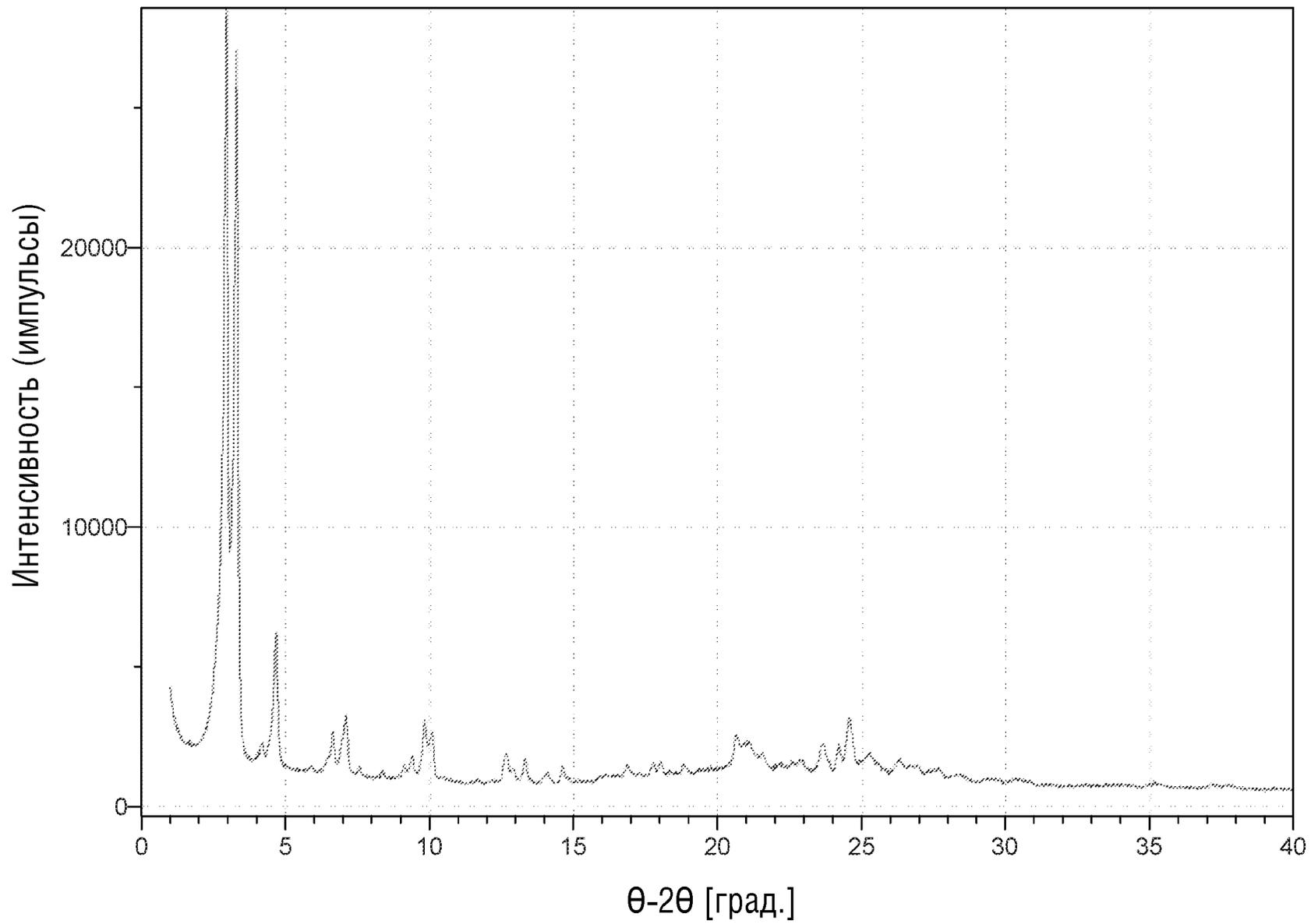
ФИГ.12В



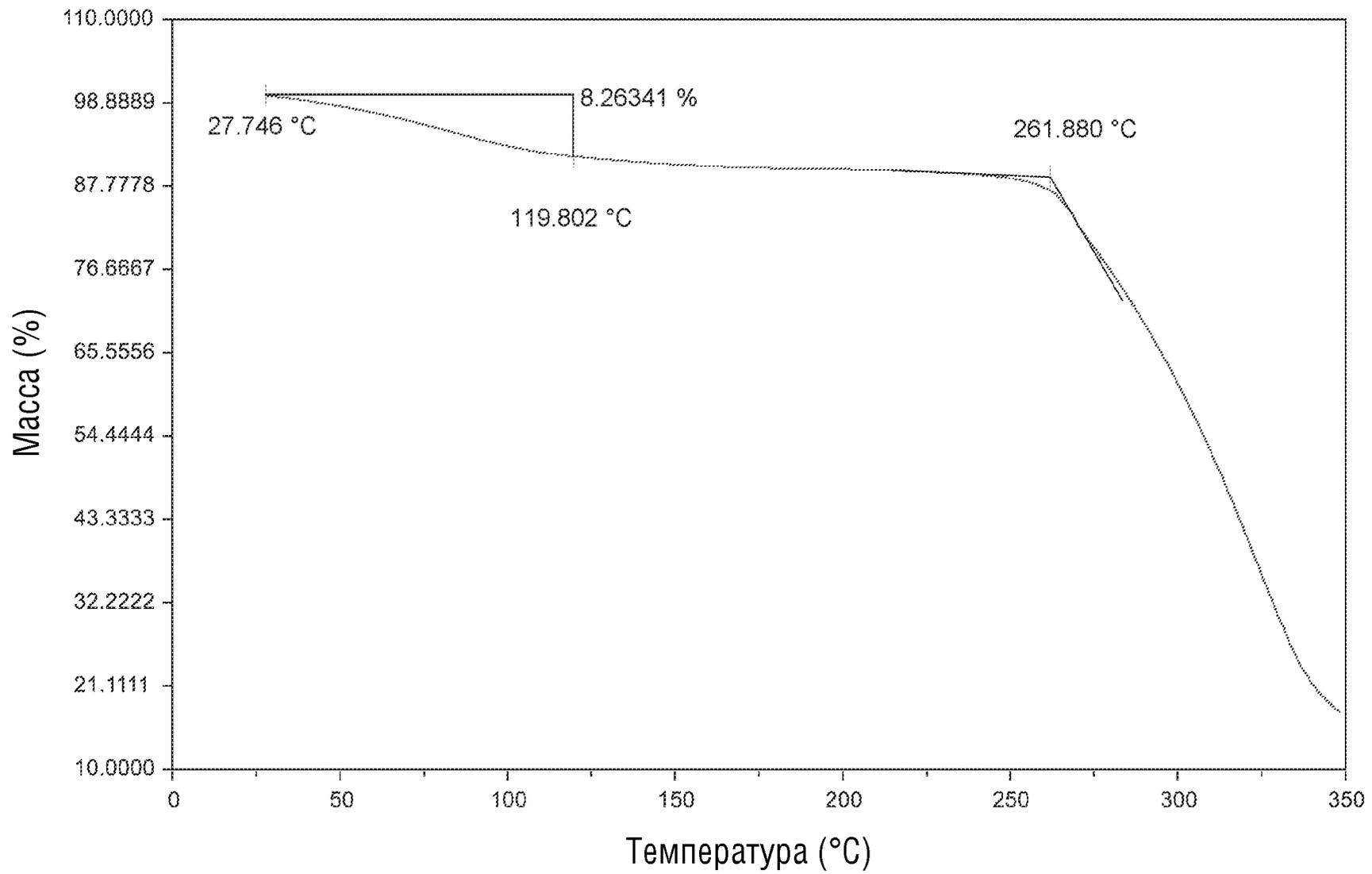
ФИГ.13



ФИГ.14

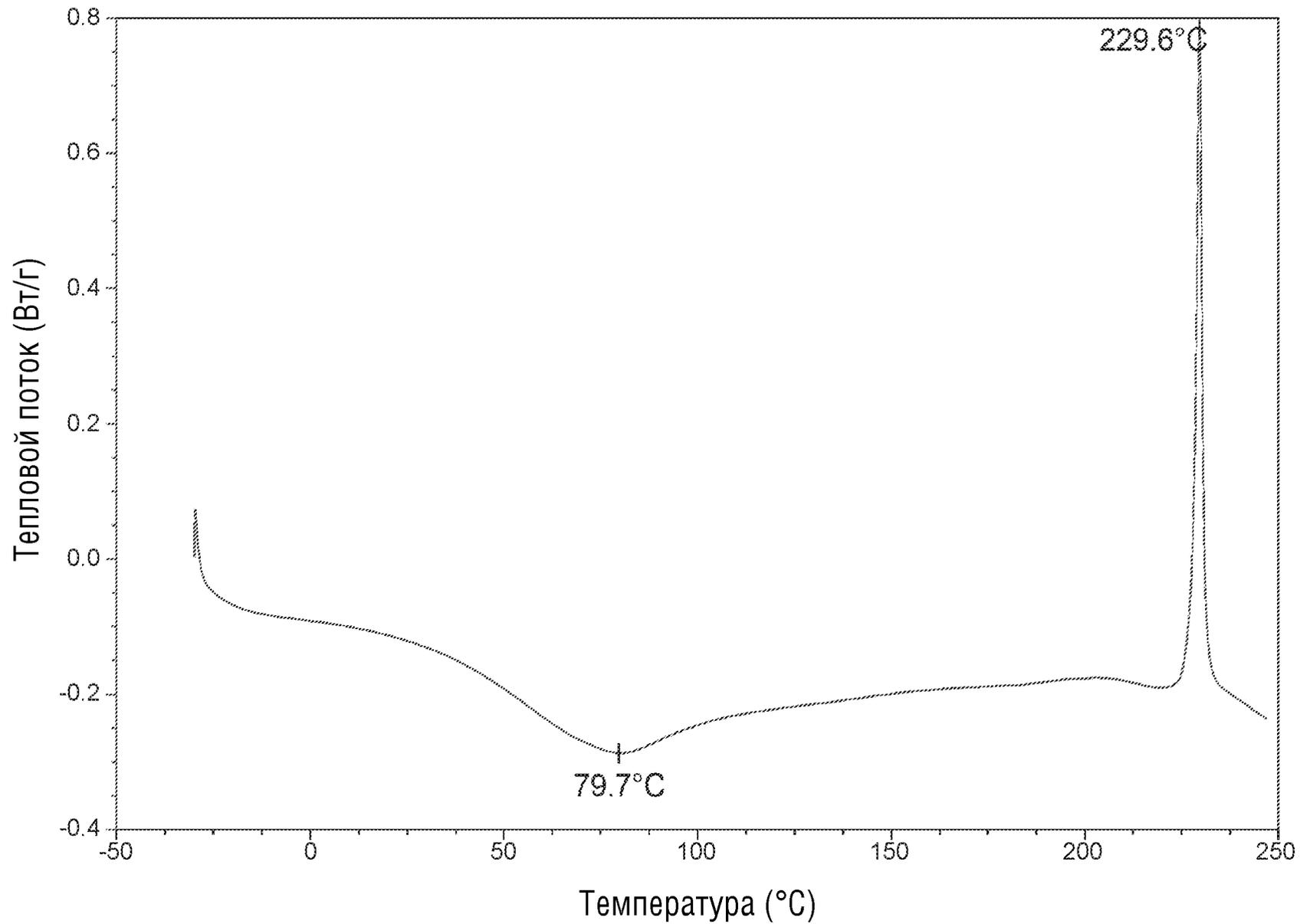


