

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490944 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.26

(22) Дата подачи заявки
2022.12.12

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ А СЕЛПЕРКАТИНИБА,
ИНГИБИТОР RET

(31) 63/288,777; 63/422,542

(32) 2021.12.13; 2022.11.04

(33) US

(86) PCT/US2022/052499

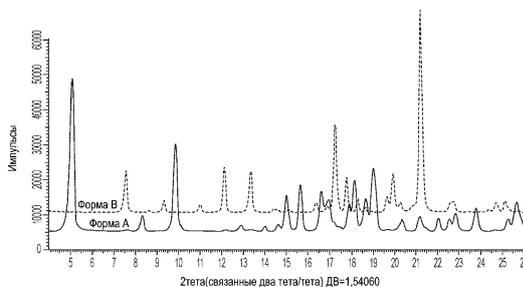
(87) WO 2023/114119 2023.06.22

(71) Заявитель:
ЛОКСО ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бхардвадж Раджни Миглани,
Мерритт Джереми Майлс, Селбо
Джон Гордон (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В данном документе предложены способы получения кристаллической формы А селперкатиниба, которая практически не содержит термодинамически более стабильной кристаллической формы В селперкатиниба. Селперкатиниб полезен при лечении и профилактике заболеваний, которые можно лечить с помощью ингибитора RET киназы, включая RET-ассоциированные заболевания и расстройства.



A1

202490944

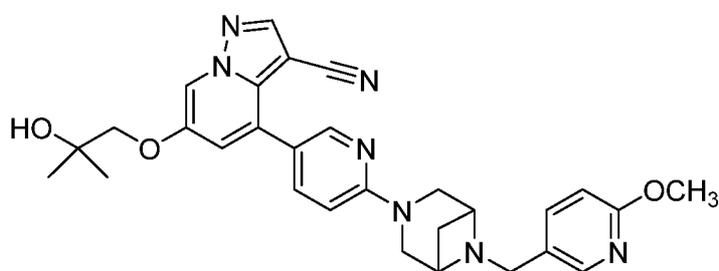
202490944

A1

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ А СЕЛПЕРКАТИНИБА. ИНГИБИТОР RET

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Селперкатиноб (LOXO-292 или RETEVMO™) представляет собой ингибитор RET, одобренный в США для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с положительным RET-слиянием, RET-мутантного медуллярного рака щитовидной железы и рака щитовидной железы с положительным RET-слиянием. Селперкатиноб, или 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеет следующую химическую структуру:



(Формула I).

[0002] Хотя известно и описано несколько кристаллических форм селперкатиноба (см., например, патент США № 10,584,124), различные кристаллические полиморфные формы при их выделении могут включать количества одной или более других кристаллических форм в виде полиморфной примеси. Например, «форма А» представляет собой кристаллическую форму, описанную в патенте США 10,584,124, которая обычно содержит по меньшей мере часть термодинамически более стабильной кристаллической «формы В». Материал формы А, описанный в патенте 10,584,124, содержал некоторое количество материала формы В. В WO 2021/211380 описаны способы селективного образования формы В селперкатиноба. В данном документе описаны способы селективного образования формы А селперкатиноба, которая содержит небольшое количество формы В или вообще не содержит ее.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В данном документе описаны способы получения селперкатиноба в его кинетически стабильной кристаллической форме «форма А». В вариантах осуществления указанных способов изобретение относится к способу превращения селперкатиноба в солюбилизированной и/или сольватированной форме в

селперкатиноб формы А. В других вариантах осуществления указанных способов изобретение относится к способу превращения селперкатиноба в виде смеси полиморфных форм в селперкатиноб формы А. В других вариантах осуществления указанный способ включает превращение смеси, содержащей селперкатиноб формы В, в форму А.

[0004] Эти кристаллические формы можно включать в составы, такие как таблетки, капсулы и суспензии, что может принести пользу пациентам. Преимуществом также является возможность предоставления селперкатиноба, выбранного в виде одной из его кристаллических форм (например, кинетически стабильной формы А), которая может быть смешана с одной или несколькими другими кристаллическими формами и/или предоставлена в виде одной кристаллической формы (т.е. в виде чистой или практически чистой кристаллической формы).

[0005] Как более подробно описано ниже, соединение формулы I (селперкатиноб) можно получить в виде полиморфных форм (форма А и форма В), и неожиданно оказалось, что некоторые процессы и способы эффективны для получения селперкатиноба в его кинетически стабильной полиморфной форме А. Как описано ниже и продемонстрировано иллюстративными рабочими примерами, процессы и способы образования и получения селперкатиноба в конкретной полиморфной форме могут включать превращение (т.е. взаимодействие, контактирование и/или обработку) соединения формулы I, представленного в виде одной или более полиморфных форм, в условиях кристаллизации, которые эффективны для образования или превращения других полиморфов (т.е. формы В) или аморфного селперкатиноба в форму А. В других аспектах процессы и способы получения формы А селперкатиноба могут включать путь синтеза, включающий взаимодействие одного или более промежуточных соединений или соединений-предшественников в условиях, которые эффективны для получения формы А селперкатиноба (т.е. пути прямого синтеза).

[0006] В некоторых вариантах осуществления данных аспектов форму А, полученную способами по данному изобретению, можно превратить в форму В селперкатиноба с использованием одного или более способов, описанных в данном документе.

[0007] Форма В характеризуется по меньшей мере одним из (а) дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пик при $21,1^\circ$ и один или более пиков при $7,5$, $10,9$, $12,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,7^\circ$ и $19,8^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, измеренных с использованием длины волны рентгеновского излучения $1,5418 \text{ \AA}$, или (б) спектра

твердофазного ^{13}C ЯМР, который включает пики, относящиеся к высокопольному резонансу адамантана ($\delta = 29,5$ м.д.) при: 28,0, 48,0, 80,4, 106,8, 130,2 и 134,9 м.д. ($\pm 0,2$ м.д., соответственно). Как правило, эти сигнатурные спектры характерны только для кристаллической формы В.

[0008] Аналогичным образом, форму А можно идентифицировать на основе пиков РПД при 4,9, 9,7 и 15,5°, $\pm 0,2^\circ 2\theta$, которые не наблюдаются для формы В, и/или (b) ЯМР-спектра, включающего пик (отнесенный к адамантану ($\delta = 29,5$ м.д.)) при 30,9 м.д., который не наблюдается для формы В.

[0009] В данном документе описан способ превращения селперкатиноба в селперкатиноб формы А. Предпочтительно, селперкатиноб содержит по меньшей мере около 92 % масс. формы А. Более предпочтительно, селперкатиноб содержит по меньшей мере от около 94 % масс. до около 98 % масс. формы А. Селперкатиноб может быть аморфной формой В (термодинамически более стабильный полиморф), сольватом селперкатиноба или смесью двух или более из них.

[0010] Также в данном документе описан способ превращения селперкатиноба в селперкатиноб формы А, включающий:

- a. растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем ДМСО, и, таким образом, получение раствора селперкатиноба в ДМСО;
- b. добавление воды к раствору селперкатиноба в ДМСО с образованием взвеси; и
- c. выделение кристаллической формы А селперкатиноба из взвеси, где форма А имеет пики РПД при около 4,9, 9,7 и 15,5° 2 θ .

[0011] Также описан способ превращения селперкатиноба в селперкатиноб формы А, включающий:

- a. растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем дихлорметан, с получением раствора;
- b. добавление гептана к раствору при условиях, эффективных для образования взвеси;
- c. выделение формы А селперкатиноба из взвеси, где форма А имеет пики РПД при около 4,9, 9,7 и 15,5° 2 θ .

[0012] Неожиданно было обнаружено, что с использованием способов, описанных в данном документе, для получения формы А селперкатиноба, но с использованием неправильного протокола промывки и сушки, получают форму А, содержащую до около 20 масс. % формы В. Таким образом, в данном документе описан способ промывки и

сушки формы А селперкатиниба, который минимизирует или предотвращает образование формы В.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0013] На **фиг. 1** представлено наложение данных РПД формы А и формы В до около 26° два тета (2Θ).

[0014] На **фиг. 2** представлена репрезентативная хроматограмма ВЭЖХ, используемая для разработки кристаллизации, с указанием интересующих примесей.

[0015] На **фиг. 3** представлены данные твердофазного ^{13}C ЯМР для формы А, формы В и наложение от около 25 до 60 м.д., сравнивающее форму А с формой В.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0016] Определения

[0017] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, общеизвестные специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Используемые в настоящем документе следующие термины имеют значения, приведенные для них ниже, если не указано иное.

[0018] В контексте данного документа термин «полиморф» относится к кристаллам одного и того же соединения, имеющим разные физические свойства вследствие порядка расположения молекул в кристаллической решетке. Различные полиморфы одного соединения (т.е., соединения Формулы I) имеют одно или более отличных друг от друга химических, физических, механических, электрических, термодинамических и/или биологических свойств. Различия в физических свойствах, проявляемых полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, сжимаемость, плотность (важны при производстве композиций и продуктов), скорость растворения (важный фактор при определении биодоступности), растворимость, температура плавления, химическая стабильность, физическая стабильность, текучесть порошка, сорбция воды, уплотнение и морфология частиц. Различия в стабильности могут быть результатом изменений химической активности (например, неравномерного окисления, так что лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда состоит из одного полиморфа, чем когда состоит из другого полиморфа), или механических изменений (например, изменения кристаллов при хранении, поскольку кинетически предпочтительный полиморф превращается в

термодинамически более стабильный полиморф), или и того, и другого (например, один полиморф более гигроскопичен, чем другой). В результате различий в растворимости/растворении, некоторые переходы влияют на активность и/или токсичность. Кроме того, при обработке могут иметь значение физические свойства кристалла; например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты, или его может быть сложно фильтровать и отмывать от примесей (т. е. форма частиц и распределение по размерам могут отличаться у одного полиморфа относительно другого). В контексте данного документа «полиморф» не включает аморфные формы соединения. В некоторых конкретных вариантах осуществления полиморф соединения формулы I (т.е. один или оба из селперкатиноба формы А и/или селперкатиноба формы В) обладает характеристиками, описанными в данном документе.

[0019] В контексте данного документа термин «аморфный» относится к форме соединения, у которого отсутствует кристаллический порядок. Например, «аморфный» означает соединение (например, твердую форму соединения) без регулярно повторяющегося расположения молекул или внешних лицевых плоскостей и обычно характеризуется отсутствием резких дифракционных пиков в его рентгеновской порошковой дифрактограмме.

[0020] Термин «безводный», используемый в данном документе, относится к кристаллической форме соединения Формулы (I), которая не содержит стехиометрических количеств воды, связанной с кристаллической решеткой. Как правило, безводная Форма А и безводная Форма В содержат 1 % мас. или менее воды. Например, 0,5% или менее, 0,25% или менее, или 0,1% масс. воды или менее.

[0021] Термин «сольват», используемый в данном документе, относится к кристаллической форме соединения Формулы (I), в которой кристаллическая решетка содержит один или более растворителей.

[0022] Термины «гидрат» или «гидратированная полиморфная форма» относятся к кристаллической форме соединения Формулы (I), такой как полиморфная форма соединения, кристаллическая решетка которой содержит воду. Если не указано иное, термин «гидрат» в контексте данного документа относится к «стехиометрическому гидрату». Стехиометрический гидрат содержит молекулы воды как неотъемлемую часть кристаллической решетки. По сравнению с этим, нестехиометрический гидрат содержит воду, но изменения в содержании воды не вызывают значительных изменений кристаллической структуры. При сушке нестехиометрических гидратов,

значительная часть воды может быть удалена без существенного нарушения пространственной структуры кристалла, и кристаллы могут впоследствии регидратироваться с образованием исходной нестехиометрической гидратированной кристаллической формы. В отличие от стехиометрических гидратов, дегидратация и регидратация нестехиометрических гидратов не сопровождается фазовым переходом, и потому все гидратационные состояния нестехиометрического гидрата представляют собой одну и ту же кристаллическую форму.

[0023] «Чистота» при использовании в отношении композиции, содержащей полиморф соединения Формулы (I), относится к процентному содержанию одной конкретной полиморфной формы относительно другой полиморфной формы или аморфной формы соединения Формулы (I) в упоминаемой композиции. Например, композиция, содержащая полиморфную форму А, имеющую чистоту 90 %, будет содержать 90 массовых частей формы А и 10 массовых частей других полиморфных и/или аморфных форм соединения формулы (I).

[0024] Как используется в данном документе, соединение или композиция «по существу не содержат» одного или более других компонентов, если соединение или композиция не содержит значительного количества таких других компонентов. Например, композиция может содержать менее 5 %, 4 %, 3 %, 2 % или 1 % по массе других компонентов. Такие компоненты могут включать исходные вещества, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут возникнуть при получении и/или выделении соединений и композиций, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предложенная в данном документе полиморфная форма по существу не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах реализации конкретный полиморф соединения Формулы (I) «по существу не содержит» других полиморфов, если конкретный полиморф составляет по меньшей мере около 95 % по массе от присутствующего соединения Формулы (I). В некоторых вариантах реализации конкретный полиморф соединения Формулы (I) «по существу не содержит» других полиморфов, если конкретный полиморф составляет по меньшей мере около 97 %, около 98 %, около 99 % или около 99,5 % по массе от присутствующего соединения Формулы (I). В некоторых вариантах реализации конкретный полиморф соединения Формулы (I) «по существу не содержит» воды, если количество воды составляет не более около 2 %, около 1 % или около 0,5 % по массе от полиморфа.