ФИГ.15



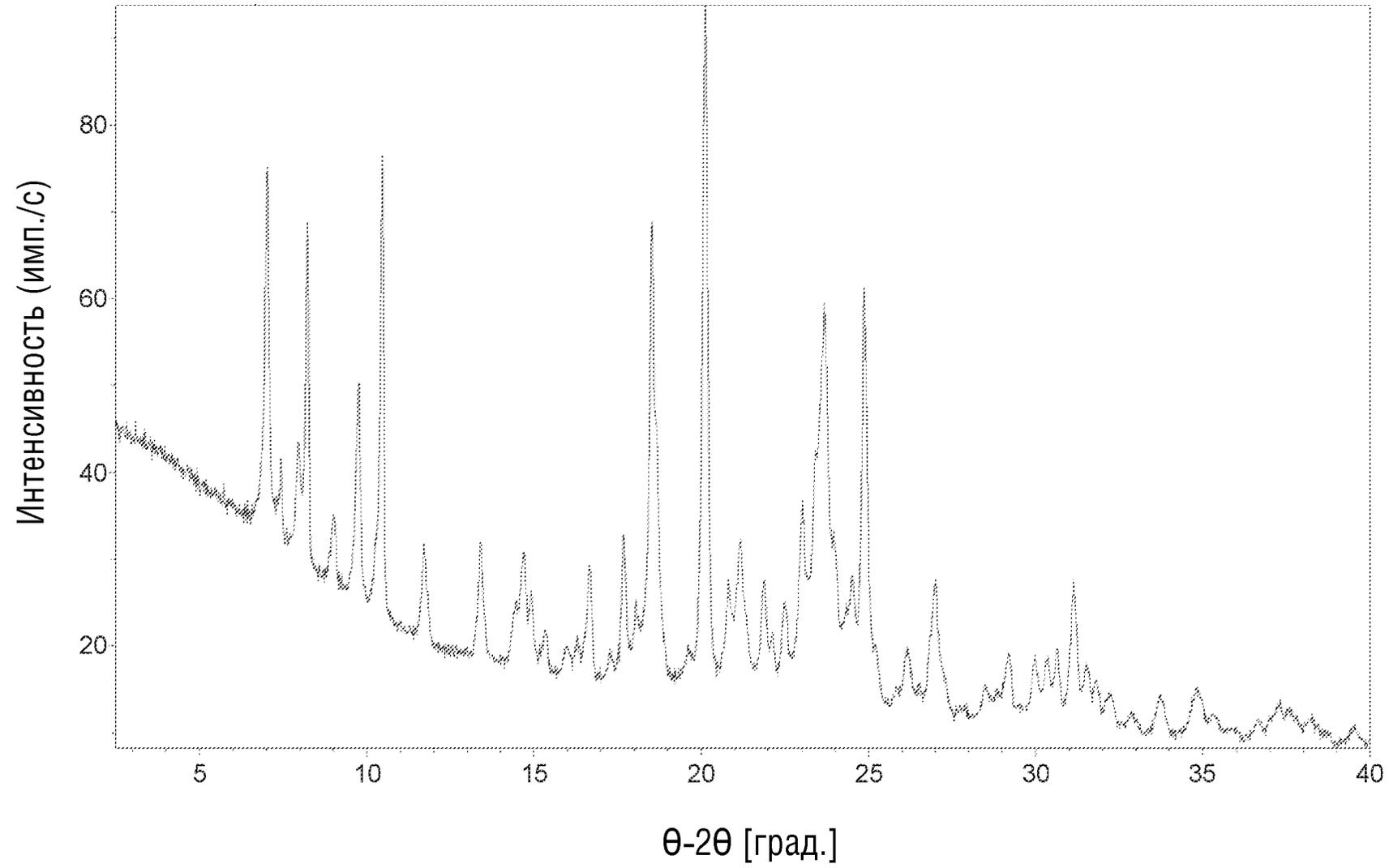
ФИГ.16

Дифференциальная сканирующая калориметрия

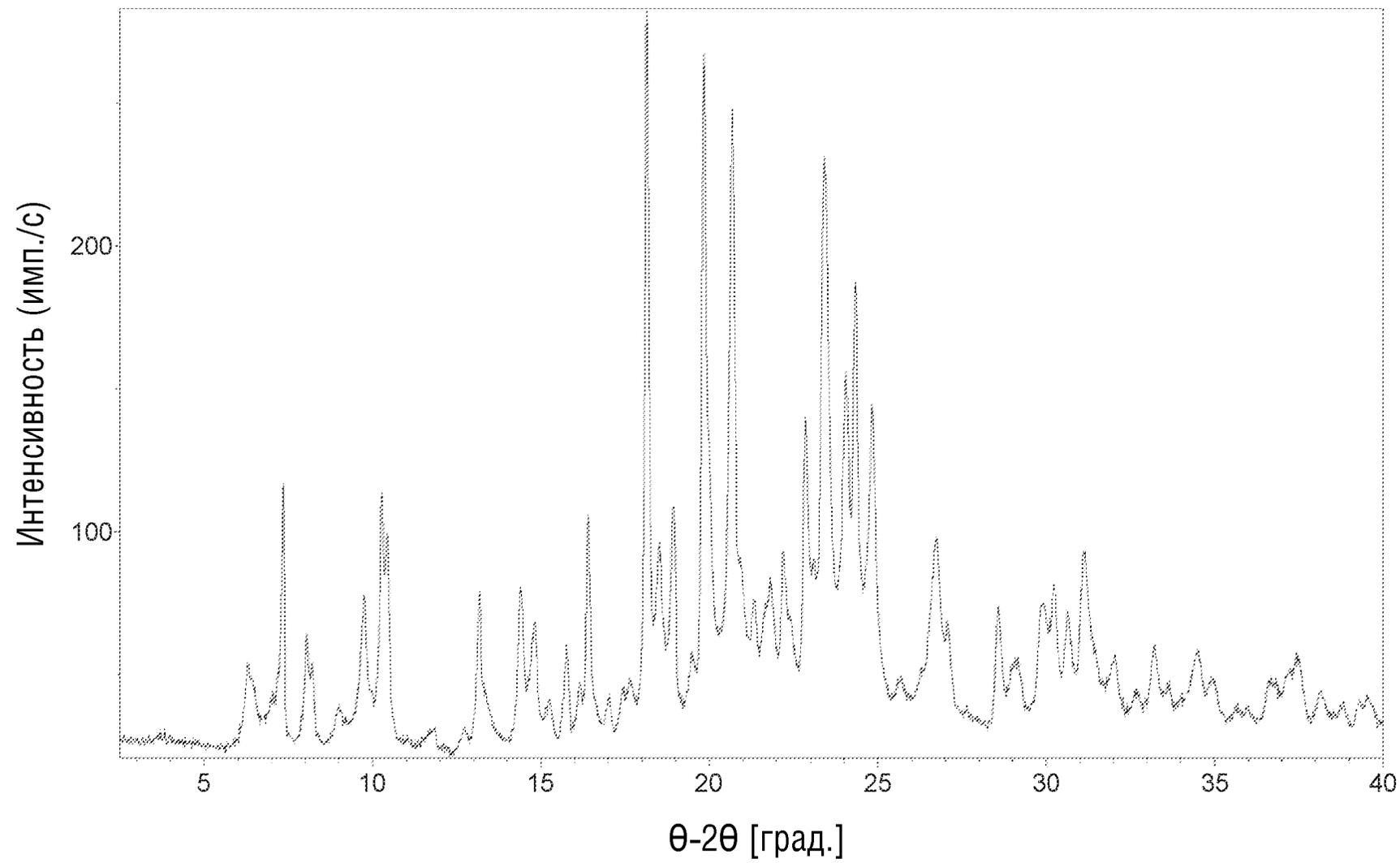