[0025] Используемый в данном документе, термин «по существу чистый», когда применяется в отношении полиморфной формы соединения Формулы (I), обозначает образец полиморфной формы соединения, имеющий чистоту более 90 %, включая более 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % и 99 %, а также включая равное около 100 % соединения от массы соединения. Оставшийся материал содержит другую форму(формы) соединения, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, образующиеся при его получении. Например, полиморфная форма соединения Формулы (I) может считаться по существу чистой в том смысле, что она имеет чистоту более 90 % полиморфной формы соединения Формулы (I), измеренную с помощью способов, которые на данный момент известны и общеприняты в данной области техники, при этом оставшиеся менее 10 % материала содержат другую форму (формы) соединения Формулы (I), и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси. Наличие реакционных примесей и/или технологических примесей может быть определено аналитическими методами, известными в данной области техники, такими как, например, хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия или инфракрасная спектроскопия.

[0026] Для обеспечения более краткого описания некоторые количественные выражения в настоящем документе указаны в виде диапазона от примерно величины X до примерно величины Y. Следует понимать, что при указании диапазона этот диапазон не ограничивается указанными верхним и нижним пределами, а включает в себя полный диапазон от примерно величины X до примерно величины Y или любой входящий в него диапазон.

[0027] «Комнатная температура» или «КТ» относится к температуре окружающей среды типичной лаборатории, которая, как правило, составляет около 20-25 °С.

[0028] Используемый в настоящем документе термин «эксципиент» относится к любому веществу, необходимому для составления композиции в требуемой форме. Например, приемлемые эксципиенты включают в себя, без ограничений, разбавители или наполнители, связующие вещества, или гранулирующие агенты, или адгезивы, разрыхлители, смазывающие вещества, антиадгезивы, скользящие вещества, диспергирующие или смачивающие агенты, замедлители или ускорители растворения, адсорбенты, буферы, хелатирующие агенты, консерванты, красители, вкусоароматические добавки и подсластители.

[0029] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает любые растворители, соразтворители,

комплексообразователи, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и замедлители всасывания и т.п., которые не являются биологически или иначе нежелательными. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда какие-либо обычные среды или агенты несовместимы с активным ингредиентом, предусматривается их применение в терапевтических составах. Составы могут также включать дополнительные активные ингредиенты. Дополнительно могут быть включены различные эксципиенты, такие как обычно применяемые в данной области. Эти и другие подобные соединения описаны в литературе, например в Merck Index, Merck & Company, г. Рауэй, штат Нью-Джерси. Соображения относительно включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies.

[0030] Используемые в настоящем документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста четко не следует иное.

[0031] При использовании в данном документе, диапазоны и количественные значения могут быть выражены как «примерно» конкретное значение или диапазон. «Примерно» также включает точное количество. Таким образом, «примерно 5 грамм» означает «примерно 5 грамм» и также «5 грамм». Также следует понимать, что представленные в настоящем документе диапазоны включают в себя целые числа в пределах диапазонов и их дробные значения. Например, диапазон от 5 грамм до 20 грамм включает целочисленные значения, такие как 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 грамм, и входящие в диапазон дробные значения, включая без ограничения 5,25, 6,5, 8,75 и 11,95 грамм. Термин «около», предшествующий значениям ДСК, ТГА или ТГ, которые указываются в градусах Цельсия, означает допустимую изменчивость $\pm 5^{\circ}\text{C}$.

[0032] Используемый в настоящем документе термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или условие осуществляется или не осуществляется и что описание включает в себя случаи, когда указанное событие или условие осуществляется, и случаи, когда оно не осуществляется. Например, реакционная смесь, которая «необязательно включает в себя катализатор» означает, что реакционная смесь содержит катализатор или она не содержит катализатора.

[0033] Используемый в данном документе термин «разбавленный», когда он используется в отношении раствора кислоты, относится к раствору, имеющему концентрацию кислоты менее около 0,1 Н.

[0034] Термины «водород» и «Н» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[0035] Соль может образовываться из соединения любым способом, известным специалисту в данной области техники. Соответственно, формулировка «с образованием соединения или его соли» включает варианты реализации, в которых образуется соединение, а затем из соединения образуется соль способом, известным специалисту в данной области техники.

[0036] В данном документе пациент представляет собой пациента, у которого было определено слияние RET или мутация RET. Таким образом, термин «определение слияния RET или мутации RET» означает определение наличия слияния RET или мутации RET. Способы определения наличия слияния RET или мутации RET известны специалистам в данной области техники, *например*, см. Wang, Yucong *et al.*, *Medicine* 2019; 98(3): e14120. В вариантах осуществления термин «пациент» относится к человеку.

[0037] «Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество» представляет собой среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активных средств млекопитающим, например, людям.

[0038] Термины «лечение», «лечить», «лечащий» и т. п. включают в себя замедление, остановку или изменение направления прогрессирования расстройства. Данные термины также включают в себя облегчение, улучшение, ослабление, устранение или снижение одного или более симптомов расстройства или состояния, даже если расстройство или состояние фактически не устранено и даже если прогрессирование расстройства или состояния само по себе не замедлено, не остановлено или не изменено его направление.

[0039] «Эффективное количество» означает количество кристаллической формы селперкатиноба, которое вызывает биологический или медицинский ответ или целевой терапевтический эффект у пациента лечащим врачом. В одном примере кристаллическая форма селперкатиноба ингибирует естественную передачу сигналов RET в ферментативном анализе RET *in vitro* или *ex vivo*. В другом примере кристаллическая форма селперкатиноба ингибирует естественную передачу сигналов

RET в цельной крови мышей, полученной от животных, получавших различные дозы соединения.

[0040] Эффективное количество может быть без труда установлено лечащим врачом-диагностом как специалистом в данной области техники, с использованием известных технологий и посредством наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для пациентов лечащий врач-диагност учитывает множество факторов, включая, без ограничений: вид пациента; размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное заболевание или расстройство; степень или поражения или тяжесть заболевания или расстройства; ответ отдельного пациента; конкретное введенное соединение; режим введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующего лекарственного средства; и другие соответствующие обстоятельства.

[0041] Селперкатиноб, либо в виде формы В, либо формы А, либо их смесей, предпочтительно получают в виде фармацевтических композиций, вводимых любым путем, который делает соединение биодоступным, включая пероральный, внутривенный и трансдермальный пути введения. Наиболее предпочтительно такие композиции предназначены для перорального введения. Указанные фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области. (См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

[0042] В контексте данного документа термин «гранулированная композиция» относится к композиции в гранулированной форме, которая в процессе производства лекарственных средств является композицией-предшественником фармацевтической композиции.

[0043] Используемый в данном документе термин «производственная тара» относится к таре, которая используется при производстве фармацевтического средства, но не в лаборатории медицинской химии. Примеры производственной тары включают, но не ограничиваются ими, бункерный коллектор, поддон, поддон для сушки, поддон для гранулятора, лоток для сушки, ковш для гранулятора и чашу для смешивания.

[0044] Следует понимать, что определенные признаки описания, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки описания, которые для краткости описаны в контексте одного варианта

осуществления, также могут быть предложены отдельно или в любой приемлемой подкомбинации.

[0045] Все комбинации вариантов осуществления, относящиеся к аспектам, описанным в настоящем документе, конкретно охвачены настоящим описанием, как если бы каждая комбинация была по отдельности явно описана, в той степени, в которой такие комбинации охватывают возможные аспекты. Кроме того, все подкомбинации вариантов осуществления, содержащихся в указанных аспектах, описанных в данном документе, а также все подкомбинации вариантов осуществления, содержащихся во всех других аспектах, описанных в данном документе, также конкретно охвачены данным изобретением, как если бы каждая подкомбинация всех вариантов осуществления была явно изложена в данном документе.

Способы получения кристаллических форм селперкатиноба

[0046] Некоторые неограничивающие способы по настоящему изобретению описаны ниже. В некоторых аспектах настоящего описания предложены способы и процессы, эффективные для превращения формы А в форму В. Тем не менее, в других аспектах настоящего описания предложены способы и процессы, эффективные для получения формы А и/или превращения других форм селперкатиноба (например, формы В) в форму А.

[0047] Форма А имеет уникальные пики РПД при около 4,9, 9,7 и 15,5° 2θ, а форма В имеет уникальные пики РПД при около 7,5, 10,9 и 12,0° 2θ. Значения 2θ и/или пиковые интенсивности других пиков также различаются между двумя формами, как можно увидеть в Таблице 1 ниже. Для ясности, все пики РПД, раскрытые в данном документе, составляют ± 0,2° 2θ, если явно не указано иное.

[0048] Таблица 1

ФОРМА А	
Пик положение	Отн. интенсивность
18,8	24,3 %
20,2	4,0 %
21,0	5,7 %
21,9	6,4 %

ФОРМА В	
Пик положение	Отн. интенсивность
18,6	1,8 %
19,6	13,5 %
19,8	18,8 %
20,1	6,4 %

ФОРМА А	
Пик положение	Отн. интенсивность
22,6	8,1 %
23,6	9,1 %
25,1	7,7 %
25,5	14,4 %
26,0	8,9 %
26,4	6,3 %
27,2	46 %
28,2	5,6 %
28,8	3,1 %
29,3	1,6 %
31,5	1,5 %
32,2	1,4 %
33,2	1,0 %
33,7	1,4 %

ФОРМА В	
Пик положение	Отн. интенсивность
21,1	100,0 %
22,5	7,6 %
24,3	3,1 %
24,6	5,8 %
25,0	6,1 %
26,5	2,0 %
26,7	3,1 %
27,7	2,6 %
28,0	2,1 %
28,4	3,2 %
28,9	4,1 %
29,2	7,5 %
30,0	7,7 %
30,3	3,3 %
32,6	1,4 %
33,2	2,7 %
34,1	1,3 %
34,3	1,3 %
35,3	1,0 %

[0049] Данные РПД получены на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavour, оснащённом источником CuK α ($\lambda = 1,54180 \text{ \AA}$) и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от 4 до 40 $2\theta^\circ$ с шагом 0,008 $2\theta^\circ$ и скоростью сканирования 0,5 секунд/шаг, и используя щель расходимости 1,0 мм, неподвижную антирассеивающую щель 6,6 мм и щель детектора 11,3 мм. Сухой порошок помещают на кварцевый держатель образца и обеспечивают гладкую поверхность с помощью предметного стекла. Дифрактограммы кристаллических форм записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристалла

определяли при помощи MDI-Jade после полного сдвига дифрактограммы относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 $2\theta^\circ$. В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности пиков дифракции могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами, как морфология и габитус кристалла. При наличии эффектов предпочтительной ориентации интенсивности пиков являются переменными, но положения характеристических пиков полиморфа не меняются. См., например, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае погрешность положения пика, составляющая $\pm 0,2 2\theta^\circ$, учитывает данные возможные изменения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации отличительных пиков.

[0050] Анализы ДСК-ТГА безводной кристаллической формы А продемонстрировали начало плавления при 207°C и показали две эндотермы, причем первая эндотерма соответствует плавлению формы А, за которой следует экзотермическая рекристаллизация формы В, а затем плавление формы В. Анализы ДСК-ТГА безводной кристаллической формы В продемонстрировали единственную эндотерму с началом плавления при 213°C .

[0051] Хотя формы А и В представляют собой безводные полиморфные формы, форма А немного более гигроскопична, чем форма В, и, как обсуждалось в данном документе, термодинамически менее стабильна, чем форма В. Кроме того, как обсуждалось в данном документе, в некоторых вариантах осуществления селперкатиноб представлен в форме сольвата, который можно выделить. В некоторых вариантах осуществления удаление молекулы(молекул) растворителя из селперкатиноба в сольватированной форме может обеспечить получение формы А селперкатиноба.

[0052] Формы А и В имеют одинаковую растворимость. Обе демонстрируют плохую растворимость при 25°C во многих органических растворителях, включая

метилэтилкетон (МЭК), ацетон и многие растворители на основе спирта, при этом имея умеренную растворимость (3-30 мг/мл) в дихлорметане (ДХМ), диметилсульфоксиде (ДМСО) и ТГФ. Форма В почти не растворяется в анизоле.

[0053] Спектры твердофазного ^{13}C ЯМР форм А и В представлены на фиг. 3. На фиг. 3 также представлено наложение части спектров, которое показывает, что форма А имеет пик при 30,9 м.д., который не наблюдается для формы В, в то время как форма В имеет пик при 48,0 м.д., который не наблюдается для формы А. Оба спектра относили к высокопольному резонансу адамантана ($\delta = 29,5$ м.д.).

[0054] Спектр ^{13}C ЯМР (твердофазного ЯМР или тфЯМР) с кросс-поляризацией/вращением под магическим углом, упомянутые выше, получены с использованием ЯМР-спектрометра Bruker Avance III HD 400 МГц, работающего на частоте углерода 100,62 МГц и частоте протонов 400,13 МГц и оборудованного 4-миллиметровым двойным резонансным датчиком Bruker. Подавление боковой полосы TOSS использовалось вместе с перекрестной поляризацией с использованием развязки SPINAL64 и импульса СР Н-ядра в форме RAMP 100. Параметры сбора данных были следующими: протонный импульс 4,0 мкс, время контакта 1,5 мс, частота при вращении под магическим углом 5 кГц, ширина спектра 30,2 кГц и время сбора данных 34 мс. Использовалась 3-секундная задержка повторного цикла, а количество сканирований равнялось 2655. Химические сдвиги соотносили с адамантаном ($\delta = 29,5$ м.д.) в отдельном эксперименте. Иллюстративные резонансы ^{13}C тфЯМР для формы В включают пики при около: 26,44, 27,37, 28,00, 41,98, 43,43, 43,91, 48,04, 53,92, 56,31, 58,32, 69,48, 77,90, 80,38, 102,32, 106,77, 113,58, 115,24, 118,23, 120,76, 125,23, 130,23, 134,86, 136,93, 140,59, 148,42, 149,50, 151,20, 152,45, 158,22 и 163,52 м.д. Как показано, форма А имеет пик около 30,9 м.д., который не наблюдается в форме В.

[0055] Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что формы В и А: 1) имеют некоторые различные свойства, 2) могут быть легко идентифицированы и отличимы друг от друга на основе таких свойств, 3) форму А можно получить способами, описанными в настоящем документе, и, как описано в аспектах и вариантах осуществления ниже, 5) форму А можно получить и/или преобразовать из селперкатиноба в других формах, в том числе из сольватов и/или формы В.