17/32

ФИГ.17

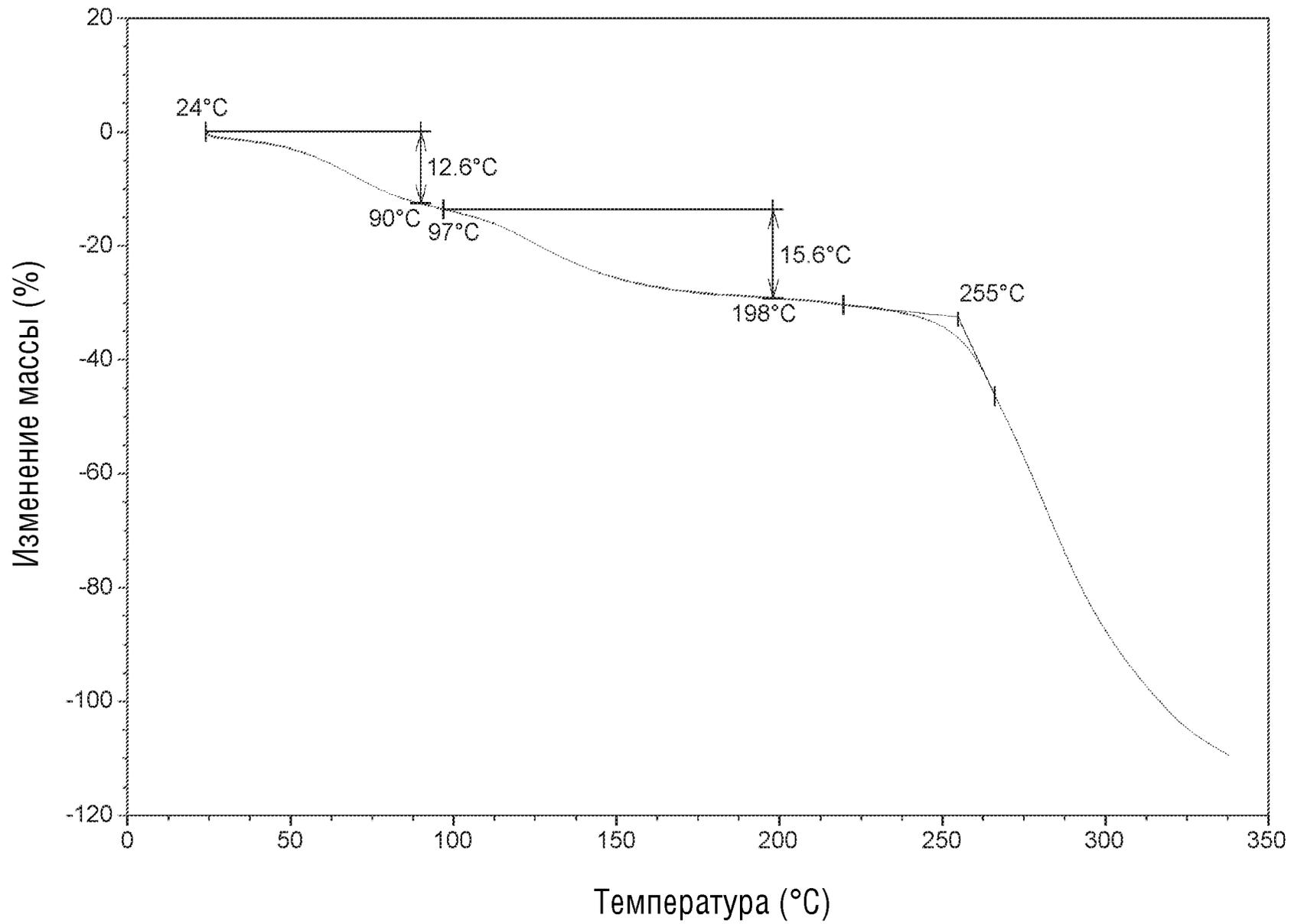


ФИГ.18



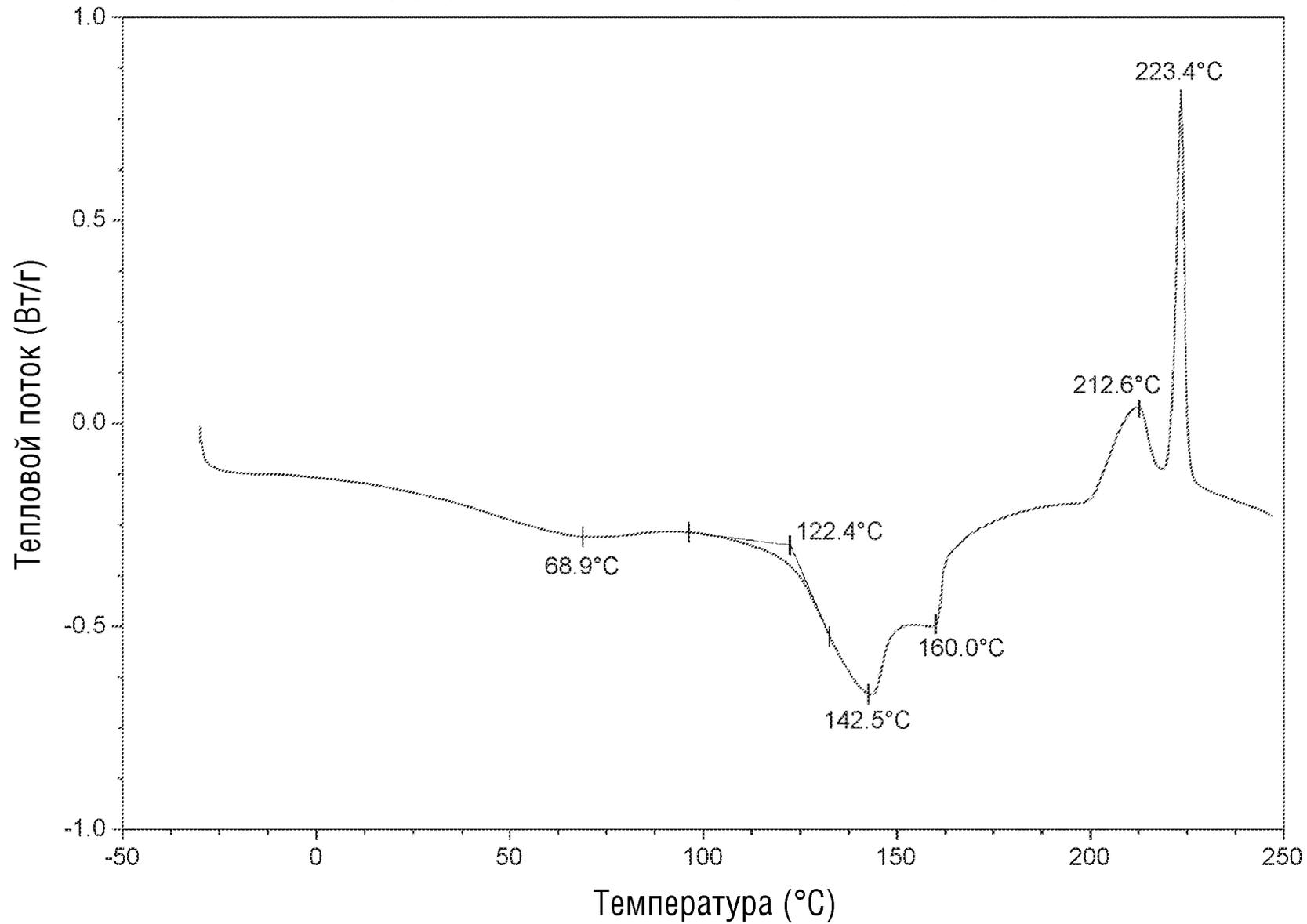
ФИГ.19

Термогравиметрический анализ

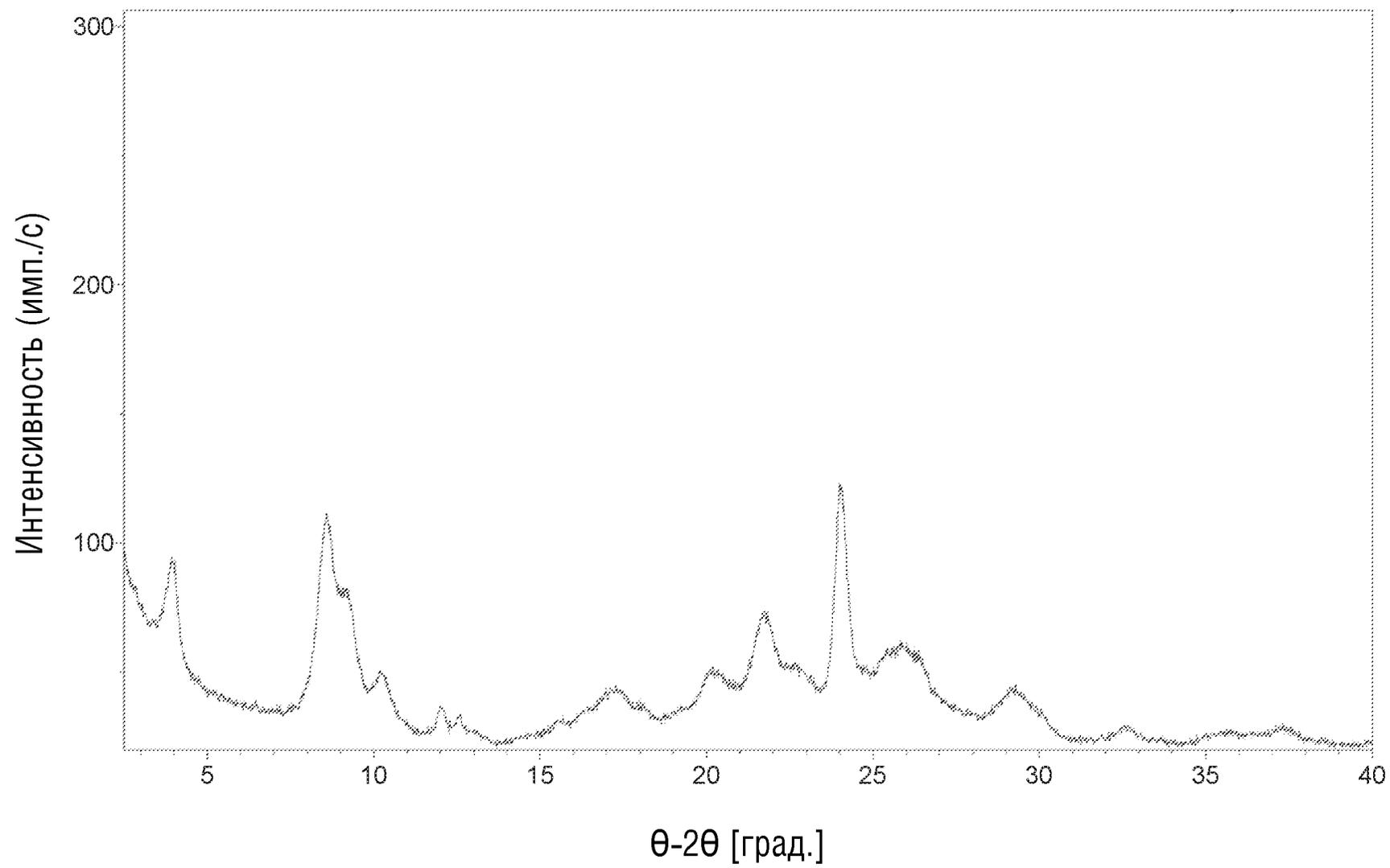


ФИГ.20

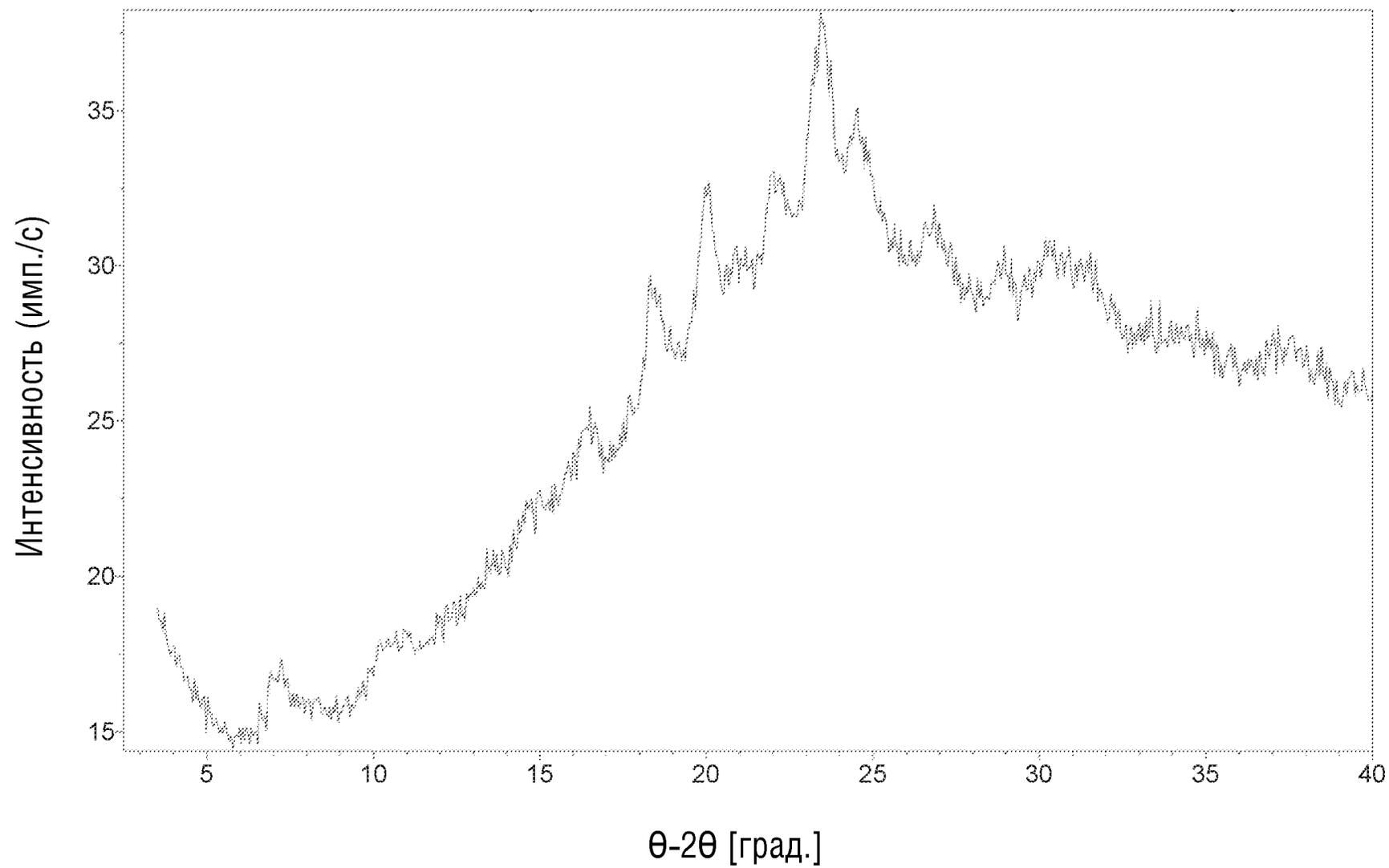
Дифференциальная сканирующая калориметрия