[0056] Учитывая аналогичную растворимость между формой А и формой В селперкатиноба, можно использовать ряд подходящих растворителей в соответствии с аспектами и вариантами осуществления изобретения. В некоторых вариантах

осуществления растворители и/или условия процесса можно использовать и регулировать так, чтобы полученная кристаллическая форма могла представлять собой преимущественно форму А (например, чистую или практически чистую форму А).

[0057] Как отмечалось выше, селперкатиноб может образовывать сольваты, и он также может образовывать метастабильные твердые формы, которые обычно нестабильны при высыхании. Наблюдаемые сольваты включают сольват ацетона, сольват хлороформа, сольват 1,4-диоксана, сольват метилэтилкетона (МЭК), сольват дихлорметана (ДХМ), сольват 2-бутанола, сольват 1-бутанола, сольват этанола, сольват диметилсульфоксида (ДМСО)-воды, сольват ДМСО, сольват изопропилового спирта (ИПС) и сольват тетрагидрофурана (ТГФ). Сольваты и метастабильные формы обычно возвращаются к Форме А во время выделения и/или сушки, хотя иногда образуются пленки или аморфный материал. Сольваты хлороформа и 1,4-диоксана были стабильны после выделения/высушивания. Таким образом, одна из стратегий получения формы А селперкатиноба заключается в превращении аморфного селперкатиноба и/или формы В селперкатиноба в сольват с последующей десольватацией сольвата с получением формы А.

[0058] В вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, для получения формы А, селперкатиноб может содержать некоторое количество формы В и/или некоторое количество формы А.

[0059] В одном из аспектов в данном документе описана форма А селперкатиноба. Эта кристаллическая форма селперкатиноба может быть использована для лечения заболеваний, связанных с аномальной активностью RET, например, СРК или рака, особенно рака, возникающего в результате сверхактивной передачи сигналов RET (т.е. RET-ассоциированного рака). Конкретнее, эта кристаллическая форма селперкатиноба может применяться для лечения RET-ассоциированного рака, а именно рака легких (например, мелкоклеточной карциномы легких или немелкоклеточной карциномы легких), рака щитовидной железы (например, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы или рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы), аденомы щитовидной железы, новообразований эндокринных желез, аденокарциномы легких, бронхиального рака легких, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (МЭН2А или МЭН2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака груди, рака молочной железы, карциномы молочной железы, новообразований молочной

железы, колоректального рака (например, метастатического колоректального рака), папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионевроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительной миофибробластной опухоли или рака шейки матки.

[0060] Форму А можно применять в способе лечения рака, включающем введение эффективного количества формы А нуждающемуся в этом пациенту. Типы рака, которые можно лечить с использованием описанных в данном документе способов, включают гематологический рак или рак в виде солидной опухоли. Примеры типов рака, которые можно лечить с помощью Формы В, включают рак легких, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы, рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы, множественную эндокринную неоплазию типа 2А или 2В (МЭН2А или МЭН2В, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидной железы, рак груди, колоректальный рак, папиллярную почечно-клеточную карциному, ганглионевроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рак шейки матки. В частности, типы рака могут представлять собой рак легкого или рак щитовидной железы. Более конкретно, рак может представлять собой немелкоклеточную карциному легкого или медуллярный рак щитовидной железы.

[0061] В данном документе также описана форма А для применения в терапии.

[0062] Форму А можно применять в производстве лекарственного средства для лечения RET-ассоциированных заболеваний или расстройств, таких как СРК или рак. Раковые заболевания, которые можно лечить с применением такого лекарственного средства, описаны в данном документе выше. Применение формы А в производстве лекарственного средства может также включать стадию проведения анализа *in vitro* с использованием биологического образца от пациента, определение наличия нарушения регуляции гена RET, киназы RET, экспрессии, активности или уровня любого из них и введение терапевтически эффективного количества формы А пациенту, если присутствует нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. При таких применениях биологический образец может представлять собой образец опухоли, и образец опухоли можно анализировать способами, известными специалистам в данной области техники, такими как геномное/ДНК секвенирование. Кроме того, при этих применениях образец может быть получен от пациента до первого введения формы А. В этих применениях

формы А, как описано в данном документе, терапия может быть основана на выборе пациента для лечения при наличии по меньшей мере одного нарушения из регуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, активности или уровня любого из них. Кроме того, при этих применениях форму А можно вводить пациенту в дозе от около 1 мг/кг до 200 мг/кг (поддиапазоны эффективных доз указаны выше в данном документе).

Форма А селперкатиниба - композиции, соединения и способы

[0063] Как описано в данном документе, форма А селперкатиниба может содержать некоторое количество термодинамически стабильной полиморфной формы В селперкатиниба. Хотя обе полиморфные формы являются кристаллическими, тугоплавкими, безводными, стабильными и не легко преобразуются друг в друга при типичных условиях хранения или приготовления, полиморфы имеют различные свойства и характеристики, что позволяет отличить форму А от формы В. Учитывая различия в предпочтительной термодинамической стабильности формы А и формы В селперкатиниба, необходимо понять, как преобразовывать и получать из одной формы другую (например, из формы В в форму А, как описано ниже).

Способы кристаллизации, обеспечивающие форму А.

[0064] В одном из аспектов настоящего изобретения предложены способы получения формы А селперкатиниба, включая способы, которые превращают аморфный селперкатиниб и/или селперкатиниб в других полиморфных формах, включая смеси форм (например, содержащие форму В селперкатиниба), в форму А селперкатиниба. Хотя форму А селперкатиниба можно получить или превратить из других форм селперкатиниба с использованием различных способов, описанные в настоящем документе способы представляют собой способы на основе кристаллизации, с помощью которых получают или превращают селперкатиниб в другие кристаллические формы (например, содержащие форму В селперкатиниба) в форму А селперкатиниба.

[0065] Подходящие способы получения формы А включают без ограничения кристаллизацию охлаждением, кристаллизацию испарением, диффузию паров, кристаллизацию с использованием одного или более антирастворителей (включая прямое или обратное добавление антирастворителя, совместное добавление или непрерывную кристаллизацию) и кристаллизацию взвеси. Подходящие способы также включают использование способов промывки и сушки, которые

помогают минимизировать или предотвратить образование материала формы В. Эти способы обсуждаются в данном документе.

[0066] В одном аспекте в данном документе описан способ преобразования смеси селперкатиноба, включающей форму В, в селперкатиноб формы А.

[0067] В одном аспекте в данном документе описан способ превращения аморфного селперкатиноба в селперкатиноб формы А.

[0068] В другом аспекте в данном документе описан способ превращения селперкатиноба в другой форме или смеси других форм (например, содержащей форму В) в селперкатиноб формы А, включающий: объединение селперкатиноба, содержащего форму В, с ДМСО и водой для получения взвеси и выделение из взвеси селперкатиноба формы А.

[0069] В еще одном аспекте в данном документе описан способ превращения селперкатиноба (например, формы В) в селперкатиноб формы А, включающий:

- a. растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем ДМСО, с получением раствора;
- b. добавление воды к раствору с образованием таким образом взвеси, содержащей форму А селперкатиноба;
- c. выделение формы А селперкатиноба.

[0070] В одном варианте осуществления около 1 грамма селперкатиноба растворяют в около 10-15 мл ДМСО. В другом варианте осуществления формирование раствора на стадии а включает нагревание селперкатиноба и растворителя, содержащего ДМСО, до температуры от около 50°C до около 70°C. В одном варианте осуществления, после нагревания раствора до температуры от около 50 °C до около 70 °C, раствор охлаждают до температуры менее чем около 70 °C и более чем около 20 °C. В одном варианте осуществления раствор охлаждают до около 40°C. В другом варианте осуществления стадия b включает добавление к раствору от около 0,1 до около 1 мл/г воды или стадия b включает добавление не более около 0,2 мл/г воды к раствору. В некоторых вариантах осуществления стадия b дополнительно включает добавление от около 1 до около 15 % масс. затравочных кристаллов формы А или около 1 % масс. затравочных кристаллов формы А. В одном варианте осуществления взвесь охлаждают до около 0°C. В одном варианте осуществления добавление воды для получения взвеси на стадии b включает добавление двух отдельных объемов воды до общего соотношения ДМСО:вода не более 80:20. В одном варианте осуществления стадия c включает фильтрацию.

Выделенную форму А селперкатиноба, полученную на стадии с, промывают растворителем, содержащим МТБЭ и/или воду.

[0071] В еще одном аспекте в данном документе описан способ превращения селперкатиноба (например, формы В) в селперкатиноб формы А, включающий:

- a. растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем ДМСО, с получением раствора
- b. добавление раствора селперкатиноб/ДМСО к воде или раствору ДМСО/вода с образованием тем самым взвеси, содержащей форму А селперкатиноба:
- c. выделение формы А селперкатиноба.

[0072] В одном варианте осуществления около 1 грамма селперкатиноба растворяют в около 10-15 мл ДМСО. В другом варианте осуществления формирование раствора на стадии а включает нагревание селперкатиноба и растворителя, содержащего ДМСО, до температуры от около 50°C до около 70°C. В одном варианте осуществления, после нагревания раствора до температуры от около 50 °C до около 70 °C, раствор охлаждают до температуры менее чем около 70 °C и более чем около 20 °C. В одном варианте осуществления раствор охлаждают до около 40°C. В другом варианте осуществления стадия b включает добавление раствора стадии а по меньшей мере к одному объему воды или ДМСО/воды. В некоторых вариантах осуществления стадия b дополнительно включает добавление от около 1 до около 15 % масс. затравочных кристаллов формы А или около 1 % масс. затравочных кристаллов формы А. В одном варианте осуществления взвесь охлаждают до около 0°C. В одном варианте осуществления в конце стадии b соотношение ДМСО:вода составляет около 80:20. В одном варианте осуществления стадия с включает фильтрацию. Выделенную форму А селперкатиноба, полученную на стадии с, промывают растворителем, содержащим МТБЭ и/или воду.

[0073] В еще одном аспекте в данном документе описан способ превращения селперкатиноба (например, формы В) в селперкатиноб формы А, включающий:

- a. растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем ДМСО, с получением раствора (подача 1)
- b. приготовление воды или раствора ДМСО/вода (подача 2)
- c. добавление раствора селперкатиноб/ДМСО (подача 1) одновременно с подачей 2 к воде или раствору ДМСО/вода с

образованием таким образом взвеси, содержащей форму А селперкатиноба:

d. выделение формы А селперкатиноба.

[0074] В другом аспекте в данном документе описан способ превращения селперкатиноба (например, селперкатиноба, который содержит форму В) в форму А, включающий: объединение селперкатиноба и дихлорметана с образованием раствора, добавление гептана к раствору при условиях образования взвеси, необязательно перемешивание взвеси при условиях, эффективных для образования формы А селперкатиноба, и выделение формы А селперкатиноба. В одном варианте осуществления около 1 грамма селперкатиноба растворяют в около 25-35 мл/г дихлорметана. В одном варианте осуществления получение раствора на стадии а включает нагревание селперкатиноба и растворителя, содержащего дихлорметан, до температуры от около 30 °С до около 40 °С. В дополнительном варианте осуществления стадия b включает добавление первой порции гептана и второй порции гептана. В некоторых вариантах осуществления добавление гептана включает добавление первого объема гептана в количестве около 8-12 мл/г селперкатиноба и второго объема гептана в количестве около 8-12 мл/г. В одном варианте осуществления раствор на стадии b охлаждают до температуры менее 30°С и более 20°С или более предпочтительно раствор охлаждают до температуры около 25°С. Стадия b может включать перемешивание в течение по меньшей мере около 8 часов.

[0075] Для получения формы А и/или преобразования других форм селперкатиноба (например, формы В) в форму А можно использовать множество различных растворителей. В некоторых аспектах и вариантах осуществления растворитель можно объединять с селперкатинобом с образованием сольвата. Растворители, которые можно использовать для получения формы А и/или превращения других форм селперкатиноба (например, формы В) в форму А, включают без ограничения С₁-С₆-спирты (такие как метанол или этанол), воду, ацетонитрил (АЦН), метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), дихлорметан (ДХМ), гептан, n-бутилацетат (n-BuOAC), 81 % АЦН-МеОН (81 мл АЦН в сочетании с 19 мл МеОН), влажный этилацетат, циклопентилметиловый эфир (ЦПМЭ), 1,2-диметоксиэтан, этилацетат, этилформиат, метилизобутилкетон (МИБК), нитрометан, n-пропилацетат (НПА), 1-пентанол, толуол, 1:1 МеОН:вода, 1:1 ЕтОН:вода, АЦН:вода, смеси ДМСО/гептан или смеси ДМСО/вода.

При использовании спиртов C₁-C₆, таких как метанол и/или этанол, форма В превращается в форму А, они также могут приводить к образованию формы В. Как подробно описано ниже, промывка формы А спиртом C₁-C₆ может приводить к образованию формы В. Если спирт C₁-C₆ используют для промывки формы А, предпочтительно использовать холодный спирт C₁-C₆.

[0076] С удивлением и неожиданностью было обнаружено, что материал формы В может образовываться во время промывки и сушки материала формы А. Чтобы уменьшить, если не предотвратить образование материала формы В, был разработан следующий протокол промывки и сушки. После образования сольвата сольват промывают растворителем, таким как гептан или МТБЭ, а затем сушат полученный осадок при температуре от около 40 до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления полученный осадок сушат под вакуумом. При сушке под вакуумом можно использовать более низкие температуры сушки. Например, при сушке осадка формы А под вакуумом можно использовать температуру от около 40 до 45°C. Гептан и МТБЭ можно использовать по отдельности или последовательно. Превышение температуры и/или чрезмерное время сушки могут привести к превращению кинетического продукта формы А в термодинамический продукт формы В.

[0077] Изобретатели обнаружили, что сушка влажного осадка формы А при 45°C и давлении окружающей среды в течение нескольких дней медленно превращает форму А в форму В. Сушка под вакуумом и/или использование МТБЭ в качестве конечной промывки сокращает время сушки и уменьшает, если не предотвращает, образование любого материала формы В. В одном предпочтительном варианте осуществления материал формы А промывают МТБЭ или гептаном, а затем сушат под вакуумом при температуре от около 40 до около 45°C.

[0078] Кроме того, изобретатели обнаружили, что использование воды, MeOH и, наконец, МТБЭ для промывки осадка формы А и последующая сушка полученного осадка в вакууме дает до около 20 масс. % материала формы В. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, полагают, что промывка MeOH ускоряет образование материала формы В.

[0079] В некоторых вариантах осуществления способы и процессы получения формы А могут включать без ограничения растворитель, который включает C₁-C₄ спирты, воду, ДХМ, ДМСО, МТБЭ, АЦН и смеси двух или более из них. В других вариантах осуществления растворитель включает метанол, этанол, воду, ДМСО, МТБЭ, АЦН или смеси двух или более из них. В дополнительных вариантах осуществления

таких способов растворитель включает ДХМ, гептан, ДМСО, воду, МТБЭ или смеси двух или более из них.

[0080] В различных аспектах способы включают объединение селперкатиноба, например, селперкатиноба, содержащего некоторое количество формы В, с растворителем и нагревание полученной смеси, необязательно при перемешивании или смешивании, до тех пор, пока селперкатиноб, содержащий форму В, не растворится в растворителе. После образования раствора смесь можно профильтровать, если необходимо удалить нерастворимые примеси, и охладить, например, немного выше или до комнатной температуры (например, около 25-40°C, в зависимости от используемых растворителей). Дополнительный растворитель(и) можно добавлять во время или после охлаждения.

[0081] В некоторых вариантах осуществления этих аспектов растворитель, включающий ДМСО и воду, добавляют к раствору во время или после стадии охлаждения. После добавления определенного количества воды в охлажденный раствор можно добавить затравочные кристаллы селперкатиноба, либо в сухом виде, либо в виде взвеси в минимальном объеме жидкости, и инкубировать в течение определенного времени. После периода инкубации (например, около 40°C) медленно добавляют дополнительное количество воды. После добавления воды смесь постепенно охлаждают до заданной температуры около 0°C. После достижения заданной температуры взвесь или смесь инкубируют в течение определенного времени, чтобы способствовать образованию дополнительного твердого продукта. После периода инкубации полученный материал формы А селперкатиноба выделяют и необязательно промывают для удаления остаточной воды и ДМСО. Примеры промывочных растворителей включают без ограничения гептан и МТБЭ. После промывки материал формы А можно сушить при температуре от около 40 до около 60 °C и при давлении от ниже атмосферного давления до атмосферного давления включительно. В одном предпочтительном варианте осуществления давление ниже атмосферного давления.

[0082] В некоторых альтернативных вариантах осуществления этих аспектов растворитель включает растворитель, который образует сольват формы А селперкатиноба. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает дихлорметан и к раствору добавляют гептан, после добавления гептана смесь охлаждают (например, до около комнатной температуры/25°C). После первоначального охлаждения добавляют еще гептан и перемешивают полученную смесь в течение определенного времени (например, не менее 8 ч) при комнатной

температуре/25°C. После перемешивания полученный материал формы А селперкатиноба выделяют и необязательно промывают для удаления остаточного дихлорметана.

[0083] Растворители

[0084] В способах, предусмотренных этими аспектами и вариантами осуществления, можно использовать множество различных растворителей.

Растворитель или система растворителей может сольбилизовать и/или образовывать сольватированные формы селперкатиноба с получением желаемой формы А. Примеры подходящих растворителей включают без ограничения ДМСО, С₁-С₆ спирты, АЦН, МТБЭ, дихлорметан, воду или комбинации двух или более из них. Неограничивающие примеры С₁-С₆ спиртов включают метанол, этанол, пропанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления растворителем является ДМСО. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит некоторое количество ДМСО и воды, например, от около 2 % или около 4 % до около 20 % воды (по объему).

[0085] Количество используемого растворителя зависит от используемого растворителя. Как правило, 1 г селперкатиноба, например, содержащего некоторое количество формы В, растворяют в около 8-20 мл, или около 10-15 мл, или около 11-14 мл, или около 12-13 мл используемого растворителя (например, около 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или около 20 объемов растворителя относительно массы селперкатиноба). В некоторых вариантах осуществления 1 грамм селперкатиноба можно растворить в 8-15 мл/г ДМСО, или 1 грамм селперкатиноба можно растворить в около 11-13 мл/г ДМСО, или 1 грамм селперкатиноба можно растворить в около 10-15 мл/г ДМСО.

[0086] Температура

[0087] Температура может влиять на скорость, с которой исходный селперкатиноб (например, содержащий форму В) превращается в форму А. В некоторых вариантах осуществления смесь, содержащую селперкатиноб и растворитель, нагревают на начальных стадиях до температуры, составляющей по меньшей мере около 70°C, и до температуры кипения растворителя. В некоторых вариантах осуществления смесь нагревают до температуры около 50-110°C или от около 50°C до около 70°C. В некоторых вариантах реализации смесь может быть нагрета до около 50 °C, около 60 °C, около 70 °C, около 80 °C, около 90 °C, около 100 °C или около 110 °C. После нагревания смеси до желаемой температуры и растворения исходного материала селперкатиноба (содержащего форму В) температуру раствора снижают на около 15-

40°C (например, перед добавлением первой порции воды, обсуждается ниже).

Температура может быть снижена на около 15 °С, на около 20 °С, на около 25 °С, на около 30 °С или на около 35 °С. В одном варианте осуществления раствор охлаждают до температуры менее чем около 70 °С и более чем около 20 °С, а в некоторых вариантах осуществления до менее чем 50 °С (например, до около 45 °С, 44 °С, 43 °С, 42 °С, 41 °С, 40 °С, 39 °С, 38 °С или около 37 °С). В некоторых вариантах осуществления охлаждение осуществляют в течение установленного периода времени (т.е. контролируемое охлаждение) со скоростью около 5°C/ч, 10°C/ч, 15°C/ч, 20°C/ч, 25°C/ч или около 30°C/ч.

[0088] В некоторых вариантах осуществления растворитель включает ДМСО, а смесь селперкатиноба/ДМСО нагревают до температуры от около 60°C до около 70°C. В дополнительном варианте осуществления ДМСО затем охлаждают до температуры от около 35 °С до около 45 °С или до около 40 °С.

[0089] В некоторых альтернативных вариантах осуществления растворитель можно не нагревать до такой высокой температуры, как указано выше, то есть селперкатиноб смешивают с растворителем, таким как дихлорметан, и оставляют перемешиваться при температурах, немного превышающих температуры окружающей среды (например, от около 35 °С до около 40-50 °С), но которые эффективны для солюбилизации селперкатиноба. В некоторых вариантах осуществления температуру выбирают так, чтобы способствовать кинетически стабильной форме селперкатиноба (форма А) и снизить вероятность кинетического оборота. В таких вариантах осуществления температуры могут быть выбраны ближе к нижним границам температурных диапазонов, указанных выше (например, около 40°C).

[0090] Первая порция антирастворителя

[0091] В некоторых вариантах осуществления способы включают добавление антирастворителя, такого как вода. В таких вариантах осуществления добавление антирастворителя (например, гептана или воды, в зависимости от исходного используемого растворителя) может включать многократное добавление отдельных объемов антирастворителя (например, добавляемого порциями). В вариантах осуществления, включающих добавление воды, при добавлении первой порции воды к раствору добавляют около 0,1-1,0 мл/г, или около 0,2-0,6 мл/г, или около 0,3 мл/г, или около 0,4 мл/г, или около 0,5 мл/г, или около 0,6 мл/г воды к форме А (мл воды на г селперкатиноба (например, формы В)). Альтернативно, первое добавление воды может включать от около 0,1 до около 1,0 объема воды (т.е. по массе

селперкатиниба). В некоторых вариантах осуществления первую порцию воды добавляют в количестве около 0,3 мл/г, около 0,4 мл/г, около 0,5 мл/г или около 0,6 мл/г.

[0092] Первую порцию воды добавляют в течение периода времени от около 30 секунд до около 15 минут, или около 1-10 минут, или около 4-6 минут, или около 5 минут. При необходимости может использоваться более длительное время. Добавление первой порции воды осуществляют в условиях, эффективных для предотвращения любого самоосаждения раствора, и обычно обеспечивают конечное соотношение растворителя к воде от около 93:7 до около 99:1 (например, 99:1, 98:2, 97:3, 96:4, 95:5, 94:6 или 93:7).

[0093] В других вариантах осуществления, которые включают антирастворители, отличные от воды (например, гептан), добавление первой порции обычно содержит больший объем, обычно в количестве около 30-60 % от общего объема исходного растворителя, используемого для получения раствора селперкатиниба.

[0094] Затравочные кристаллы

[0095] Затравочные кристаллы формы А можно добавлять в смесь, когда в растворе достигается заданная температура, обычно добавляют в количествах около 0,1-15 масс. % или около от 1 - 10 масс. %, или около 1-5 масс. %, или около 1 масс. %, 2 масс. %, 3 масс. % или около 4 масс. % затравочных кристаллов формы А к исходному количеству селперкатиниба. В некоторых вариантах осуществления добавляют около 0,1 масс. %, 0,2 масс. %, около 0,3 масс. %, около 0,4 масс. %, около 0,5 масс. %, около 0,6 масс. %, около 0,7 масс. %, около 0,8 масс. %, около 0,9 масс. %, около 1,0 масс. %, около 1,1 масс. %, около 1,2 масс. %, около 1,3 масс. %, около 1,4 масс. % или около 1,5 масс. % затравочных кристаллов.

[0096] В некоторых вариантах осуществления температура добавления затравочных кристаллов выбрана таким образом, чтобы способствовать кинетически стабильной форме селперкатиниба (форма А) и снизить вероятность кинетического оборота. В таких вариантах осуществления температуры могут быть выбраны ближе к нижним границам температурных диапазонов, указанных выше (например, около 40°C).

[0097] Затравочные кристаллы можно получить с использованием способов, известных в данной области техники, таких как способы, описанные в A. Cote, E. Sirota, A. Moment, "The Pursuit of a Robust Approach for Growing Crystals Directly to Target Size" American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical

Business & Technology, 2010, and D. J. Lamberto et. al., "Crystallization Process Development for the Final Step of the Biocatalytic Synthesis of Islatravir: Comprehensive Crystal Engineering for a Low-Dose Drug," Organic Process Research & Development 2021 25 (2), 308-317. Например, затравочные кристаллы можно приготовить, получить и/или выделить из источника очищенного материала, включая, например, чистую форму А селперкатиноба, включая, например, оптически или полиморфно чистый материал. В некоторых вариантах осуществления изобретения затравочные кристаллы можно получить или взять из предшествующего источника затравочных кристаллов. В некоторых других вариантах осуществления затравочные кристаллы можно обрабатывать, например, для получения однородного материала затравочных кристаллов (например, струйное измельчение до желаемого размера кристаллов D_{50} , D_{90} и т.п.). В некоторых вариантах осуществления затравочные кристаллы могут содержать D_{90} , от около 1 мкм до около 10 мкм (например, около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или около 10 мкм).

[0098] Время инкубации затравочного кристалла

[0099] После первоначального нагревания и охлаждения смеси, содержащей исходный селперкатиноб (например, форму А) и добавление затравочных кристаллов, если таковые имеются, раствор оставляют инкубироваться в течение около 30-300 минут, или около 30-180 минут, или около 30-120 минут, или около 30-60 минут. В некоторых вариантах осуществления смесь инкубируют в течение не более чем около 30 минут.

[0100] Вторая порция антирастворителя

[0101] В некоторых вариантах осуществления после периода инкубации около 30 минут или более смесь нагревают до заданной температуры инкубации от около 35 °С до около 50 °С, или от около 35 °С до около 45 °С, или до около 40 °С. После достижения заданной температуры инкубации медленно добавляют вторую порцию воды. Количество воды во второй порции составляет от около 0,1 до 3 мл/г, или около 1,0-2,5 мл/г, или около 1,1 мл/г, около 1,2 мл/г, 1,3 мл/г, около 1,4 мл/г, 1,5 мл/г, около 1,6 мл/г, 1,7 мл/г, около 1,8 мл/г, 1,9 мл/г, около 2,0 мл/г, около 2,1 мл/г, около 2,2 мл/г, 2,3 мл/г, около 2,4 мл/г, 2,5 мл/г, около 2,6 мл/г, 2,7 мл/г, около 2,8 мл/г, 2,9 мл/г или около 3,0 мл/г воды на количество исходного материала селперкатиноба (мл воды на г селперкатиноба (например, формы В)). Альтернативно, второе добавление воды может содержать от около 0,1 до около 3,0 объемов воды (т.е. по массе селперкатиноба). В некоторых вариантах осуществления первую порцию воды добавляют в количестве

около 2,0 мл/г, 2,1 мл/г, 2,2 мл/г, 2,3 мл/г, 2,4 мл/г, 2,5 мл/г или около 2,6 мл/г. В некоторых вариантах осуществления вторую порцию воды добавляют в количестве 2,5 объемов. Итоговое количество воды в полученном растворе после завершения добавления второй порции воды составляет около 80:20 (растворитель:вода, по объему).

[0102] Вторую порцию воды добавляют в течение определенного периода времени, обычно с медленной скоростью, от около 10 минут до около 5 часов, или около 4 часов, около 3 часов, около 2 часов, около 30-90 минут или около 45-60 минут, или около 60 минут. При необходимости можно использовать более длительное время. Как отмечалось выше, добавление второй порции воды эффективно для получения конечного соотношения растворитель:вода (по объему) от около 90:10 до около 75:25 (например, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25).

[0103] В некоторых других вариантах осуществления способы не включают добавление затравочного кристалла, и добавление антирастворителя является эффективным для получения продукта селперкатиноба формы А. В некоторых из этих других вариантов осуществления после добавления первой порции антирастворителя смесь можно охлаждать до заданной температуры (например, до температуры окружающей среды), и по достижении заданной температуры добавляют вторую порцию антирастворителя в количестве, эффективном для образования формы А селперкатиноба (например, в объеме, приблизительно равном первой порции антирастворителя). В таких вариантах осуществления после добавления второй порции антирастворителя смесь можно инкубировать при перемешивании в течение определенного периода времени с получением кристаллической формы А селперкатиноба.

[0104] Охлаждение

[0105] В некоторых вариантах осуществления после добавления второй порции воды смесь охлаждают в течение периода времени до температуры около 0°C с образованием взвеси. В некоторых вариантах осуществления смесь охлаждают до 0°C и выдерживают при указанной заданной температуре в течение по меньшей мере около 60 мин (например, около 60, 70, 80, 90, 100, 110 или около 120 мин).

[0106] После добавления второй порции воды смесь охлаждают со скоростью около 1-30 °C/ч, (например, со скоростью около 10-30 °C/ч, например, около 20 °C/ч) до тех пор, пока не будет достигнута желаемая температура. В одном варианте осуществления скорость охлаждения составляет около 10°C/ч, около 11°C/ч, около 12°C/ч, около 13°C/ч,

около 14°C/ч, около 15°C/ч, около 16°C/ч, около 17°C/ч, около 18°C/ч, около 19°C/ч или около 20°C/ч.

[0107] Выделение формы А

[0108] Материал формы А можно выделить, используя любой способ, известный в данной области техники. В одном варианте осуществления разделение включает гравитационную фильтрацию. В другом варианте осуществления разделение включает вакуумную фильтрацию. В еще одном варианте осуществления разделение включает использование центробежного разделения.

[0109] Для промывки материала формы А можно использовать свежие растворители, такие как этанол, метанол, АЦН, МТБЭ, вода или комбинации двух или более из них. Как отмечалось ранее, если для промывки материала формы А используют этанол и/или метанол, то они должны быть холодными, например, около 0 °С. В некоторых вариантах осуществления для промывки материала формы А используют ДМСО, метанол, АЦН, МТБЭ, воду или комбинации двух или более из них. В дополнительных вариантах осуществления используют растворитель, включающий ДМСО/воду (80:20 ДМСО:вода). В некоторых дополнительных вариантах осуществления МТБЭ может быть использован для промывки любого остаточного растворителя (например, ДМСО/воды) с получением конечного материала формы А. В этих вариантах осуществления свежий растворитель может быть охлажден до температуры от около 0 °С до температуры менее, чем около 20 °С, прежде чем его использовать для промывки материала формы А. В этих вариантах осуществления растворителем для окончательной промывки может быть летучий растворитель, такой как МТБЭ, который способствует уменьшению удерживания растворителя в осадке после фильтрации и сокращает необходимое время сушки. Использование летучего растворителя также может допускать использование пониженной температуры, что помогает уменьшить, если не предотвратить, образование материала формы В. Превышение времени сушки и/или температуры может привести к образованию формы В.

[0110] Выделенную форму А селперкатиноба можно высушить с использованием способов, известных в данной области техники. Типичные способы включают нагревание, пропускание инертного газа над твердым телом и/или использование давления ниже атмосферного. В одном варианте осуществления предпочтительной является сушка под давлением ниже атмосферного.

[0111] В вариантах осуществления изобретения, где растворитель включает ДМСО и/или ДМСО/воду, выделенную форму А селперкатиноба можно промывать МТБЭ до

тех пор, пока выделенная форма А селперкатиниба не будет содержать менее 0,5 %масс. ДМСО (или ДМСО/воды).

[0112] Исходный материал селперкатиниба, используемый в соответствии с любым из аспектов и вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, может быть приобретен из коммерческого источника, получен известными синтетическими методами и/или преобразован из источника селперкатиниба (т.е. аморфного селперкатиниба, селперкатиниба АФИ или селперкатиниба в другой полиморфной форме, например, одной из формы А, формы В или их смесей).

[0113] В аспектах, относящихся к форме А, селперкатиниб, представленный в описании, может проявлять большую кинетическую стабильность по сравнению с селперкатинибом в других его полиморфных и/или аморфных формах (например, в форме В).

[0114] В любом из аспектов и вариантов осуществления, представленных в данном документе, селперкатиниб, предложенный в настоящем изобретении, можно получить в виде свободного амина. Независимо от того, используются ли способы, описанные в данном документе, для получения селперкатиниба в конкретной кристаллической форме (например, форме А селперкатиниба), и такая форма(ы) получена способом прямого синтеза или превращения из селперкатиниба (т.е. аморфного селперкатиниба или селперкатиниба в другой полиморфной форме) в соответствии с аспектами и вариантами осуществления по изобретению, она может быть дополнительно предложена в виде ее фармацевтически приемлемой соли или ее фармацевтической композиции. Таким образом, в зависимости от конкретной формы такие соединения, соли и композиции могут содержать кристаллический селперкатиниб, который может проявлять большую термодинамическую стабильность по сравнению с селперкатинибом в его других полиморфных и/или аморфных формах, или он может проявлять большую кинетическую стабильность по сравнению с селперкатинибом в его других полиморфных и/или аморфных формах. Селперкатиниб, как в форме А, так и в форме В, сохраняет свою активность в качестве ингибитора RET, и его активность можно оценить и проанализировать с помощью любых анализов, известных в данной области техники, включая анализы, описанные, например, в публикации PCT № WO 2018/071447 и публикации заявки на патент США № US 20180134702, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления форма А селперкатиниба представляет собой

тозилатную или безилатную соль. Более предпочтительно, когда материал в форме А представляет собой соль, соль представляет собой тозилатную соль.

[0115] Также в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие селперкатиниб формы А, полученные любым из описанных в данном документе способов. Фармацевтические соединения могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит менее чем около 20 масс. % других кристаллических форм селперкатиниба или содержит менее чем около 10 масс. % других кристаллических форм селперкатиниба или содержит менее чем около 5 масс. % других кристаллических форм селперкатиниба. Фармацевтическая композиция содержит около 40 мг или около 80 мг селперкатиниба формы А. Другие фармацевтические композиции содержат около 120 или около 160 мг селперкатиниба формы А. Фармацевтическая композиция может быть в виде таблетки. В альтернативном варианте фармацевтическая композиция может быть в виде капсулы.

[0116] Кроме того, в данном документе описаны способы лечения рака у пациента, включающие введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества формы А селперкатиниба, полученной в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Виды RET-ассоциированного рака представляют собой виды рака, который реагирует на ингибирование RET.

[0117] В одном варианте осуществления виды рака, которые можно лечить с использованием формы А и описанных в данном документе композиций, выбраны из группы, состоящей из: солидной опухоли, рака легкого, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (МЭН2А или МЭН2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки. В одном варианте осуществления рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак легкого, а рак легкого представляет собой

мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, карциному клеток бронхиол легкого, рак легкого со слиянием RET или аденокарциному легкого. В другом предпочтительном варианте осуществления рак представляет собой солидные опухоли. В некоторых вариантах осуществления солидные опухоли представляют собой местнораспространенные или метастатические солидные опухоли. В дополнительном варианте осуществления солидные опухоли представляют собой местнораспространенные или метастатические солидные опухоли со слиянием генов RET, которые прогрессировали во время или после предшествующего системного лечения или у которых нет удовлетворительных альтернативных вариантов лечения. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с переупорядоченным во время трансфекции слиянием генов (RET), как обнаружено с помощью одобренного FDA теста. В другом варианте осуществления рак представляет собой распространенный или метастатический рак щитовидной железы со слиянием генов RET, выявленный с помощью теста, одобренного FDA, требующий системной терапии и рефрактерный к радиоактивному йоду (если радиоактивный йод является подходящим).

[0118] Примеры, которые следуют ниже, представлены только в целях иллюстрации и описания определенных вариантов реализации, подпадающих под объем способов, описанных в данном документе, и охватываемых формулой изобретения.

[0119] ПРИМЕРЫ

[0120] Селперкатинон, (6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-5,3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил), используемый в процедурах кристаллизации, описанных в данном документе, был получен с использованием методик и способов, описанных в патенте США № 10112942.

[0121] Пример 1. Процесс кристаллизации с охлаждением в грамм-масштабе с получением формы А

[0122] Используя реактор химического синтеза (Easymax, Mettler Toledo), приблизительно 5 г селперкатинона загружали в реактор вместе с (11 объемами) ДМСО и нагревали при 70°C до растворения селперкатинона и достижения системой

заданной температуры 70°C. Через линии переноса теплообменника раствор может быть необязательно отфильтрован перед передачей в кристаллизатор. Реактор и линии переноса промывали (1 объем) ДМСО, который загружали в кристаллизатор и объединяли с раствором селперкатиноба. Полученный раствор охлаждали до 40 °С в течение 1,5 ч. После достижения заданной температуры 40°C в кристаллизатор (над поверхностью) медленно добавляли около 0,5 объема воды в течение 5 минут во избежание самоосаждения, обеспечивая соотношение растворителя около 96:4, ДМСО:вода (по объему). Раствор затравливали путем добавления 1 масс. % затравочных кристаллов формы А селперкатиноба (D90 ~7 мкм). Затравочные кристаллы можно добавлять в виде сухих затравочных кристаллов или в виде взвеси в минимальном объеме 80:20, ДМСО:вода (по объему). Затравленный раствор инкубировали в течение около 30 мин. После 30-минутной инкубации добавляли 2,5 объема воды комнатной температуры в течение 1 часа. В конце добавления воды композиция имеет соотношение растворителей около 80:20, ДМСО:вода (по объему).

[0123] Сразу после добавления 2,5 объемов воды реактор охлаждали до 0 °С в течение 2 часов (скорость 20 °С/ч). После достижения температуры 0 °С температуру взвеси поддерживали на уровне 0 °С в течение 1 часа. Твердое вещество выделяли фильтрованием, необязательно при температуре охлаждения, со скоростью, которая поддерживает влажный осадок на фильтре. Отфильтрованное твердое вещество промывали 8 объемами первого промывочного раствора ДМСО/вода (80/20, по объему) и осадок фильтровали досуха. Сухой осадок дополнительно промывали 8 объемами второго промывочного раствора воды и фильтровали досуха. К сухому осадку на фильтре добавляли еще 8 объемов воды при перемешивании (например, 30-60 с.) для ресуспендирования твердого материала осадка. Промывание водой продолжали до тех пор, пока количество остаточного ДМСО, обнаруженного в образце, не станет 0,5 % или меньше. После достижения остаточного порога ДМСО осадок на фильтре промывали 8 объемами МТБЭ для вытеснения воды. Для дальнейшего снижения остаточного содержания воды в твердом материале можно проводить необязательную дополнительную промывку вытеснением с использованием МТБЭ (8 объемов). Полученную твердую форму А селперкатиноба сушили при 45°C в вакууме, поддерживая небольшой поток газообразного азота через сушилку. Полученный селперкатиноб содержал от около 94 до около 98 масс. % формы А.

[0124] Пример 2 - Процесс кристаллизации с охлаждением в грамм-масштабе с повышенными температурами сушки с получением формы А

[0125] Используя реактор химического синтеза (Easymax, Mettler Toledo), приблизительно 6 г селперкатиноба загружали в реактор вместе с дегазированным ДМСО (11 объемов) и нагревали при 70°C в атмосфере N₂ до растворения селперкатиноба и достижения системой заданной температуры 70°C. В реактор дополнительно загружали ДМСО (1 объем). Полученный раствор охлаждали до 40 °C в течение 1,5 ч. Как только достигается заданная температура 40°C, в кристаллизатор (над поверхностью) медленно добавляли 0,5 объема воды в течение 5 минут, чтобы избежать самоосаждения, обеспечивая соотношение растворителя около 96:4, ДМСО:вода (по объему). Раствор затравливали путем добавления 1 % масс. затравочных кристаллов формы А селперкатиноба. Затравленный раствор инкубировали в течение около 30 мин. После 30-минутной инкубации добавляли 2,5 объема воды комнатной температуры в течение 1 часа. Сразу после добавления 2,5 объемов воды реактор охлаждали до 0 °C в течение 2 часов. После достижения температуры 0 °C температуру взвеси поддерживали на уровне 0 °C в течение 1 часа. Взвесь переносили из реактора на 10-микронный одноразовый фильтр и полностью дегидратировали. Отфильтрованное твердое вещество выделяли под вакуумом (например, в течение 20 минут). Затем отфильтрованное твердое вещество промывали 8 объемами первого промывочного раствора ДМСО/воды (80/20 по объему) и осадок фильтровали досуха. Сухой осадок дополнительно промывали 8 объемами второго промывочного раствора воды и фильтровали досуха. К сухому осадку добавляли 8 объемов воды при перемешивании (например, 10-30 с) для ресуспендирования твердого материала осадка. Твердые вещества отделяли фильтрованием. К сухому осадку добавляли 8 объемов МТБЭ при перемешивании (например, 30 с) для ресуспендирования твердого материала осадка. Твердые вещества отделяли фильтрованием. Для дальнейшего снижения остаточного содержания воды в твердом материале можно проводить необязательную дополнительную промывку вытеснением с использованием МТБЭ. Полученную твердую форму А селперкатиноба сушили при 60 °C в вакууме, поддерживая небольшой поток газообразного азота через сушилку.

[0126] Используя описанную выше методологию, проводили серию из семи экспериментов, которые обобщены в таблице 2, все при базовых условиях, чтобы выявить

любые изменения базового процесса. Два из экспериментов проводили в рамках серийных экспериментов с применением затравки (032 и 033), и в экспериментах использовали разные: качество исходного материала, количество/качество формы В в затравочном кристалле и общий масштаб. Значения, *выделенные курсивом*, представляют собой интеграцию ВЭЖХ нескольких известных примесей, которые присутствовали в исходном материале, используемом в каждом эксперименте. Первый набор интеграций примесей для каждой линии представляет собой профиль примесей исходного материала, а второй набор представляет собой профиль примесей выделенных твердых веществ после кристаллизации.

Таблица 2. Сводная информация об экспериментах при базовых условиях

Эксп	Селпад. исходный материал	Добавленная затравка (источник)	Результаты Форма В (масс. %)	ДМСО, мас с. % (ИПС- в пересчете на сухое вещество)	Конечный ДМСО (масс. %)	КФ (масс. %)	Амид ¹ (А %)	СОМ-1079 ² (А %)	Н-этил ³ (А %)
024	А	1 масс. % (a)	2,2	ИПС1: 1,07	0,22	0,86	0,13	0,05	0,02
				ИПС2: 0,28			0,06	0,01	0,03
025	А	1 масс. % (a)	2,7	0,54	0,23	0,97	0,13	0,05	0,02
				0,31			0,06	Н/О	Н/О
028	А	1 масс. % (a)	2,7	0,31	0,21	НО	0,13	0,05	0,02
				Н/А			0,06	Н/О	Н/О
029	В	1 масс. % (a)	3,3	0,37	0,27	0,87	0,15	0,4	0,44
				Н/А			0,1	0,17	0,21
032	В	1 масс. % (b)	<Потери при сушке	0,49	0,36	0,72	0,15	0,4	0,44
				Н/А			0,1	0,18	0,22
033	В	1 масс. % (b1)	<Потери при сушке	0,49	0,43	0,73	0,15	0,4	0,44
				Н/А			0,11	0,19	0,22
039 (10L)	С	1 масс. % (a)	5,7	0,72	0,20	0,46	Н/О	0,21	Н/О
				0,28			Н/О	0,11	Н/О

¹ 4-[6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид.

² 4-[6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

³ 4-[6-(6-этил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

(a) Затравка представляла собой одну партию, которая содержала 1,6 % формы В и имела d90 6 мкм.

(b) Затравка представляла собой одну партию, которая содержала 3,3 % формы В и имела d90 29 мкм.

(b1) Затравка представляла собой одну партию, но содержала НО формы В и имела d90 67 мкм.

А. Исходный материал представлял собой относительно чистую партию

В. Исходный материал представлял собой партию с примесями для проверки отбраковки примесей.

С. Исходный материал представлял собой вторую относительно чистую партию.

Способ ВЭЖХ, используемый для анализа конечных твердых веществ, приведен в таблице 3, а пример хроматограммы представлен на фигуре 1. СОМ-1074 представляет собой 6-метоксиникотинальдегид.

Таблица 3. Разработка способа ВЭЖХ для развития кристаллизации.

Колонка	Waters XBridge Shield C18 (4,6 мм × 75 мм, 3,5 мкм).		
Подвижная фаза А:	0,1 % ТФУ в воде		
Подвижная фаза В:	0,1 % ТФУ в АЦН		
Температура колонки:	25°C		
Скорость потока:	0,7 мл/мин		
Градиентный профиль	Время	%А	%В
	0	82	18
	5,25	15	85
	5,5	82	18
	7	82	18

[0127] Затравочный кристалл достаточного качества формы А селперкатиноба может усиливать рост и вторичное образование центров кристаллизации желаемой формы и уменьшать вариабельность, вызываемую беззатравочным процессом, который основан, например, на первичном образовании центров кристаллизации.

Спецификации затравочного кристалла могут быть использованы для контроля количества допустимого содержания формы В в затравке.

[0128] Пример 3. Обратный процесс добавления для прямого выделения формы А ДМСО насыщали избытком формы В при КТ. Из этой взвеси путем фильтрации получали растворы. 25 мл насыщенного раствора ДМСО помещали в шприц и

загружали со скоростью 1 мл/мин в емкость, содержащую 15 мл воды при 20°C (~63/37 ДМСО/Н₂O). На протяжении всего добавления наблюдали немедленную кристаллизацию. В конце добавления отбирали образец твердого вещества, и с помощью анализа РПД было обнаружено, что форма В отсутствует. Ожидается, что альтернативные объемы ДМСО и воды (и, соответственно, соотношение ДМСО/Н₂O) будут иметь схожий контроль над формой В благодаря высокой движущей силе. Ожидается, что соотношения в диапазоне от 90/10 до 20/80 дадут аналогичные результаты.

[0129] Пример 4. Процесс совместного добавления для прямого выделения формы А.

[0130] Эксперименты продемонстрировали совместное добавление, предназначенное для поддержания композиции растворителя либо 80/20 об. %, либо 90/10 об. % ДМСО/вода в кристаллизационной смеси с использованием исходного потока чистого селперкатиноба/ДМСО и исходного потока воды, добавляемого одновременно в емкость, содержащую затравочный слой в соответствующей системе растворителей ДМСО/вода. Пример описания процесса для процесса 80/20 приведен ниже.

[0131] Готовили воду (антирастворитель), набрав 3 объема в шприц.

[0132] Готовили раствор АФИ, растворив 1 эквивалентную основу АФИ, которая может быть формой А или формой В, в 12 объемах ДМСО и нагревали до 65°C для получения раствора. Полученный раствор помещали в шприц для дозирования. Для предотвращения кристаллизации указанный раствор следует поддерживать в горячем состоянии, однако в течение короткого времени, порядка нескольких часов, ему можно позволить охладиться до КТ без кристаллизации.

[0133] Готовили кристаллизатор, загрузив в него 3,2 объема ДМСО, 0,8 объема воды (ориентируясь на 4 объема в соотношении 80/20, чтобы объем был подходящим для перемешивания) и уравнивали до 20°C. Загружали 1 масс. % (необязательно) затравки формы А и начинали перемешивание.

[0134] Затем начинали совместное добавление, подавая оба раствора в течение 4 часов, объемные скорости потока и объемы рассчитывали для поддержания постоянного соотношения 80/20 ДМСО/вода.

[0135] После совместного добавления взвесь можно выделить сразу или после длительной выдержки.

[0136] Используя описанную выше методику, проводили серию из восьми экспериментов, сведенных в таблицу 4, для выявления значимых факторов, влияющих на чистоту формы. В нескольких экспериментах использовали смесь затравок формы А и формы В для проверки устойчивости условий.

Таблица 4 - Краткое представление условий для определения факторов, влияющих на чистоту формы

Эксп.	Процесс.	Селпад. Исходный материал	Скорость, об/мин	Добавленная затравка (источник)	Выделение	Форма В (масс. %)	Амид ¹ (А %)	СОМ-1079 ² (А %)	Н-этил ³ (А %)
1	80/20	В	250	1 масс. % (с)	Промывки вытеснением H ₂ O, MeOH, МТБЭ	1	0,15	0,4	0,44
							0,16	0,34	0,37
2	80/20	А	250	1 масс. % (d)	Промывки вытеснением H ₂ O, MeOH, МТБЭ	Н/О	-	-	-
3	80/20	А	1000	1 масс. % (d)	Промывки вытеснением H ₂ O, MeOH, МТБЭ	1,4	-	-	-
4	80/20	А	600	1 масс. % (d)	Промывки вытеснением H ₂ O, MeOH, МТБЭ	Н/О	-	-	-
5	80/20	В	300	10 масс. % (е)	Промывки вытеснением H ₂ O, MeOH, МТБЭ	6,3	0,15	0,4	0,44
							0,17	0,33	0,35
6	90/10	В	300	2,5 масс. % (f)	Промывки вытеснением H ₂ O, MeOH, МТБЭ	5	0,15	0,4	0,44
							0,14	0,23	0,25
7	90/10	В	300	2,1 масс. % (d)	70/30 ДМСО/H ₂ O, H ₂ O, MeOH (повторное переводение во взвесь)	5,7	0,15	0,4	0,44
							0,13	0,25	0,31
8	90/10	В	800	2,1 масс. % (d)	70/30 ДМСО/H ₂ O, H ₂ O, MeOH (повторное переводение во взвесь)	8,8	0,15	0,4	0,44
							0,12	0,24	0,30

с: Использовали соотношение 90/10 формы А и формы В.

d: Использовали соотношение 90/10 формы А и формы В, но с другой партией формы В по сравнению с (с).

e: Одна партия формы А, которая содержала 1,6 % формы В.

f: Использовали соотношение 95/5 формы А и формы В с применением тех же партий, что и в (d).

¹ 4-[6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид.

² 4-[6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

³ 4-[6-(6-этил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

А. Исходный материал представлял собой относительно чистую партию

В. Исходный материал представлял собой партию с примесями для проверки отбраковки примесей.

[0137] Результаты показали, что условия 80/20 обеспечивали лучший контроль формы А, чем условия 90/10, благодаря более высокому уровню перенасыщения. Таким образом, для обеспечения высокой чистоты формы А также можно использовать более высокие процентные соотношения вода/ДМСО, такие как 50/50 или 20/80. Продемонстрированные условия совместного добавления также являются репрезентативными для непрерывного процесса кристаллизации, в котором может осуществляться непрерывная подача и удаление взвеси.

[0138] Пример 5. Процесс получения и преобразования сольватов

[0139] Селперкатиноб может образовывать сольваты с молекулами растворителя, большинство из которых не стабильны при высушивании. В этом примере форму А селперкатиноба получали из сольвата дихлорметана (ДХМ).

[0140] В реакционном сосуде смешивали селперкатиноб (0,8751 г, АФИ) и насыщенный водой ДХМ (29,55 об.) и нагревали (35°C) до растворения. В качестве альтернативы для достижения аналогичных результатов можно использовать тот же объем ДХМ без насыщения водой. После растворения селперкатиноба добавляли гептан (10 об.) в течение 30 мин. После завершения добавления гептана смесь охлаждали до заданной температуры 25 °С в течение 30 мин. После достижения заданной температуры к смеси добавляли вторую порцию гептана (10 об.) в течение 30 минут.

После завершения добавления второй порции гептана смесь перемешивали в течение по меньшей мере 8 ч при температуре окружающей среды (25 °С). Полученное твердое вещество выделяли и промывали (одну промывку 4 об. гептана, вторую промывку 4 об. МТБЭ) и сушили при 45°С.

[0141] Полученное в результате этого способа твердое вещество характеризуется как сольват ДХМ, который образуется в конце кристаллизации и который превращается в форму А при высушивании. Образование сольвата, по-видимому, устраняет любую зависимость или влияние от формы затравочного кристалла.

[0142] В данном документе описано соединение формулы I, где соединение формулы I содержит по меньшей мере около 90 масс. % формы А, и при этом соединение формулы I получено путем добавления селперкатиноба к ДМСО с образованием смеси, нагревания смеси до около 50-70°С для растворения селперкатиноба и, таким образом, образования раствора, охлаждения раствора до около 40°С, а затем добавления первой порции и второй порции воды. Первая порция воды может составлять, например, около 0,5 объема воды, смесь селперкатиноб/ДМСО/вода необязательно затравливали затравочными кристаллами, добавляли вторую порцию воды в количестве около 2,5 объема воды, затем охлаждали смесь до 0°С и выделяли селперкатиноб формы А. После добавления первой порции воды соотношение ДМСО:вода составляло около 96:4. После добавления второй порции воды, например, 2,5 объема воды, соотношение ДМСО:вода составляло около 80:20. Выделенную форму А промывали около 8 объемами ДМСО:воды (80:20), фильтровали досуха, промывали второй раз еще 8 объемами ДМСО:воды (80:20) и снова фильтровали досуха. Затем осадок суспендировали в около 8 объемах воды и фильтровали. Этот процесс повторяли до тех пор, пока количество остаточного ДМСО, обнаруженного в образце, не составляло 0,5 % или менее. Затем осадок на фильтре промывали по меньшей мере один раз около 8 объемами МТБЭ. Затем форму А селперкатиноба сушили в вакууме при температуре около 45°С.

[0143] Варианты осуществления

[0144] Вариант осуществления 1. Способ превращения селперкатиноба в селперкатиноб формы А, включающий:

- a) растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем ДМСО, и, таким образом, образование раствора селперкатиноба в ДМСО;
- b) добавление воды к раствору селперкатиноба в ДМСО с образованием взвеси; и

- с) выделение кристаллизованной формы А селперкатиноба из взвеси, где форма А имеет пики РПД при около 4,9, 9,7 и 15,5° 2 θ ; или
- d) растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем дихлорметан, с получением раствора;
- e) добавление гептана к раствору при условиях, эффективных для образования взвеси;
- f) выделение формы А селперкатиноба из взвеси, где форма А имеет пики РПД при около 4,9, 9,7 и 15,5° 2 θ

[0145] Вариант осуществления 2. Способ превращения селперкатиноба в селперкатиноб формы А, включающий:

- a) растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем ДМСО, и, таким образом, образование раствора селперкатиноба в ДМСО;
- b) добавление воды к раствору селперкатиноба в ДМСО с образованием взвеси; и
- c) выделение кристаллизованной формы А селперкатиноба из взвеси, где форма А имеет пики РПД при около 4,9, 9,7 и 15,5° 2 θ .

[0146] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 2, где около 1 грамма селперкатиноба растворяют в около 10-15 мл ДМСО.

[0147] Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 2 или 3, где стадия а включает нагревание ДМСО и селперкатиноба до температуры от около 50 до 70°С.

[0148] Вариант осуществления 5. Способ по любому из вариантов осуществления 2-4, где стадия b включает добавление первой порции воды и второй порции воды.

[0149] Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 5, где после добавления первой порции воды соотношение ДМСО к воде составляет около 96:4 по объему.

[0150] Вариант осуществления 7. Способ по любому из вариантов осуществления 5-6, включающий охлаждение ДМСО и селперкатиноба до около 40°С перед добавлением первой порции воды.

[0151] Вариант осуществления 8. Способ по любому из вариантов осуществления 5-7, где после добавления второй порции воды соотношение ДМСО:вода составляет около 80:20.

[0152] Вариант осуществления 9. Способ по любому из вариантов осуществления 5-8, включающий добавление второй порции воды и охлаждение ДМСО:воды до около 0°С и, таким образом, образование взвеси.

[0153] Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 2-9, где стадия b включает добавление к раствору от около 0,1 до около 1 мл/г воды.

[0154] Вариант осуществления 11. Способ по любому из вариантов осуществления 2-10, где стадия b включает добавление к раствору не более, чем около 0,2 мл/г воды.

[0155] Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 2-11, дополнительно включающий добавление затравочных кристаллов селперкатиноба к ДМСО:воде.

[0156] Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 12, где к ДМСО:воде добавляют от около 1 до 15 масс. % затравочных кристаллов формы А селперкатиноба.

[0157] Вариант осуществления 14. Способ по вариантам осуществления 12 или 13, где к ДМСО:воде добавляют около 1 масс. % затравочных кристаллов формы А селперкатиноба.

[0158] Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 12-14, включающий добавление затравочных кристаллов селперкатиноба перед добавлением второй порции воды.

[0159] Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 2-15, где стадия с включает вакуумную фильтрацию.

[0160] Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 2-15, где стадия с включает разделение центрифугированием.

[0161] Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 2-17, где форму А селперкатиноба, выделенную на стадии с, промывают растворителем, содержащим МТБЭ и/или воду.

[0162] Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 2-18, дополнительно включающий сушку формы А селперкатиноба.

[0163] Вариант осуществления 20. Способ превращения селперкатиноба в селперкатиноб формы А, включающий:

- a. растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем дихлорметан, с получением раствора;
- b. добавление гептана к раствору при условиях, эффективных для образования взвеси;
- c. выделение формы А селперкатиноба из взвеси, где форма А имеет пики РПД при около 4,9, 9,7 и 15,5° 2 θ .

- [0164] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 20, где около 1 грамма селперкатиноба растворяют в около 25-35 мл дихлорметана.
- [0165] Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 20-21, где стадия а включает нагревание селперкатиноба и растворителя, содержащего дихлорметан, до температуры от около 30 °С до 40 °С.
- [0166] Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 20-22, где стадия б включает добавление первой порции гептана и второй порции гептана.
- [0167] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 23, где первая порция гептана содержит около 8-12 мл гептана/г селперкатиноба.
- [0168] Вариант осуществления 25. Способ по вариантам осуществления 23 или 24, где вторая порция гептана содержит около 8-12 мл гептана/г селперкатиноба.
- [0169] Вариант осуществления 26. Способ по любому из вариантов осуществления 20-25, где стадия б включает охлаждение до температуры меньше, чем около 30 °С и выше, чем около 20 °С.
- [0170] Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 26, где стадия б включает охлаждение до температуры около 25 °С.
- [0171] Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 20-27, где стадия б включает перемешивание в течение по меньшей мере около 8 часов.
- [0172] Вариант осуществления 29. Фармацевтическая композиция, содержащая форму А селперкатиноба, полученную по любому из вариантов осуществления 1–28.
- [0173] Вариант осуществления 30. Композиция по варианту осуществления 29, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.
- [0174] Вариант осуществления 31. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 29 или 30, где композиция содержит менее, чем около 20 масс. % других кристаллических форм селперкатиноба.
- [0175] Вариант осуществления 32. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 29 или 30, где композиция содержит менее, чем около 10 масс. % других кристаллических форм селперкатиноба.
- [0176] Вариант осуществления 33. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 29 или 30, где композиция содержит менее, чем около 5 масс. % других кристаллических форм селперкатиноба.

[0177] Вариант осуществления 34. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 29 или 30, где композиция, содержащая форму А селперкатиноба, является по существу чистой.

[0178] Вариант осуществления 35. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества формы А селперкатиноба по любому из вариантов осуществления 1-28 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 29-34.

[0179] Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 35, где рак представляет собой RET-ассоциированный рак.

[0180] Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 35 или 36, где рак выбран из группы, состоящей из: солидных опухолей, рака легкого, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (МЭН2А или МЭН2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионевроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

[0181] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 37, где рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

[0182] Вариант осуществления 39. Способ по варианту осуществления 37, где рак представляет собой рак легкого, и рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, бронхиальную карциному легкого, RET-слитый рак легкого или аденокарциному легкого.

[0183] Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 37, где рак представляет собой солидные опухоли.

[0184] Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 37 или 40, где солидные опухоли представляют собой местнораспространенные или метастатические солидные опухоли.

[0185] Вариант осуществления 42. Способ по варианту осуществления 41, где солидные опухоли представляют собой местнораспространенные или метастатические солидные опухоли со слиянием генов RET, которые прогрессировали на фоне или

после предшествующего системного лечения или не имеют удовлетворительных альтернативных вариантов лечения.

[0186] Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 35 или 36, где рак представляет собой местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с переупорядоченным во время трансфекции слиянием генов (RET), как обнаружено с помощью одобренного FDA теста.

[0187] Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 35 или 36, где рак представляет собой распространенный или метастатический рак щитовидной железы со слиянием генов RET, выявленный с помощью теста, одобренного FDA, требующий системной терапии и рефрактерный к радиоактивному йоду (если радиоактивный йод является подходящим).

[0188] Вариант осуществления 45. Способ по любому из вариантов осуществления 35-44, где фармацевтическая композиция содержит около 40 мг формы А селперкатиноба.

[0189] Вариант осуществления 46. Способ по любому из вариантов осуществления 35-44, где фармацевтическая композиция содержит около 80 мг формы А селперкатиноба.

[0190] Вариант осуществления 47. Способ по любому из вариантов осуществления 35-44, где фармацевтическая композиция содержит около 120 мг формы А селперкатиноба.

[0191] Вариант осуществления 48. Способ по любому из вариантов осуществления 35-44, где фармацевтическая композиция содержит около 160 мг формы А селперкатиноба.

[0192] Вариант осуществления 49. Способ по любому из вариантов осуществления 35-48, где фармацевтическая композиция представлена в виде таблетки.

[0193] Вариант осуществления 50. Способ по любому из вариантов осуществления 35-48, где фармацевтическая композиция представлена в виде капсулы.

[0194] Вариант осуществления 51. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере около 80 масс. % формы А селперкатиноба или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в терапии, где фармацевтическая композиция содержит форму А селперкатиноба, которая была получена в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-50.

[0195] Вариант осуществления 52. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере около 80 масс. % формы А селперкатиноба или его фармацевтически

приемлемой соли, для применения в соответствии с вариантом осуществления 51, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

[0196] Вариант осуществления 53. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 51 или 52, где фармацевтическая композиция содержит менее чем около 20 масс. % других форм селперкатиниба.

[0197] Вариант осуществления 54. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 51 или 52, где композиция содержит менее, чем около 10 масс. % других форм селперкатиниба.

[0198] Вариант осуществления 55. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 51 или 52, где композиция содержит менее, чем около 5 масс. % других форм селперкатиниба.

[0199] Вариант осуществления 56. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 51 или 52, где композиция, содержащая форму А селперкатиниба, является по существу чистой.

[0200] Вариант осуществления 57. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере около 80 масс. % формы А селперкатиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака.

[0201] Вариант осуществления 58. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере около 80 масс. % формы А селперкатиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака, где фармацевтическая композиция содержит форму А селперкатиниба, которая была получена в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-50.

[0202] Вариант осуществления 59. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 57 или 58, где фармацевтическая композиция содержит менее, чем около 20 масс. % других форм селперкатиниба.

[0203] Вариант осуществления 60. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 57 или 58, где фармацевтическая композиция содержит менее, чем около 10 масс. % других форм селперкатиниба.

[0204] Вариант осуществления 61. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 57 или 58, где фармацевтическая композиция содержит менее, чем около 5 масс. % других форм селперкатиниба.

[0205] Вариант осуществления 62. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 57-61, где рак представляет собой RET-ассоциированный рак.

[0206] Вариант осуществления 63. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 57-61, где рак выбран из группы, состоящей из: солидных опухолей, рака легкого, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (МЭН2А или МЭН2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака груди, колоректального рака, папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

[0207] Вариант осуществления 64. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 63, где рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

[0208] Вариант осуществления 65. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 63, где рак представляет собой рак легкого, и рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, бронхиоллярную карциному легкого, RET-слитый рак легкого или аденокарциному легкого.

[0209] Вариант осуществления 66. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 62 или 63, где рак представляет собой RET-слитый рак легкого.

[0210] Вариант осуществления 67. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 63, где рак представляет собой солидные опухоли.

[0211] Вариант осуществления 68. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 63 или 67, где солидные опухоли представляют собой местнораспространенные или метастатические солидные опухоли.

[0212] Вариант осуществления 69. Фармацевтическая композиция для применения по вариантам осуществления 63, 67 или 68, где солидные опухоли представляют собой местнораспространенные или метастатические солидные опухоли со слиянием гена RET, прогрессирующие на фоне или после предшествующего системного лечения или не имеющие удовлетворительных альтернативных вариантов лечения.

[0213] Вариант осуществления 70. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 63, где рак представляет собой местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с переупорядоченным во время трансфекции слиянием генов (RET), как обнаружено с помощью одобренного FDA теста.

[0214] Вариант осуществления 71. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 63, где рак представляет собой распространенный или метастатический рак щитовидной железы со слиянием генов RET, выявленный с помощью теста, одобренного FDA, требующий системной терапии и рефрактерный к радиоактивному йоду (если радиоактивный йод является подходящим).

[0215] Вариант осуществления 72. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-71, где фармацевтическая композиция содержит около 40 мг формы А селперкатиноба.

[0216] Вариант осуществления 73. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-71, где фармацевтическая композиция содержит около 80 мг формы А селперкатиноба.

[0217] Вариант осуществления 74. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-71, где фармацевтическая композиция содержит около 120 мг формы А селперкатиноба.

[0218] Вариант осуществления 75. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-71, где фармацевтическая композиция содержит около 160 мг формы А селперкатиноба.

[0219] Вариант осуществления 76. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-75, где фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки.

[0220] Вариант осуществления 77. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-75, где фармацевтическая композиция представлена в форме капсулы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ превращения селперкатиניба в селперкатиניб формы А, включающий:
 - a. растворение селперкатиниба в растворителе, содержащем ДМСО, и, таким образом, получение раствора селперкатиниба в ДМСО;
 - b. добавление воды к раствору селперкатиниба в ДМСО с образованием взвеси; и
 - c. выделение кристаллической формы А селперкатиниба из взвеси, где форма А имеет пики РПД при около 4,9, 9,7 и 15,5° 2 θ .
2. Способ по п. 1, в котором около 1 грамма селперкатиниба растворяют в около 10-15 мл ДМСО.
3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором стадия а включает нагревание ДМСО и селперкатиниба до температуры от около 50 до 70°C.
4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором стадия b включает добавление первой порции воды и второй порции воды.
5. Способ по п. 4, в котором после добавления первой порции воды соотношение ДМСО к воде составляет около 96:4 по объему.
6. Способ по любому из пп. 4-5, включающий охлаждение ДМСО и селперкатиниба до около 40°C перед добавлением первой порции воды.
7. Способ по любому из пп. 4-6, в котором после добавления второй порции воды соотношение ДМСО:вода составляет около 80:20.
8. Способ по любому из пп. 4-7, включающий добавление второй порции воды и охлаждение ДМСО:воды до около 0°C и, таким образом, образование взвеси.
9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором стадия b включает добавление к раствору от около 0,1 до около 1 мл/г воды.
10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором стадия b включает добавление к раствору не более 0,2 мл/г воды.
11. Способ по любому из пп. 1-10, дополнительно включающий добавление затравочных кристаллов селперкатиниба к ДМСО:воде.
12. Способ по п. 11, в котором к ДМСО:воде добавляют от около 1 до 15 масс. % затравочных кристаллов формы А селперкатиниба.
13. Способ по п. 11 или п. 12, в котором к ДМСО:воде добавляют около 1 масс. % затравочных кристаллов формы А селперкатиниба.
14. Способ по любому из пп. 11-13, включающий добавление затравочных кристаллов селперкатиниба перед добавлением второй порции воды.

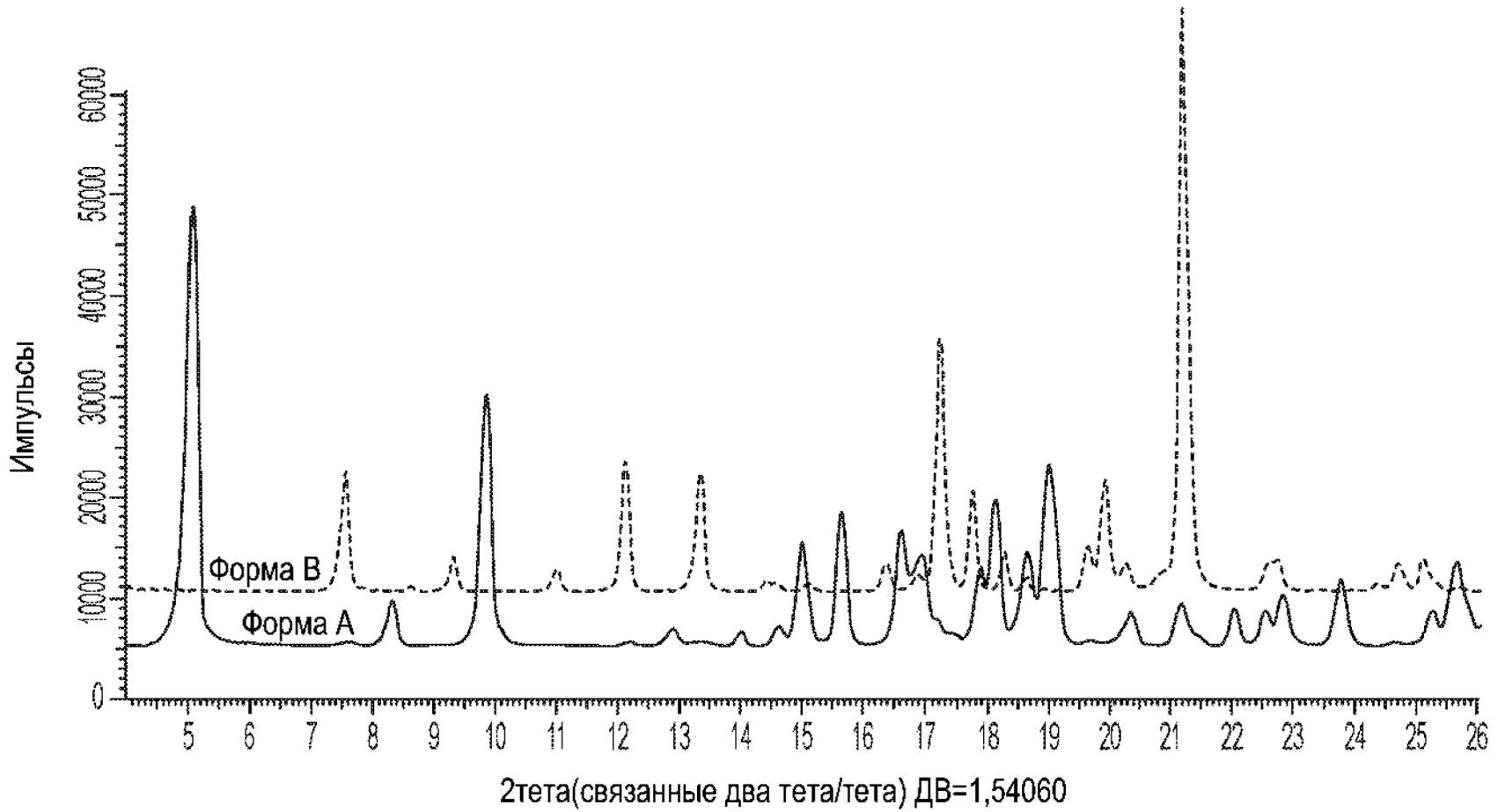
15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором стадия с включает вакуумную фильтрацию.
16. Способ по любому из пп. 1-14, в котором стадия с включает разделение центрифугированием.
17. Способ по любому из пп. 1-16, включающий промывку выделенной на стадии с формы А селперкатиноба растворителем, включающим МТБЭ и/или воду.
18. Способ по любому из пп. 1-17, дополнительно включающий сушку формы А селперкатиноба.
19. Способ превращения селперкатиноба в селперкатиноб формы А, включающий:
 - а. растворение селперкатиноба в растворителе, содержащем дихлорметан, с получением раствора;
 - б. добавление гептана к раствору при условиях, эффективных для образования взвеси;
 - с. выделение формы А селперкатиноба из взвеси, где форма А имеет пики РПД при около 4,9, 9,7 и 15,5° 2θ.
20. Способ по п. 19, в котором около 1 грамма селперкатиноба растворяют в около 25-35 мл дихлорметана.
21. Способ по любому из пп. 19-20, в котором стадия а включает нагревание селперкатиноба и растворителя, содержащего дихлорметан, до температуры от около 30°C до 40°C.
22. Способ по любому из пп. 19-21, в котором стадия б включает добавление первой порции гептана и второй порции гептана.
23. Способ по п. 22, в котором первая порция гептана содержит около 8-12 мл гептана/г селперкатиноба.
24. Способ по п. 22 или п. 23, в котором вторая порция гептана содержит около 8-12 мл гептана/г селперкатиноба.
25. Способ по любому из пп. 19-24, в котором стадия б включает охлаждение до температуры менее, чем около 30 °С и более, чем около 20 °С.
26. Способ по п. 25, в котором стадия б включает охлаждение до температуры около 25°C.
27. Способ по любому из пп. 19-26, в котором стадия б включает перемешивание в течение по меньшей мере около 8 ч.
28. Фармацевтическая композиция, содержащая форму А селперкатиноба, полученного по любому из пп. 1-35.

29. Композиция по п. 28, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.
30. Фармацевтическая композиция по п. 28 или п. 29, где композиция содержит менее, чем около 20 масс. % других кристаллических форм селперкатиноба.
31. Фармацевтическая композиция по п. 28 или п. 29, где композиция содержит менее, чем около 10 масс. % других кристаллических форм селперкатиноба.
32. Фармацевтическая композиция по п. 28 или п. 29, где композиция содержит менее, чем около 5 масс. % других кристаллических форм селперкатиноба.
33. Фармацевтическая композиция по п. 28 или п. 29, где композиция, содержащая форму А селперкатиноба, является по существу чистой.
34. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества формы А селперкатиноба, полученного по любому из пп. 1–27, или фармацевтической композиции по любому из пп. 28–33.
35. Способ по п. 34, в котором рак представляет RET-ассоциированный рак.
36. Способ по п. 34 или п. 35, в котором рак выбран из группы, состоящей из: солидных опухолей, рака легкого, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (МЭН2А или МЭН2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионевроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.
37. Способ по п. 36, в котором рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.
38. Способ по п. 36, в котором рак представляет собой рак легкого, и рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, бронхиолярную карциному легкого, RET-слитый рак легкого или аденокарциному легкого.
39. Способ по п. 36, в котором рак представляет собой солидные опухоли.
40. Способ по п. 36 или п. 39, в котором солидные опухоли представляют собой местнораспространенные или метастатические солидные опухоли.

41. Способ по п. 40, в котором солидные опухоли представляют собой местнораспространенные или метастатические солидные опухоли со слиянием гена RET, которые прогрессировали во время или после предшествующего системного лечения или у которых нет удовлетворительных альтернативных вариантов лечения.

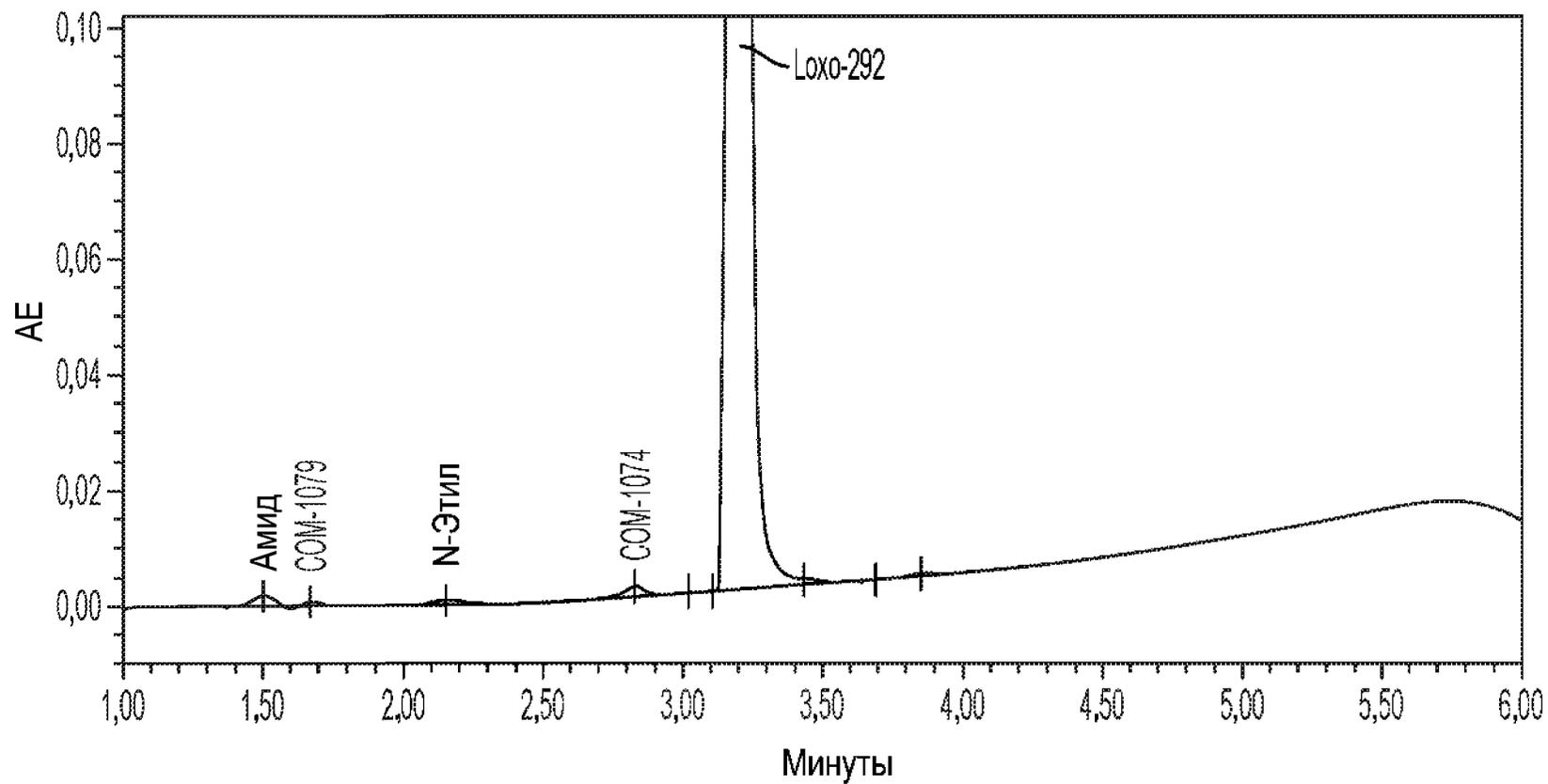
42. Способ по п. 34 или п. 35, в котором рак представляет собой местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с переупорядоченным во время трансфекции слиянием генов (RET), как обнаружено с помощью одобренного FDA теста.

43. Способ по п. 34 или 35, в котором рак представляет собой распространенный или метастатический рак щитовидной железы со слиянием гена RET, как обнаружено с помощью одобренного FDA теста, требующий системной терапии и рефрактерный к радиоактивному йоду (если радиоактивный йод является подходящим).

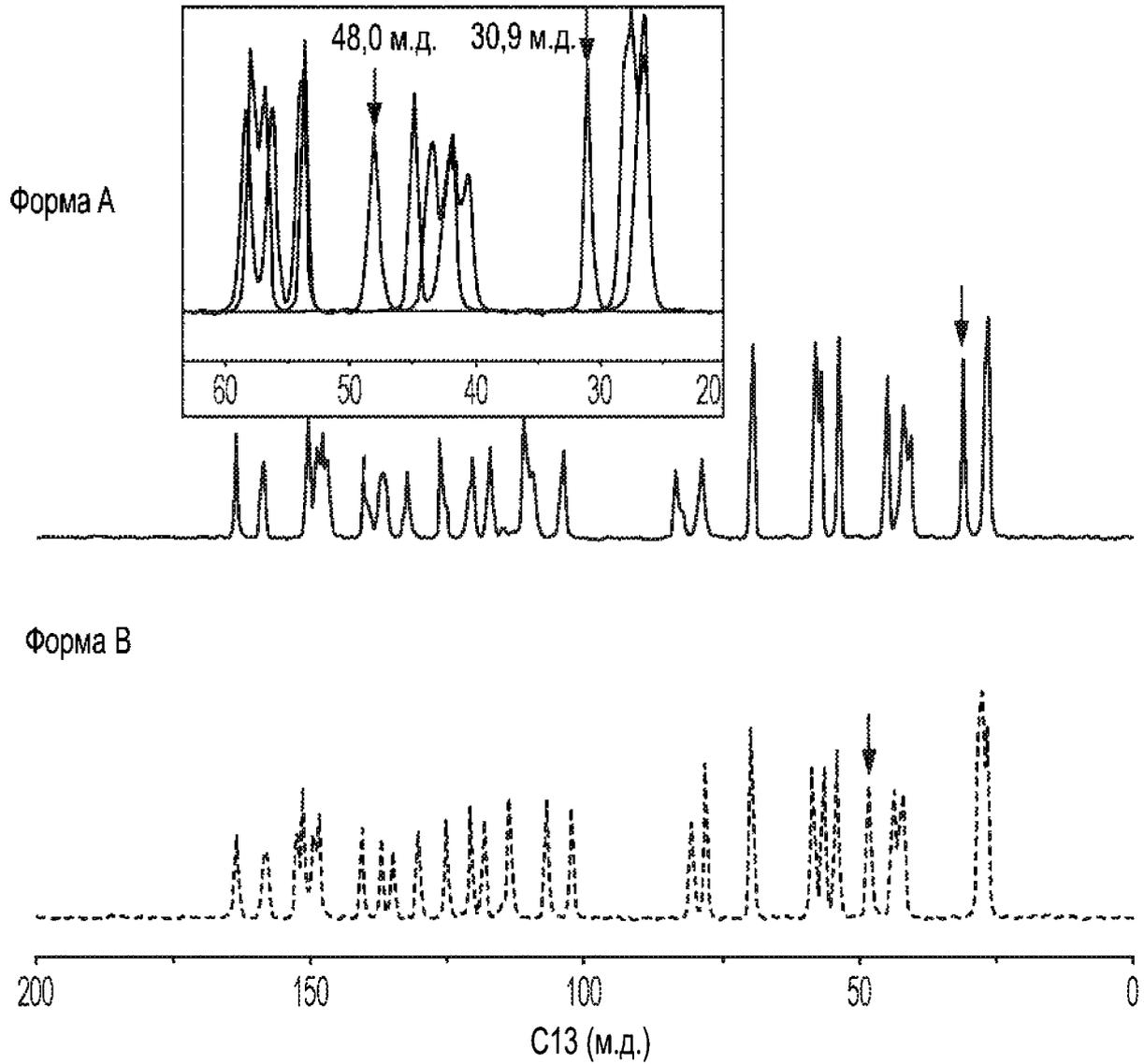


ФИГ. 1

Автомасштабированная хроматограмма



ФИГ. 2



^{13}C тфЯМР формы А и формы В, уникальные пики показаны на вставке

ФИГ. 3