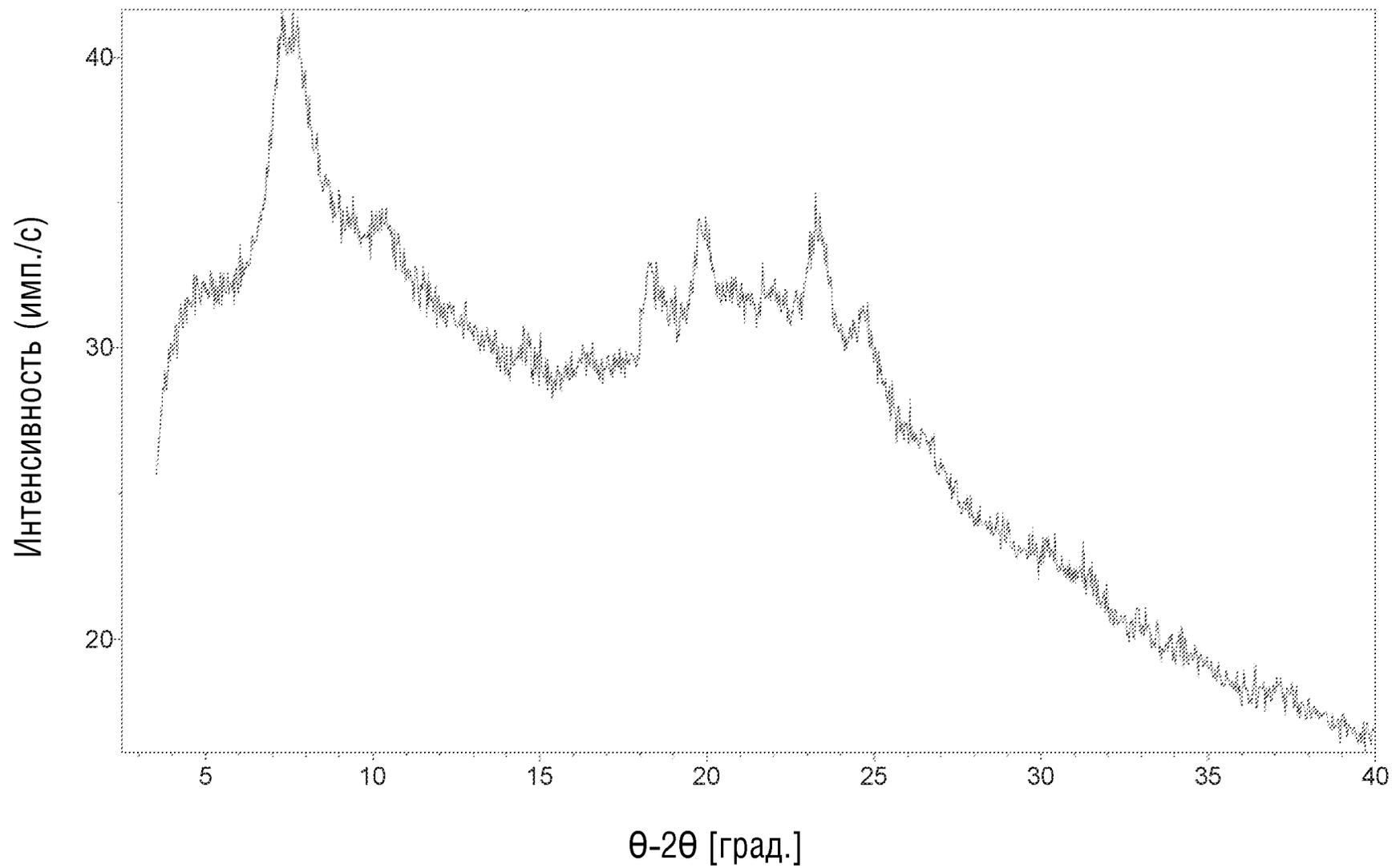
ФИГ.21



ФИГ.22

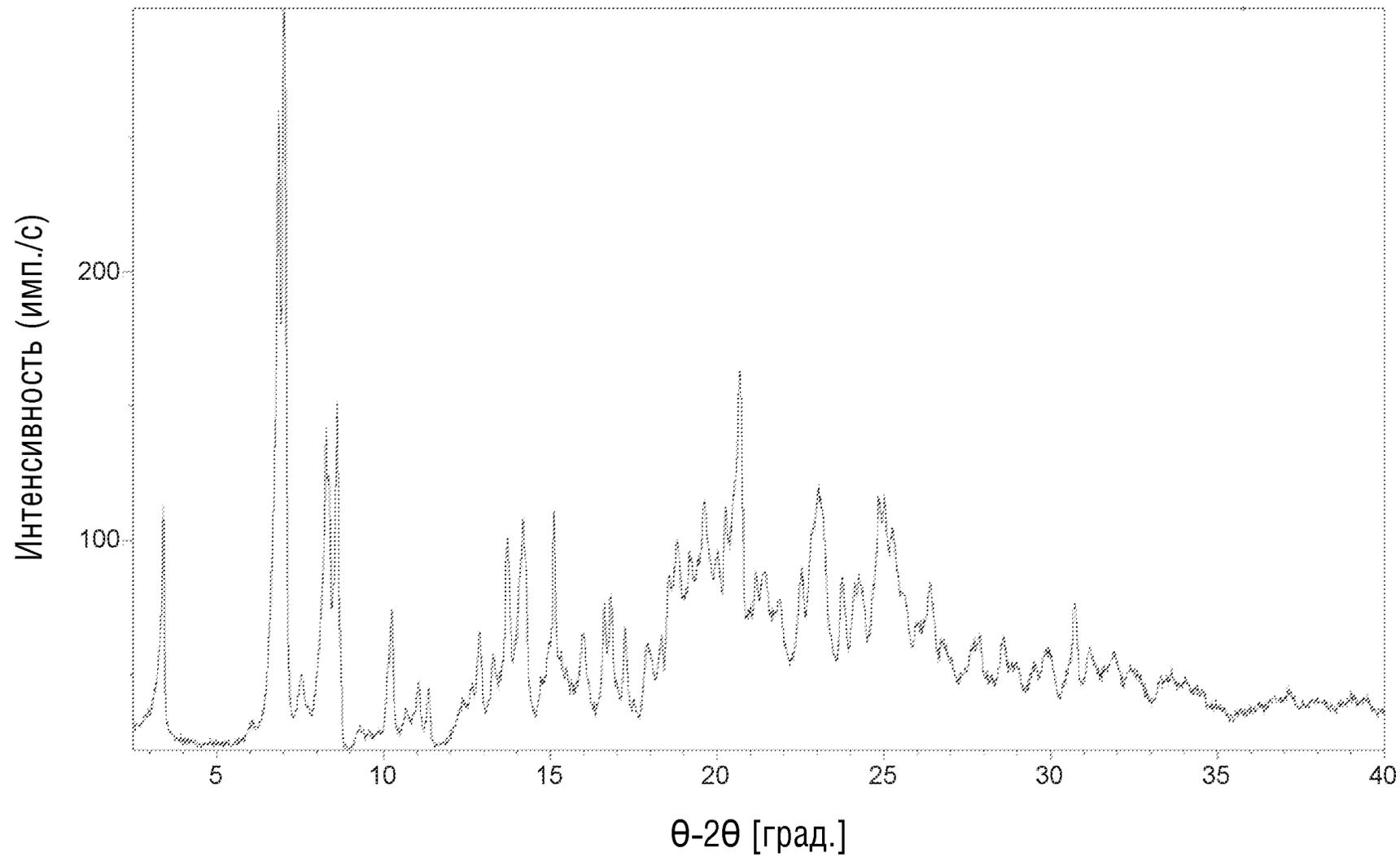


ФИГ.23



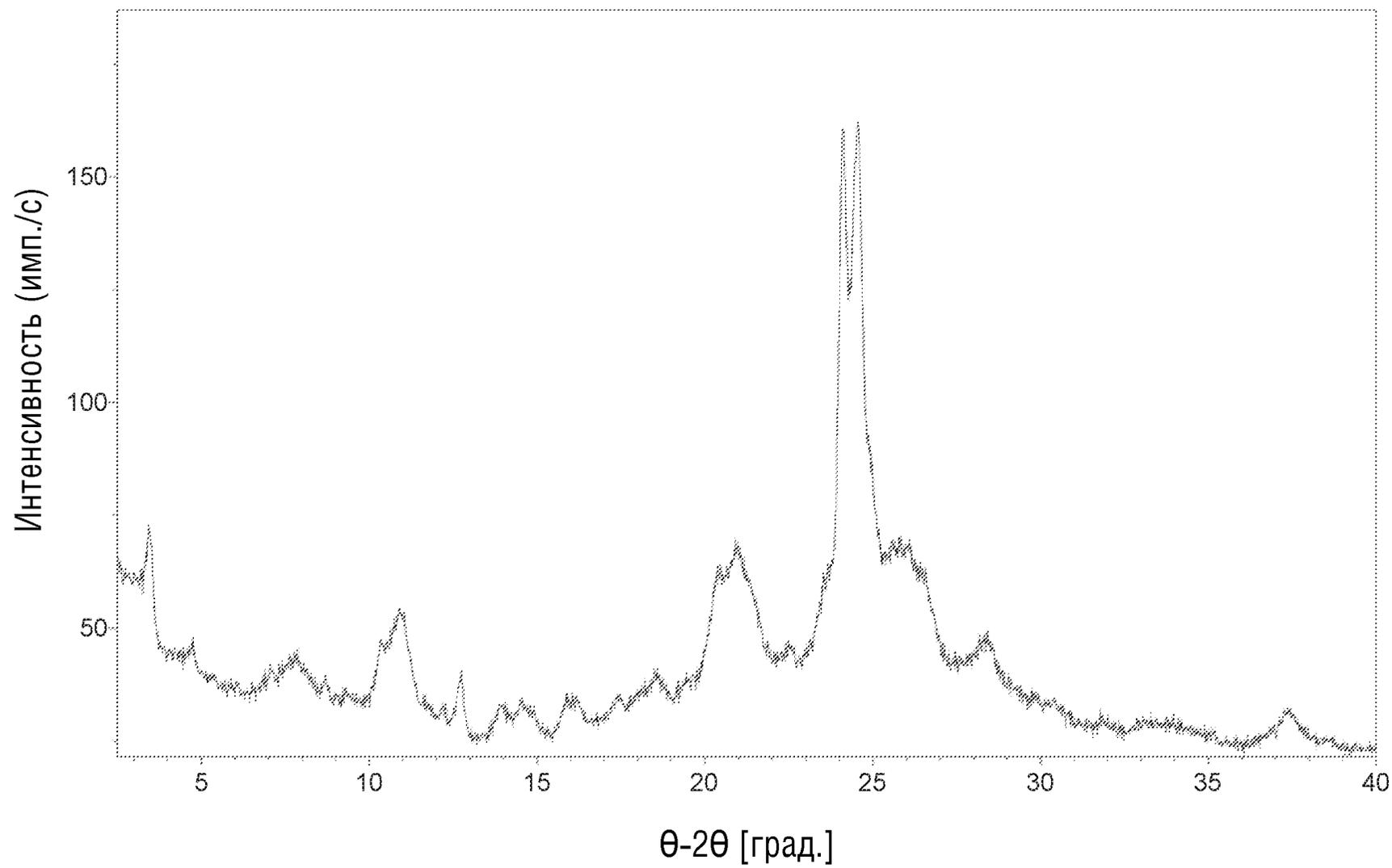
24/32

ФИГ.24



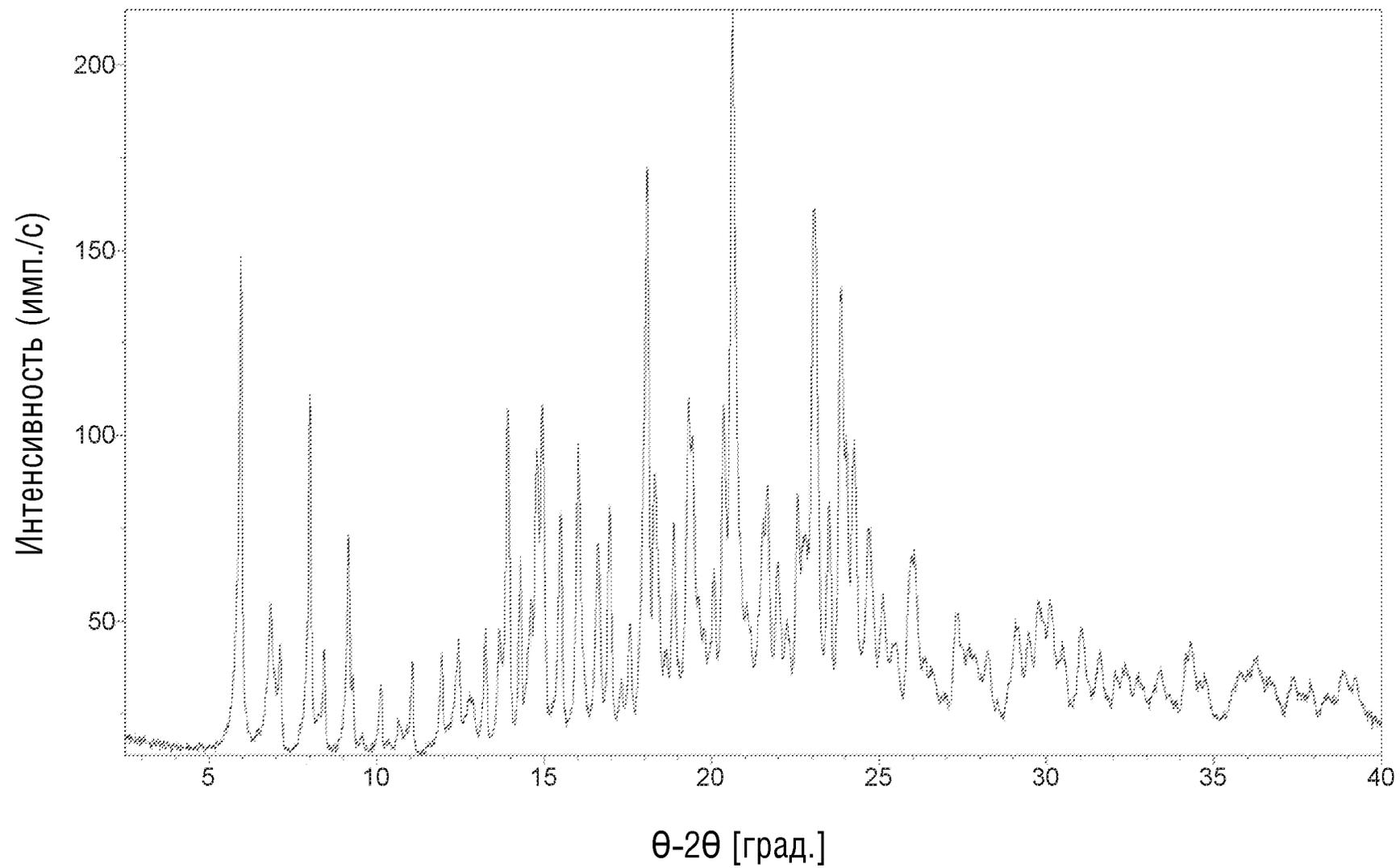
25/32

ФИГ.25



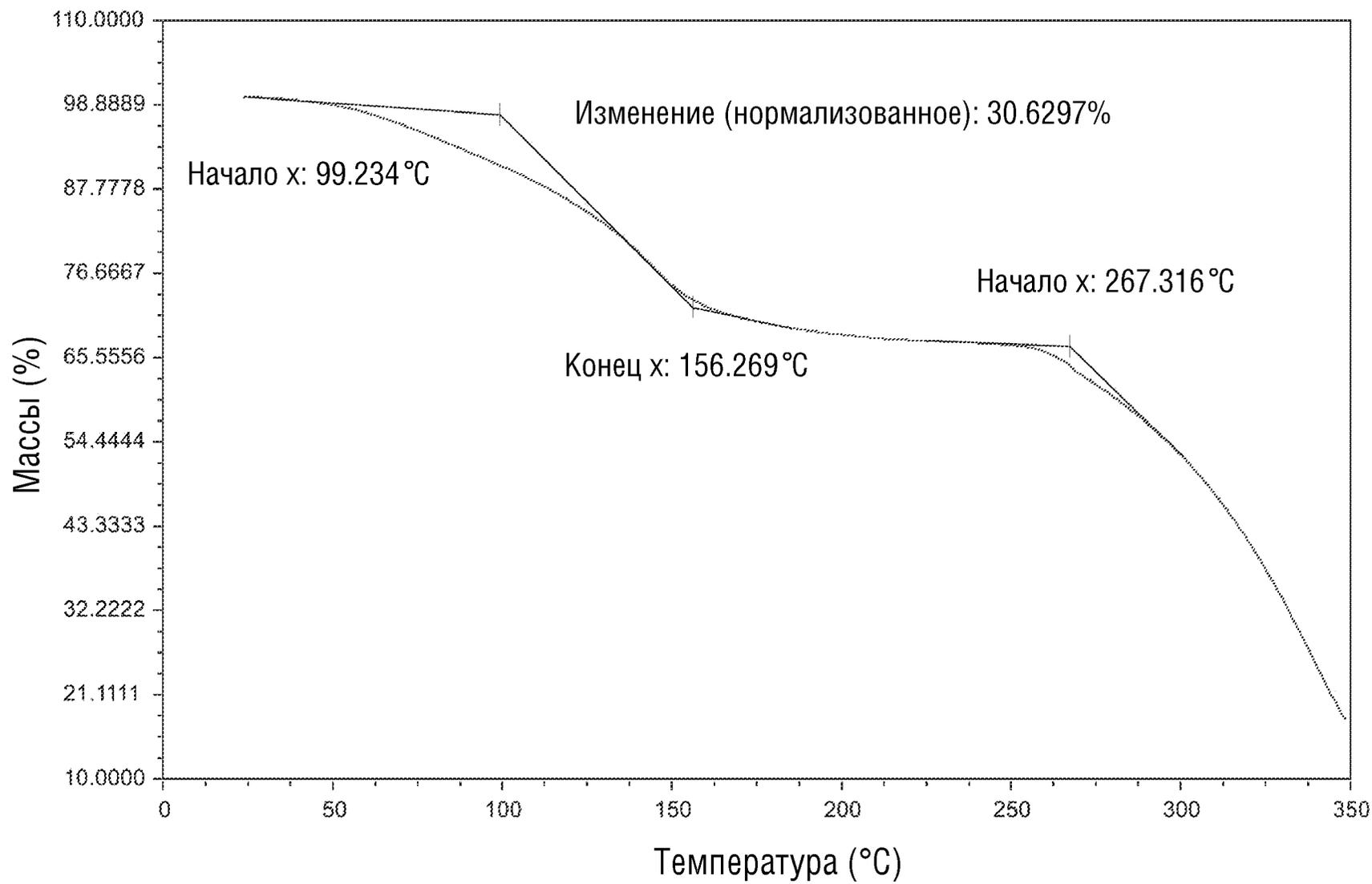
26/32

ФИГ.26



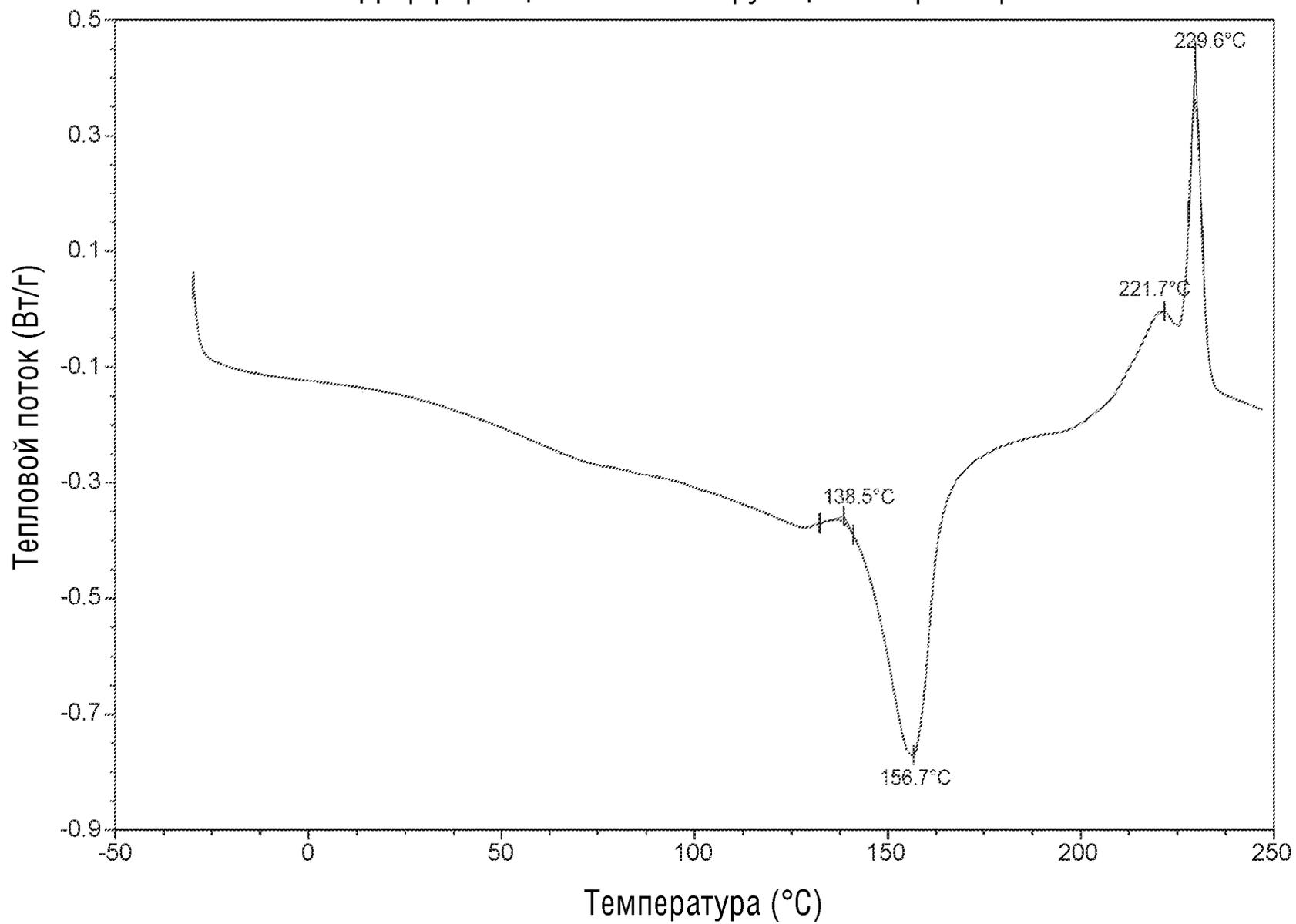
27/32

ФИГ.27



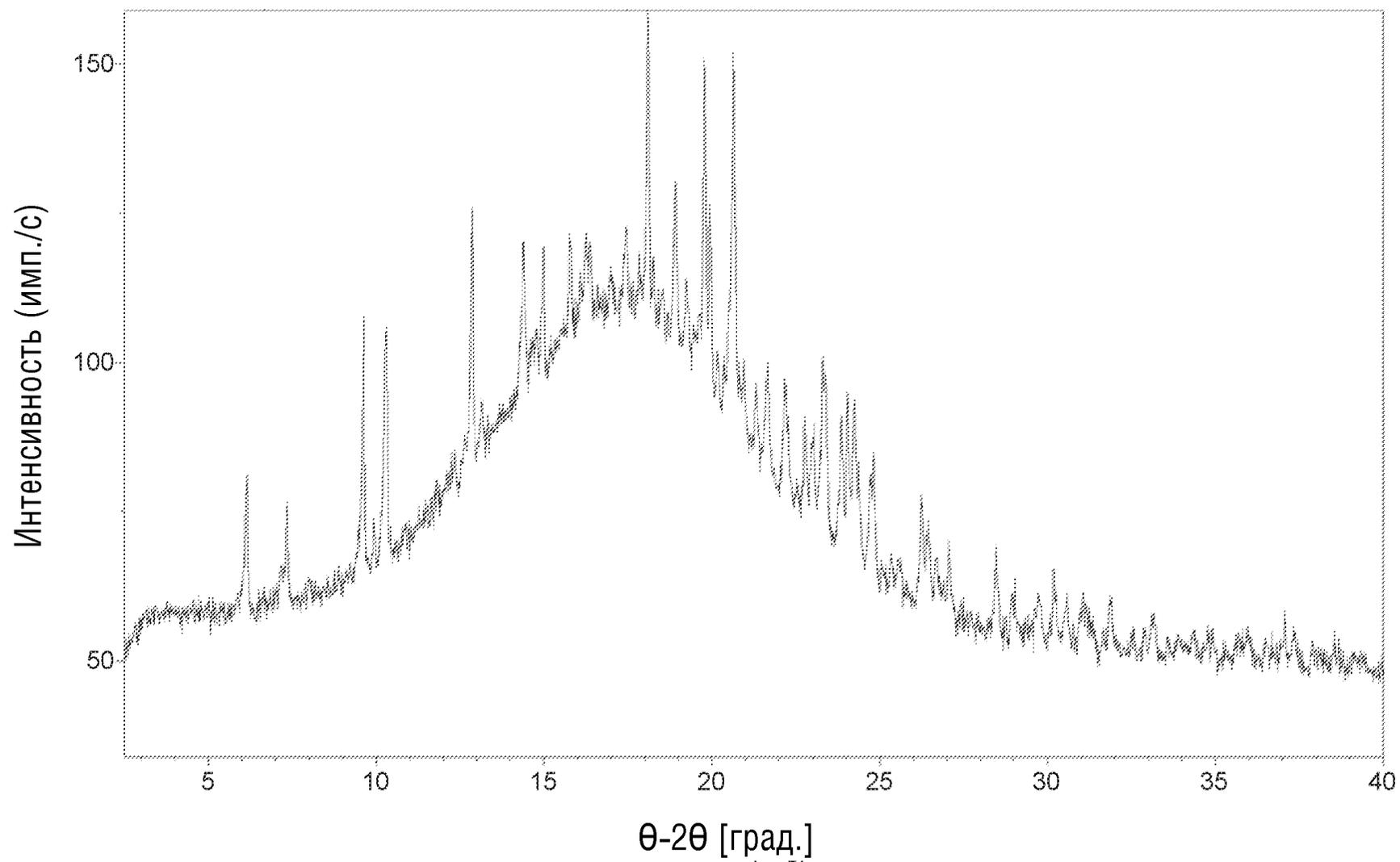
ФИГ.28

Дифференциальная сканирующая калориметрия

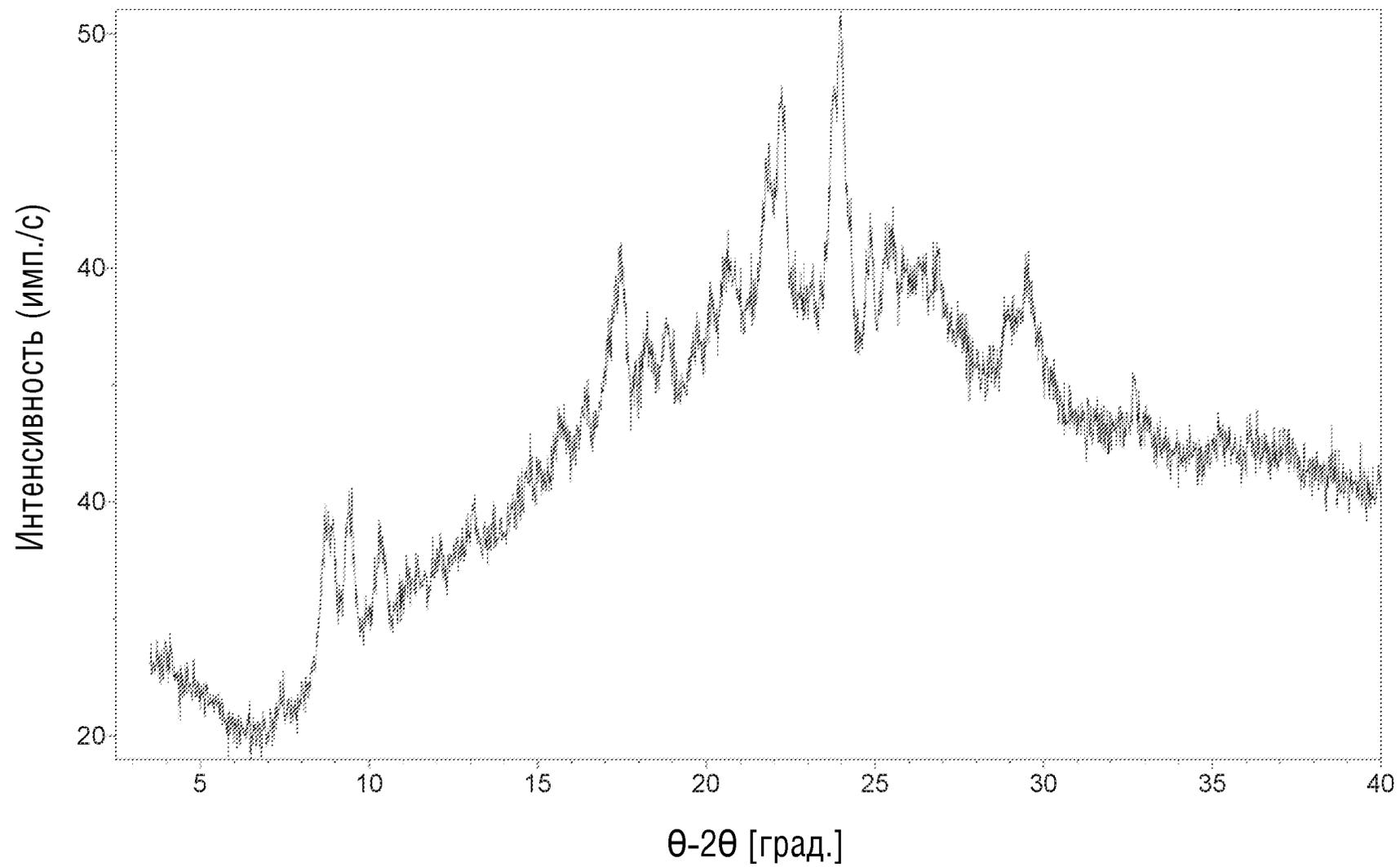


29/32

ФИГ.29

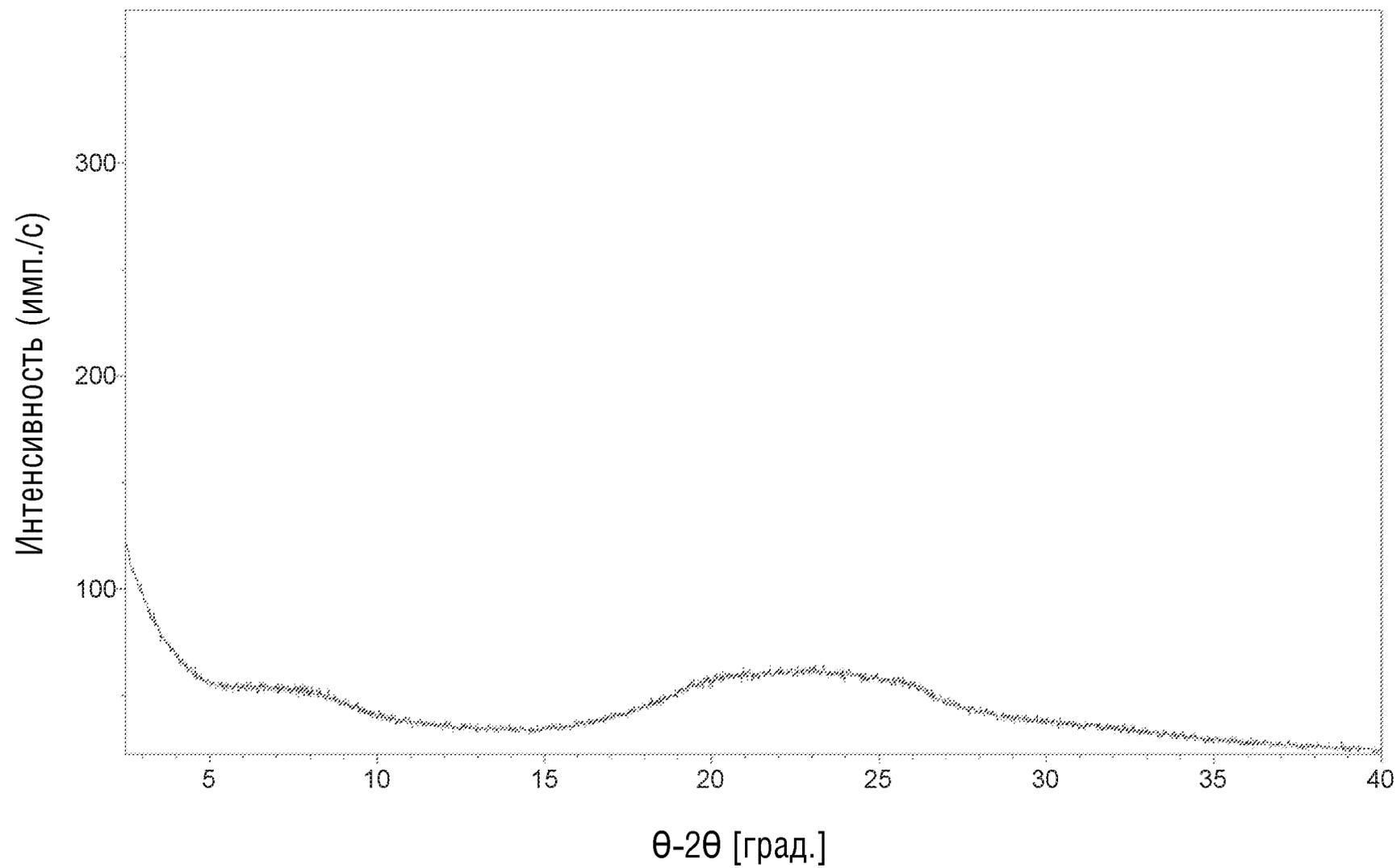


ФИГ.30



31/32

ФИГ.31



32/32

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202490248**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

A61K31/417 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

СПК:

A61K 31/417
A61P 35/00
C07B 2200/13**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

A61K31/417, A61P35/00, C07D233/88

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
D, Y	US 7795447 B2 (PFIZER INC) 2010-09-14 с.4 строка 63, с.5 строки 31-47, с.6 строки 23-25, формула пп.4,5	1-13
Y	SERRANO D.R. et al, Emerging nanonisation technologies: tailoring crystalline versus amorphous nanomaterials. CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, 2015, V.15, N.22, p.2327-2340 doi:10.2174/1568026615666150605122917 разделы "5.1. Particle size and Morphology" и "6. Future perspectives and conclusions"	1-13

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

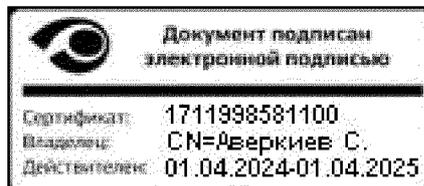
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 17 июня 2024 (17.06.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев