

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491017** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.08.27**

(51) Int. Cl. *C07D 403/14* (2006.01)  
*A61K 31/517* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.10.19**

---

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ, КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) PCT/CN2021/125016

(32) 2021.10.20

(33) CN

(86) PCT/CN2022/126169

(87) WO 2023/066296 2023.04.27

(71) Заявитель:

**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CN)**

(72) Изобретатель:

**Ван Чжэн, Чжоу Дин, Чэн Цзыцян  
(CN)**

(74) Представитель:

**Хмара М.В. (RU)**

---

(57) Раскрыты кристаллические формы (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-илокси)-3-метилфенил)-5-((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)-6-метоксихиназолин-4-амин, способы их получения, фармацевтические композиции, содержащие одну или более кристаллических форм в качестве активного ингредиента, и применение кристаллических форм в лечении гиперпролиферативных заболеваний.

**202491017**  
**A1**

**202491017**

**A1**

# КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ, КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 Настоящая заявка испрашивает преимущества приоритета международной патентной заявки № PCT/CN2021/125016, поданной 10/20/2021, раскрытие которой включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 Раскрыты кристаллические формы (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-фс]пиримидин-7-илокси)-3-метилфенил)-5-((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)-6-метоксихиназолин-4-амин, способы их получения, фармацевтические композиции, содержащие одну или более кристаллических форм в качестве активного ингредиента, и применение кристаллических форм в лечении  
15 гиперпролиферативных заболеваний.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Семейство рецепторной тирозинкиназы I типа состоит из четырех структурно родственных рецепторов: EGFR (ErbB1 или HER1), ErbB2 (HER2),  
20 ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER4) (обзор в Riese and Stern, Bioessays, 1998, 20: 41-48; Olayioye *et al.*, EMBO Journal, 2000, 19: 3159-3167; и Schlessinger, Cell, 2002, 110: 669-672). Структуры всех четырех членов семейства почти одинаковы и состоят из внеклеточной области, эктодомена или лигандсвязывающей области, одной трансмембранной области и внутриклеточного цитоплазматического  
25 тирозинкиназного домена.

Было продемонстрировано, что ErbB2 играет роль в развитии рака. Сверхэкспрессия ErbB2 встречается у 20-25% пациентов с раком молочной железы (PMЖ) (Leyland-Jones B, J Clin Oncol., 2009, 5278-86). Ежегодно диагностируется приблизительно 1,7 миллиона новых случаев PMЖ (Cardoso F, *et al.*, Breast, 2018,  
30 131-138), а 80% случаев PMЖ являются инвазивными, что требует химиотерапии, лучевой или таргетной терапии, помимо хирургического вмешательства (Dai X., *et al.*, Am J Cancer Res, 2015, 2929-2943). Метастазы в головной мозг являются частым явлением у пациентов с метастатическим раком молочной железы. Общая выживаемость пациентов с раком молочной железы с метастазами в головной мозг  
35 (BCBM) колеблется от 2 до 25,3 месяцев (Leone J. P. Exp. Hematol. Oncol., 2015, 4,

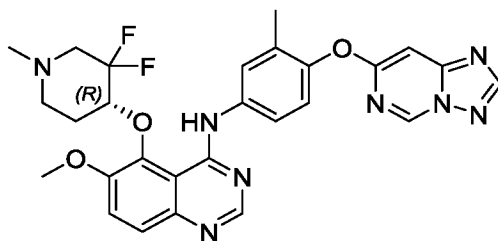
33). Хирургия, лучевая терапия всего мозга (WBRT) и стереотаксическая радиохирургия (SRS) являются тремя основными вариантами лечения ВСВМ. Хирургическое вмешательство применяется при одиночных или до трех метастазах в головной мозг. SRS можно использовать у пациентов с четырьмя или менее  
5 внутричерепными поражениями. WBRT используется для лечения множественных метастазов в головной мозг, но может привести к значительному снижению нейροкогнитивной способности (Venur V.A. *et al.*, Int. J. Mol. Sci., 2016, 1543).

По сравнению с другими типами рака молочной железы положительные по ErbB2 опухоли имеют более высокую частоту метастазов в головной мозг, до 50%  
10 положительных по ErbB2 пациентов с раком молочной железы развивают внутричерепные метастазы (Leyland-Jones B, J Clin Oncol., 2009, 5278-86). Высокая распространенность ВСВМ положительных по ErbB2 пациентов объясняется присущим тропизмом положительных по ErbB2 клеток рака молочной железы в мозгу, длительной выживаемостью пациентов, получавших анти-ErbB2-терапию, и  
15 ограниченной внутричерепной активностью анти-ErbB2-терапии (Venur V.A. *et al.*, Int. J. Mol. Sci., 2016, 17, 1543).

Для клинического применения было разработано несколько средств в отношении ErbB2, включая моноклональные антитела, такие как трастузумаб, конъюгаты антитело-лекарственный препарат (ADC), такие как T-DM1, и  
20 ингибиторы тирозинкиназы (TKI), такие как лапатиниб, нератиниб, афатиниб и тукатиниб (Kabraji S. *et al.*, Clinical Cancer Research, 2018, 3351; Askoxylakis V., *et al.*, JNCI J Natl Cancer Inst, 2015, 763-763; Tanaka, Y. *et al.*, Scientific Reports, 2018, 343; Zhang, Shirong, *et al.*, Acta Pharmacologica Sinica, 2017, 233-240; Dinkel V, *et al.*, Cancer Research, 2012, 72). Однако ни одно из этих антител, ADC и TKI не  
25 считается проникаемым для центральной нервной системы (ЦНС). Ограниченная клиническая эффективность наблюдалась при лечении пациентов с ВСВМ вышеупомянутыми антителами, не проникающими в мозг, ADC и TKI.

Международная патентная публикация № WO 2020/057511 A1, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки, описывает  
30 соединения хиназолина, которые ингибируют рецепторную тирозинкиназу I типа, демонстрируют хорошее проникновение в мозг животных и обладают благоприятными профилями токсичности (например, пониженной активностью к hERG), и, таким образом, особенно полезны в лечении заболеваний или состояний, опосредованных рецепторными тирозинкиназами I типа, в частности заболеваний  
35 или состояний, связанных с ErbB2, включая рак (например, метастатический рак,

такой как метастазы в головной мозг). Специфическое соединение, которое идентифицировано как (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-илокси)-3-метилфенил)-5-((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)-6-метоксихиназолин-4-амин (также называемый в данном документе соединением (I)),



(I),

5  
10  
считается эффективным ингибитором ErbB2 (HER2), проникающим через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), проявляющим высокую селективность в отношении EGFR дикого типа для минимизации опосредованной EGFR диареи и кожной сыпи и, таким образом, полезен в лечении положительных по ErbB2  
10 пациентов с РМЖ с метастазами в головной мозг или без них (см. Пример 31 и биохимический анализ в WO 2020/057511 A1).

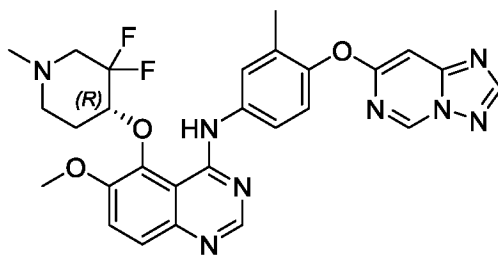
Полиморфизм представляет собой возникновение различных кристаллических форм одного соединения и является свойством некоторых соединений и комплексов. Таким образом, полиморфы представляют собой  
15 отдельные твердые вещества, имеющие одну и ту же молекулярную формулу, однако каждый полиморф может иметь разные физические свойства в твердом состоянии. Следовательно, одно соединение может давать начало множеству полиморфных форм, причем каждая форма имеет разные и различные физические свойства в твердом состоянии, такие как разные профили растворимости,  
20 температуры плавления, сыпучести, скорости растворения и/или разные пики рентгеновской дифрактограммы. На эти практические физические характеристики влияют конформация и ориентация молекул в элементарной ячейке, что определяет ту или иную полиморфную форму вещества. Из-за возможности переменной растворимости каждого полиморфа идентификация существования  
25 фармацевтических полиморфов имеет важное значение для обеспечения фармацевтических препаратов с предсказуемыми профилями растворимости. Желательно исследовать все твердые формы лекарственного препарата, включая все полиморфные формы, и определить стабильность, растворимость и свойства текучести каждой полиморфной формы. Полиморфные формы соединения можно  
30 различить в лаборатории с помощью рентгеновской дифракционной спектроскопии, такой как рентгеновская порошковая дифрактограмма («РПД»), и другими

способами, такими как инфракрасная спектроскопия. Кроме того, полиморфные формы одного и того же лекарственного вещества или активного фармацевтического ингредиента могут вводиться сами по себе или быть составлены в виде фармацевтической композиции лекарственного продукта, и в фармацевтической области хорошо известно, что они влияют, например, на растворимость, стабильность, текучесть, пластичность и сжимаемость лекарственных субстанций, а также безопасность и эффективность лекарственных продуктов. Подробнее см. Hilfiker, Rolf (ed.), Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Weinheim, Germany: Wiley-VCH 2006.

Открытие новых полиморфных форм фармацевтически полезного соединения дает новую возможность улучшить эксплуатационные характеристики фармацевтического продукта. Таким образом, существует постоянная потребность в исследовании полиморфных форм вышеупомянутых хиназолиновых соединений, которые проявляют ингибирующую активность в отношении рецепторных тирозинкиназ I типа. В настоящее время обнаружено, что существуют новые полиморфные формы соединения (I).

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллическим формам (*R*)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-илокси)-3-метилфенил)-5-((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)-6-метоксихиназолин-4-амин (соединение (I)), которые представляют собой комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой или свободное основание.



(I),

В некоторых вариантах осуществления комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой или свободное основание представляют собой сольват или несольват. В некоторых вариантах осуществления комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой представляет собой соль, или сокристалл, или сокристалл соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты кристаллические формы соединения (I), обозначенные как фумарат типа А, фумарат типа Б, фумарат типа В, фумарат

5 типа Д, свободное основание типа А, свободное основание типа Б, свободное основание типа В, свободное основание типа Г, свободное основание типа Д, свободное основание типа Е, свободное основание типа Ж, соль HCl типа А, соль HCl типа Б, мезилат типа А, мезилат типа Б, фосфат типа А, L-тарترات типа А и адипат типа А.

10 В другом аспекте настоящее изобретение относится к аморфным формам соединения (I), которые представляют собой фармацевтически приемлемую соль или свободное основание. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты аморфные формы соединения (I), обозначенные как аморфный фумарат и аморфное свободное основание.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам получения кристаллических форм соединения (I).

Также в данном документе раскрыты способы получения аморфных форм соединения (I).

15 В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллическую форму или аморфную форму соединения (I), и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

20 В другом аспекте настоящее изобретение относится к лекарственным формам, содержащим терапевтически эффективное количество кристаллической формы, аморфной формы или фармацевтической композиции, описанных в данном документе.

25 В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или облегчения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллической формы или аморфной формы соединения (I).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллическим формам или аморфным формам соединения (I) для применения в лечении или облегчении гиперпролиферативного заболевания.

30 В другом аспекте настоящее изобретение относится к использованию кристаллических форм или аморфных форм соединения (I) для изготовления лекарственного средства для лечения или облегчения гиперпролиферативного заболевания.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

35 Краткое описание, а также последующее подробное описание становятся

более понятными при прочтении вместе с прилагаемыми графическими материалами. С целью иллюстрации изобретения на графических материалах показаны примерные варианты осуществления изобретения; однако изобретение не ограничивается конкретным раскрытием графических материалов. На графических материалах:

5 Фигура 1 представляет собой репрезентативную картину РПД фумарата типа А.

Фигура 2 представляет собой репрезентативную кривую ТГА фумарата типа А.

10 Фигура 3 представляет собой репрезентативную кривую ДСК фумарата типа А.

Фигура 4 представляет собой репрезентативный спектр  $^1\text{H}$  ЯМР фумарата типа А.

15 Фигура 5 представляет собой репрезентативное изображение РЛМ фумарата типа А.

Фигура 6 представляет собой репрезентативную картину РПД фумарата типа Б.

Фигура 7 представляет собой репрезентативную кривую ТГА фумарата типа Б.

20 Фигура 8 представляет собой репрезентативную кривую ДСК фумарата типа Б.

Фигура 9 представляет собой репрезентативный спектр  $^1\text{H}$  ЯМР фумарата типа Б.

25 Фигура 10 представляет собой репрезентативную картину РПД фумарата типа В.

Фигура 11 представляет собой репрезентативную картину РПД фумарата типа Д.

Фигура 12 представляет собой репрезентативную кривую ТГА фумарата типа Д.

30 Фигура 13 представляет собой репрезентативную кривую ДСК фумарата типа Д.

Фигура 14 представляет собой репрезентативную картину РПД свободного основания типа Б.

35 Фигура 15 представляет собой репрезентативную кривую ТГА свободного основания типа Б.

Фигура 16 представляет собой репрезентативную кривую ДСК свободного основания типа Б.

Фигура 17 представляет собой репрезентативный спектр  $^1\text{H}$  ЯМР свободного основания типа Б.

5        Фигура 18 представляет собой репрезентативное изображение PLM свободного основания типа А.

Фигура 19 представляет собой репрезентативную картину РПД свободного основания типа В.

10       Фигура 20 представляет собой репрезентативную кривую ТГА свободного основания типа В.

Фигура 21 представляет собой репрезентативную кривую ДСК свободного основания типа В.

Фигура 22 представляет собой репрезентативный спектр  $^1\text{H}$  ЯМР свободного основания типа В.

15       Фигура 23 представляет собой репрезентативную картину РПД свободного основания типа Г.

Фигура 24 представляет собой репрезентативную картину РПД свободного основания типа Д.

20       Фигура 25 представляет собой репрезентативную картину РПД свободного основания типа Е.

Фигура 26 представляет собой репрезентативную кривую ТГА свободного основания типа Е.

Фигура 27 представляет собой репрезентативную кривую ДСК свободного основания типа Е.

25       Фигура 28 представляет собой репрезентативную картину РПД свободного основания типа Ж.

Фигура 29 представляет собой репрезентативную кривую ТГА свободного основания типа Ж.

30       Фигура 30 представляет собой репрезентативную кривую ДСК свободного основания типа Ж.

Фигура 31 представляет собой репрезентативную картину РПД свободного основания типа А.

Фигура 32 представляет собой репрезентативную кривую ТГА свободного основания типа А.

35       Фигура 33 представляет собой репрезентативную кривую ДСК свободного



основания типа А.

Фигура 34 представляет собой репрезентативный спектр  $^1\text{H}$  ЯМР свободного основания типа А.

5 Фигура 35 представляет собой репрезентативную картину РПД соли  $\text{HCl}$  типа А.

Фигура 36 представляет собой репрезентативную кривую ТГА соли  $\text{HCl}$  типа А.

Фигура 37 представляет собой репрезентативную кривую ДСК соли  $\text{HCl}$  типа А.

10 Фигура 38 представляет собой репрезентативную картину РПД соли  $\text{HCl}$  типа Б.

Фигура 39 представляет собой репрезентативную кривую ТГА соли  $\text{HCl}$  типа Б.

15 Фигура 40 представляет собой репрезентативную кривую ДСК соли  $\text{HCl}$  типа Б.

Фигура 41 представляет собой репрезентативную картину РПД мезилата типа А.

Фигура 42 представляет собой репрезентативную кривую ТГА мезилата типа А.

20 Фигура 43 представляет собой репрезентативную кривую ДСК мезилата типа А.

Фигура 44 представляет собой репрезентативную картину РПД мезилата типа Б.

25 Фигура 45 представляет собой репрезентативную кривую ТГА мезилата типа Б.

Фигура 46 представляет собой репрезентативную кривую ДСК мезилата типа Б.

Фигура 47 представляет собой репрезентативную картину РПД фосфата типа А.

30 Фигура 48 представляет собой репрезентативную кривую ТГА фосфата типа А.

Фигура 49 представляет собой репрезентативную кривую ДСК фосфата типа А.

35 Фигура 50 представляет собой репрезентативную картину РПД L-тартрата типа А.

Фигура 51 представляет собой репрезентативную кривую ТГА L-тартрата типа А.

Фигура 52 представляет собой репрезентативную кривую ДСК L-тартрата типа А.

5 Фигура 53 представляет собой репрезентативную картину РПД адипата типа А.

Фигура 54 представляет собой репрезентативную кривую ТГА адипата типа А.

10 Фигура 55 представляет собой репрезентативную кривую ДСК адипата типа А.

Фигура 56 представляет собой репрезентативную картину РПД аморфного fumarate.

Фигура 57 представляет собой репрезентативную кривую ТГА аморфного fumarate.

15 Фигура 58 представляет собой репрезентативную кривую мДСК аморфного fumarate.

Фигура 59 представляет собой репрезентативную картину РПД аморфного свободного основания.

20 Фигура 60 представляет собой репрезентативную кривую ТГА аморфного свободного основания.

Фигура 61 представляет собой репрезентативную кривую мДСК аморфного свободного основания.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

25 Далее будут подробно рассмотрены определенные варианты осуществления, примеры которых проиллюстрированы прилагаемым подробным описанием. Несмотря на то, что перечисленные варианты осуществления будут описаны, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения данными вариантами осуществления. Напротив, данное изобретение  
30 предназначено для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем данного изобретения, определенный формулой изобретения. Специалисту в данной области известны многие способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, которые можно использовать в осуществлении данного изобретения на практике. Настоящее  
35 изобретение никоим образом не ограничено описанными способами и материалами.

Данная заявка имеет преимущественную силу в случае, если один или более из включенных литературных источников и подобных материалов отличаются от данной заявки или противоречат ей, включая, но без ограничения, определенные термины, использование терминов, описанные методы и т.п.

5           Следует понимать, что определенные признаки настоящего изобретения, которые в целях ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть приведены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые в целях краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть приведены  
10           отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Используемые в данном документе термины имеют свое обычное значение, и значение таких терминов не зависит от каждого их употребления. Тем не менее,  
15           если не указано иное, следующие определения применяются во всем описании и формуле изобретения.

Используемые в данном документе термины «содержать», «содержащий», «включать» и «включающий» предназначены для указания наличия заявленных признаков, целых чисел, компонентов или шагов, но они не исключают присутствия  
20           или добавления одного или более других признаков, целых чисел, компонентов, шагов или их групп.

Используемый в данном документе термин «приблизительно» означает приблизительно, примерно или около. При использовании термина «приблизительно» в сочетании с числовым диапазоном он изменяет этот диапазон,  
25           расширяя границы выше и ниже установленных числовых значений. В общем, термин «приблизительно» используется в данном документе для изменения числового значения выше и ниже заданного значения с отклонением 20%, обычно 10%, более типично 5%, еще более типично 1% и еще более типично 0,1%. Иногда такой диапазон может лежать в пределах экспериментальной ошибки, типа  
30           стандартных методов, используемых для измерения и/или определения данного значения или диапазона. Если термин «приблизительно» используется по отношению к температурам из кривой термограммы дифференциального сканирующего калориметра (ДСК) (например, начало эндотермического перехода,

плавление и т. д.), каждое из значений температуры понимается как заданное значение  $\pm 5^\circ\text{C}$ , более типично  $\pm 2^\circ\text{C}$ , если не указано иное.

Используемый в данном документе термин «по существу одинаковый» применительно к рентгеновской порошковой дифрактограмме означает, что необходимо учитывать изменчивость положений отражений и относительных интенсивностей отражений. Например, типичная точность значений 2-Тета ( $2\theta$ ) находится в диапазоне  $\pm 0,2^\circ$  от заданного значения в  $2\theta$ , чаще всего в диапазоне  $\pm 0,1^\circ$  в  $2\theta$ . Так, например, отражение, которое обычно появляется при  $6,9^\circ$  в  $2\theta$ , может появиться в диапазоне от  $6,7^\circ$  до  $7,1^\circ$  в  $2\theta$ , чаще между  $6,8$  и  $7,0^\circ$  в  $2\theta$ , на большинстве рентгеновских дифрактометров в стандартных условиях. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что относительная интенсивность отражения будет демонстрировать изменчивость между приборами, а также изменчивость, обусловленную степенью кристалличности, предпочтительной ориентацией, подготовкой образца и другими факторами, известными специалистам в данной области техники, и ее следует рассматривать в качестве качественной меры.

При использовании в данном документе, если полиморфную форму идентифицируют с использованием одной или более температур из кривой термограммы дифференциального сканирующего калориметра (ДСК) (например, начало эндотермического перехода, плавление и т. д.), каждое из значений температуры понимается как заданное значение  $\pm 5^\circ\text{C}$ , более типично  $\pm 2^\circ\text{C}$ , если не указано иное.

### КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И АМОΡФНЫЕ ФОРМЫ

В одном аспекте данного документа предложены кристаллические формы соединения (I), особенно те, которые обозначены как фумарат типа А, фумарат типа Б, фумарат типа В, фумарат типа Д, свободное основание типа А, свободное основание типа Б, свободное основание типа В, свободное основание типа Г, свободное основание типа Д, свободное основание типа Е, свободное основание типа Ж, соль HCl типа А, соль HCl типа Б, мезилат типа А, мезилат типа Б, фосфат типа А, L-тартрата типа А и адипат типа А. Также в данном документе предложены аморфные формы соединения (I), особенно те, которые обозначены как аморфный

фумарат и аморфное свободное основание. Также предложены способы получения кристаллических форм или аморфных форм и фармацевтических композиций, содержащих кристаллические формы или аморфные формы.

5 Кристаллические формы соединения (I) могут представлять собой комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой или свободное основание. Предполагаемые такие комплексы включают, но без ограничения, соль, или сокристалл, или сокристалл соли. Аморфные формы соединения (I) могут представлять собой фармацевтически приемлемую соль или свободное основание.

10 Используемый в данном документе термин «кристаллическая форма» означает кристаллические структуры, в которых соединение (или его соль или сольват) может кристаллизоваться в различных формах кристаллической упаковки, все из которых имеют одинаковый элементный состав. Различные кристаллические формы обычно имеют разные картины дифракции рентгеновских лучей, инфракрасный спектр, температуру плавления, плотность, твердость, форму кристалла, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфные модификации соединений могут быть получены кристаллизацией в различных условиях.

20 Используемый в данном документе термин «полиморфная форма» или «полиморф» в контексте данного описания относится к кристаллическим и аморфным формам, а также к сольватным и гидратным формам. Кристаллические формы имеют различное расположение и/или конформацию молекул в кристаллической решетке. Аморфные формы состоят из неупорядоченного расположения молекул, не имеющих различимой кристаллической решетки. Сольваты представляют собой кристаллические формы, содержащие стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя. Когда вещество лекарственного препарата существует в полиморфных формах, говорят, что оно проявляет полиморфизм.

30 Используемый в данном документе термин «комплекс» относится к кристаллическим материалам, состоящим из двух или более разных молекул, одна из которых является активным фармацевтическим ингредиентом (API), в одной и той же кристаллической решетке, которые связаны ионными/неионными и электрвалентными/нековалентными связями. В контексте данного описания API может относиться к соединению (I).

35

Используемый в данном документе термин «сокристалл» относится к кристаллическим материалам, состоящим из двух или более различных молекул, одна из которых представляет собой АРІ, в одной и той же кристаллической решетке, которые связаны неионными и нековалентными связями.

5 Используемый в данном документе термин «соль» относится к любому из многочисленных соединений, которые образуются в результате замены части или всего кислотного водорода кислоты с образованием ионного или электровалентного соединения.

10 Используемый в данном документе термин «сокристалл соли» относится к кристаллическим формам, в которых солесодержащий АРІ и со-формер (или наоборот) находятся в одной и той же кристаллической решетке, которые связаны неионными и нековалентными связями.

15 Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» означает, что вещество или композиция совместимо химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащими состав, и/или с субъектами, которых ими лечат.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая кислота» может обозначать такие кислоты, содержащие фармацевтически приемлемые анионы. Предпочтительно, иллюстративные примеры 20 фармацевтически приемлемых кислот, описанных в данном документе, включают без ограничения, гидрохлорид, метансульфоновую кислоту, фосфорную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту и адипиновую кислоту. Дополнительные примеры подходящих кислот можно найти, например, у авторов P.H Stahl и C.G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 25 Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль», если не указано иное, включает соли, которые сохраняют биологическую эффективность свободного основания указанного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Предполагаемые 30 фармацевтически приемлемые солевые формы включают, но без ограничения, моно, бис, трис, тетракис и т.д. Фармацевтически приемлемые соли нетоксичны в тех количествах и концентрациях, в которых их вводят. Получение таких солей может облегчить фармакологическое использование путем изменения физических характеристик соединения, не препятствуя ему оказывать физиологическое 35 действие. Полезные изменения физических свойств включают снижение

температуры плавления для облегчения введения через слизистую оболочку и повышение растворимости для облегчения введения более высоких концентраций лекарственного препарата.

Фармацевтически приемлемые соли могут включать соли присоединения кислоты, такие как соли, содержащие сульфат, хлорид, гидрохлорид, fumarat, малеат, фосфат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *n*-толуолсульфонат, циклогексилсульфамат и квинат. Предпочтительно, иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей, описанных в данном документе, включают гидрохлоридную соль, мезилатную соль, фосфатную соль, тартратную соль, fumarатную соль и адипатную соль. Соль описанная в данном документе может иметь молярное соотношение кислота/основание от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 3:1, обычно от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 2,5:1, более типично от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,5:1. Например, соль описанная в данном документе может иметь молярное соотношение кислота/основание приблизительно 0,5:1, приблизительно 0,6:1, приблизительно 0,7:1, приблизительно 0,8:1, приблизительно 0,9:1, приблизительно 1:1, приблизительно 1,1:1, приблизительно 1,2:1, приблизительно 1,3:1, приблизительно 1,4:1, приблизительно 1,5:1, приблизительно 1,6:1, приблизительно 1,7:1, приблизительно 1,8:1, приблизительно 1,9:1, приблизительно 2:1, приблизительно 2,1:1, приблизительно 2,2:1, приблизительно 2,3:1, приблизительно 2,4:1 и приблизительно 2,5:1.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из соответствующих кислот, таких как соляная кислота, малеиновая кислота, серная кислота, фосфорная кислота, сульфаминовая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, циклогексил сульфаминовая кислота, fumarовая кислота и хинная кислота. Предпочтительно иллюстративные примеры соответствующих кислот могут включать гидрохлорид, метансульфоновою кислоту, фосфорную кислоту, винную кислоту, fumarовую кислоту и адипиновую кислоту.

Фармацевтически приемлемые соли можно получить стандартными методиками. Например, форму свободного основания соединения можно растворить в подходящем растворителе, таком как водный или водно-спиртовой раствор, содержащий соответствующую кислоту, а затем выделить путем выпаривания раствора. Таким образом, если конкретное соединение представляет

собой основание, желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой или органической кислотой.

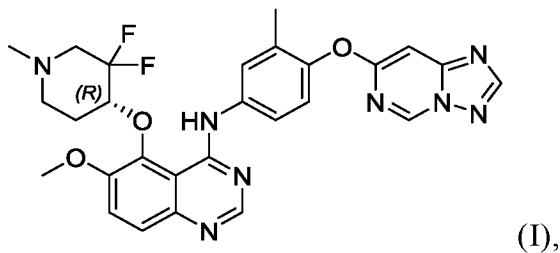
5           Следует понимать, что кристаллическое или аморфное соединение, описанное в данном документе, может существовать в несольватированных формах или сольватированных формах, и настоящее изобретение предназначено для охвата всех таких форм.

10           Используемый в данном документе термины «сольват» и «сольватированный» относятся к формам добавления растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию захватывать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Например, если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат; если растворителем является спирт, образующийся сольват представляет собой 15           алкоголят; если растворителем является ацетон, образующийся сольват представляет собой сольват ацетона. Гидраты образуются в результате комбинации одной или более молекул воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние как  $H_2O$ . Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают без ограничения воду, изопропанол, этанол, метанол, ацетон, ДМСО, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

20           Используемый в данном документе термин «несольватный» и «несольватированный» указывают на то, что никакой органический растворитель не взаимодействует и не вмещается в твердую структуру, которая включает как кристаллическую структуру, так и аморфную структуру. Несольватированные формы все еще могут содержать остаточные органические растворители, которые не являются частью твердой структуры, но могут адсорбироваться на поверхности или абсорбироваться в неупорядоченных областях твердой структуры. Обычно, 25           несольватированная форма не содержит более чем 2,0 мас.%, обычно не более чем 1,0 мас.% и чаще всего не более чем 0,5 мас.% органических сольватов, в зависимости от кристаллической формы. Содержание органического растворителя можно определить термогравиметрическим анализом (ТГА), например, путем определения потери массы в диапазоне от 25°C до температуры плавления твердой 30           формы при скорости нагрева 10 К/мин. и/или с помощью газовой хроматографии.



Соответственно, в одном аспекте данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), представленного следующей структурной формулой:



5 где кристаллическая форма представляет собой комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой или свободное основание.

В определенных вариантах осуществления комплекс или свободное основание представляет собой сольват или несольват.

10 В определенных вариантах осуществления комплекс представляет собой соль, или сокристалл, или сокристалл соли.

В определенных вариантах осуществления комплекс имеет молярное соотношение кислота/основание приблизительно 3:1, предпочтительно от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 2,5:1, более предпочтительно от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,5:1.

15 В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, метансульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты и адипиновой кислоты.

20 В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой фумаровую кислоту.

#### Фумарат типа А

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), фумарата типа А, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по  
 25 меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,9 и 11,5; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,8, 6,9, 11,5, 12,1 и 17,7; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,8, 6,9, 11,5, 12,1, 17,7, 20,8 и 24,0; более типично картиной рентгеновской  
 30 порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,8, 6,9, 11,5, 12,1, 17,7, 18,9, 20,8, 23,1, 23,7, 24,0 и 28,8; еще более

типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 1. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), фумарата типа А, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно 167,6°C.

#### Фумарат типа Б

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), фумарата типа Б, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере равные 6,6 и 11,4; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,6, 10,7, 11,4, 12,9, 25,1 и 28,2; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,6, 10,7, 11,4, 12,9, 15,8, 17,9, 19,7, 25,1 и 28,2; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 6. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), фумарата типа Б, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно 91,3°C и приблизительно 166,3°C.

#### Фумарат типа В

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), фумарата типа В, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,8 и 11,8; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,8, 11,2, 11,8, 13,6 и 18,4; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,8, 11,2, 11,8, 13,6, 15,1, 16,0, 17,2, 18,4 и 24,5; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 10.

#### Фумарат типа Д

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), фумарата типа Д, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,7, 11,6 и 28,5; обычно картиной

рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,7, 10,9, 11,6, 16,9, 25,2 и 28,5; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,7, 10,9, 11,6, 12,9, 15,3, 16,9, 19,9, 25,2 и 28,5; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,5, 6,7, 10,9, 11,6, 12,9, 15,3, 16,9, 18,1, 19,9, 25,2, 27,5 и 28,5; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 11. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), фумарата типа Д, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $134,5^\circ\text{C}$  и приблизительно  $166,0^\circ\text{C}$ .

#### Свободное основание типа Б

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа Б, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 8,0 и 11,5; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 8,0, 11,5, 16,0, 17,2, 18,8 и 24,3; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 8,0, 11,5, 16,0, 17,2, 18,2, 18,8, 20,3, 21,9 и 24,3; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 8,0, 11,5, 13,1, 16,0, 17,2, 18,2, 18,8, 20,3, 21,2, 21,9, 24,3 и 27,7; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 14. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа Б, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $169,4^\circ\text{C}$ .

#### Свободное основание типа В

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа В, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,6 и 18,8; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по

меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,6, 12,7, 18,8, 20,7 и 24,4; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,6, 12,7, 14,1, 18,1, 18,8, 20,7, 23,4, 24,4 и 26,7; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,6, 9,4, 12,7, 14,1, 14,9, 18,1, 18,8, 20,7, 22,9, 23,4, 24,4 и 26,7; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 19. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа В, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $86,2^\circ\text{C}$  и приблизительно  $114,4^\circ\text{C}$ .

#### Свободное основание типа Г

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа Г, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,7, 5,8 и 18,8; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,7, 5,8, 11,8, 12,6, 18,8, 20,6 и 24,3; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,7, 5,8, 11,8, 12,6, 18,8, 20,6, 22,8, 23,3 и 24,3; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 23.

#### Свободное основание типа Д

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа Д, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,2, 18,2 и 22,3; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,2, 18,2, 19,2, 22,3, 23,0 и 24,0; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,2, 14,9, 16,7, 18,2, 19,2, 22,3, 23,0, 24,0 и 26,8; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,2, 12,6, 14,9, 16,7, 18,2, 19,2, 19,7, 20,5, 22,3, 23,0, 24,0 и 26,8; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 24.

Свободное основание типа Е

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа Е, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,2, 11,6 и 12,6; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,2, 11,6, 12,6, 14,8, 16,5 и 24,4; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,2, 11,6, 12,6, 14,8, 16,5, 17,6, 19,3, 24,4 и 26,0; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,2, 9,3, 11,6, 12,6, 14,8, 16,5, 17,6, 18,7, 19,3, 24,4 и 26,0; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 25. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая формасоединения (I), свободного основания типа Е, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $55,4^\circ\text{C}$  и приблизительно  $109,5^\circ\text{C}$ .

Свободное основание типа Ж

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа Ж, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,7, 5,9 и 12,7; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,7, 5,9, 11,9, 12,7, 14,5 и 26,2; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,7, 5,9, 11,9, 12,7, 14,5, 17,6, 19,7, 22,9 и 26,2; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,7, 5,9, 11,9, 12,7, 14,5, 17,2, 17,6, 19,7, 20,6, 22,9, 24,8 и 26,2; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 28. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа Ж, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $32,9^\circ\text{C}$ , приблизительно  $59,2^\circ\text{C}$  и приблизительно  $110,2^\circ\text{C}$ .

Свободное основание типа А

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа А, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,0, 9,0 и 23,3; обычно  
5 рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,0, 9,0, 11,6, 13,6, 15,4, 18,1, 19,6 и 23,3; более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 31. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), свободного основания типа А,  
10 характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $71,3^\circ\text{C}$ .

#### Соль HCl типа А

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), соли HCl типа А, характеризующаяся  
15 рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 18,1; обычно по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 35. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), соли HCl типа А, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода  
20 дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $110,0^\circ\text{C}$ .

#### Соль HCl типа Б

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), соли HCl типа Б, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по  
25 меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,9, 12,4 и 25,0; обычно картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,9, 11,9, 12,4, 17,0, 25,0 и 29,1; более типично картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,9, 9,6, 11,9, 12,4, 17,0, 21,2, 22,7, 25,0 и 29,1; обычно  
30 картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,9, 9,6, 11,9, 12,4, 17,0, 19,9, 21,2, 22,7, 25,0, 25,9, 27,2 и 29,1; более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 38. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения  
35 (I), соли HCl типа Б, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода

дифференциального сканирующего калориметра приблизительно 241,7°C.

#### Мезилат типа А

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), мезилата типа А, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,5, 19,6 и 21,0; обычно рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 5,3, 6,5, 7,8, 13,1, 15,7, 19,6 и 21,0; более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 41. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), мезилата типа А, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно 65,1°C.

#### Мезилат типа Б

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), мезилата типа Б, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,0, 16,3 и 18,3; обычно рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,0, 7,2, 12,4, 16,3, 18,3, 21,5 и 26,5; более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 44. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), мезилата типа Б, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно 63,4°C.

#### Фосфат типа А

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), фосфата типа А, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,4, 14,0 и 22,9; обычно рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,4, 14,0, 14,9, 20,5, 22,9 и 24,5; более типично рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,4, 14,0, 14,9, 16,3, 18,7, 20,5, 21,4, 22,9 и 24,5; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 47. В определенных

вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), фосфата типа А, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно 79,1°C и приблизительно 194,8°C.

5            L-тарtrat типа А

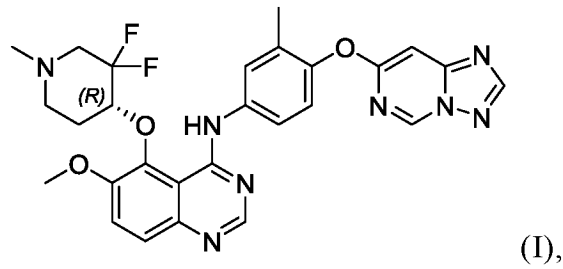
В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), L-тарtrата типа А, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,5, 12,7 и 18,8; обычно рентгеновской порошковой  
10 дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,5, 9,4, 12,7, 18,8, 20,7, 22,7, 24,4 и 26,5; более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 50. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма  
15 соединения (I), L-тарtrата типа А, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно 77,6°C и приблизительно 164,7°C.

Адипат типа А

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена кристаллическая форма соединения (I), адипата типа А, характеризующаяся  
20 рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,4, 10,8 и 25,7; обычно рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,4, 10,8, 16,0, 17,7, 19,7 и 25,7; более типично рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,4, 10,8, 12,6, 16,0,  
25 17,7, 19,7, 20,9, 23,6 и 25,7; более типично рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 7,4, 8,5, 10,8, 12,6, 14,9, 15,5, 16,0, 16,9, 17,7, 19,0, 19,7, 20,9, 23,6, 25,7 и 32,3; еще более типично по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 53. В определенных вариантах осуществления данного документа  
30 предложена кристаллическая форма соединения (I), адипата типа А, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно 106,7°C.

В другом аспекте в данном документе предложена аморфная форма соединения (I), представленного следующей структурной формулой:





причем аморфная форма представляет собой фармацевтически приемлемую соль или свободное основание.

#### Аморфный фумарат

5 В определенных вариантах осуществления данного документа предложена аморфная форма соединения (I), аморфного фумарата, характеризующаяся по  
существом такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре  
56. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена  
аморфная форма соединения (I), аморфного фумарата, характеризующаяся по  
10 существом такой же кривой термограммы дифференциального сканирующего  
калориметра, как на Фигуре 58.

#### Аморфное свободное основание

В определенных вариантах осуществления данного документа предложена  
аморфная форма соединения (I), аморфного фумарата, характеризующаяся по  
15 существом такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре  
59. В определенных вариантах осуществления данного документа предложена  
аморфная форма соединения (I), аморфного свободного основания,  
характеризующаяся по существом такой же кривой термограммы  
дифференциального сканирующего калориметра, как на Фигуре 61.

20 В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма или  
аморфная форма соединения (I), описанные в данном документе, могут быть  
предложены в практически чистой форме. В частности, кристаллические формы  
соединения (I), особенно те, которые обозначены как фумарат типа А, фумарат типа  
Б, фумарат типа В, фумарат типа Д, свободное основание типа А, свободное  
25 основание типа Б, свободное основание типа В, свободное основание типа Г,  
свободное основание типа Д, свободное основание типа Е, свободное основание  
типа Ж, соль HCl типа А, соль HCl типа Б, мезилат типа А, мезилат типа Б, фосфат  
типа А, L-тарtrat типа А и адипат типа А, и аморфные формы соединения (I),  
особенно те, которые обозначены как аморфный фумарат и аморфное свободное  
30 основание, могут существовать в практически чистой форме.

Используемый в данном документе термин «практически чистая» означает,

что полиморфная форма или аморфный материал включает менее приблизительно 15% по массе примесей, включая другие полиморфные формы. В определенных вариантах осуществления практически чистая полиморфная форма или аморфный материал включает менее приблизительно 10% по массе примесей, включая другие полиморфные формы. В определенных вариантах осуществления практически чистая полиморфная форма или аморфный материал включает менее приблизительно 5% по массе примесей, включая другие полиморфные формы. В определенных вариантах осуществления практически чистая полиморфная форма или аморфный материал включает менее приблизительно 1% по массе примесей, включая другие полиморфные формы. В определенных вариантах осуществления практически чистая полиморфная форма или аморфный материал не включает примесей, включая другие полиморфные формы.

Настоящее изобретение также включает кристаллические формы и аморфные формы меченого изотопами (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-илокси)-3-метилфенил)-5-((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)-6-метоксихиназолин-4-амин (соединения (I)), которое является идентичным, но за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота и кислорода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , соответственно. Полиморфы, описанные в данном документе, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, включены в объем данного изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , применимы в анализах тканевого распределения лекарственного препарата и/или субстрата. Тритированные изотопы, т. е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14 изотопы, т. е.  $^{14}\text{C}$ , являются исключительно широко используемыми в результате легкости их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е.  $^2\text{H}$ , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенное время полужизни *in vivo* или необходимость в меньшей дозировке, и, следовательно, может использоваться в некоторых конкретных обстоятельствах. Меченые изотопами соли по настоящему изобретению обычно можно получить,

выполняя процедуры, описанные в WO 2020/057511A1, путем замены немеченого изотопами реагента легкодоступным меченым изотопом реагентом во время получения или, при желании, использованием меченой изотопами серной кислоты при получении соли.

5

### СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЯ

Соединение, описанное в данном документе, может быть синтезировано способами синтеза, которые включают процессы, аналогичные тем, которые хорошо известны в химической области, особенно в свете описания, содержащегося в данном документе. В общем случае исходные материалы доступны из коммерческих источников таких как Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) Alfa Aesar (Ward Hill, MA) или TCI (Portland, OR) или их легко получить с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники (например, получить способами, в целом описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (так же доступно на веб-сайте Wiley InterScience®) или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступные в онлайн базе данных Beilstein)).

В общем, соединение (I) может быть получено сочетанием 4-хлор-5-((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)-6-метоксихиназолина с 4-([1,2,4]триазоло[1,5-в]пиримидин-7-илокси)-3-метиланилином. Сочетание можно осуществлять, например, в растворителе, например, пропан-2-оле, при катализе толуолсульфоновой кислоты TsOH·H<sub>2</sub>O при 100°C с последующим разделением двух изомеров рацемического продукта с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ). Более подробное описание отдельных шагов реакции можно найти в целях иллюстрации в разделе «Примеры» WO 2020/057511 A1, который полностью включен посредством ссылки. Специалистам в данной области техники понятно, что можно использовать другие пути для синтеза соединения.

Окончательная кристаллизация или выделение будут определять полиморфную форму, которая более подробно описана в разделе «Примеры» данного документа.

### ПОЛУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ

В одном аспекте данного документа предложен способ получения

35

кристаллической формы соединения (I), включающий:

где кристаллическая форма представляет собой комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой,

а) добавление соединения (I) и кислоты в растворитель, и

5 б) суспендирование при температуре в течение времени, достаточного для инициирования осаждения комплекса;

где кристаллическая форма представляет собой свободное основание,

а) добавление соединения (I) в растворитель; и

10 б) суспендирование при температуре в течение времени, достаточного для инициирования осаждения свободного основания.

В определенных вариантах осуществления кислота выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, метансульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты и адипиновой кислоты.

В определенных вариантах осуществления на шаге а), где кристаллическая форма представляет собой комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой, соединение (I) и кислоту добавляют в растворитель при молярном соотношении кислота/основание в диапазоне от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 3:1, предпочтительно от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 2,5:1, более типично от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,5:1. Например, соль описанная в данном документе, может иметь молярное соотношение кислота/основание приблизительно 0,5:1, приблизительно 0,6:1, приблизительно 0,7:1, приблизительно 0,8:1, приблизительно 0,9:1, приблизительно 1:1, приблизительно 1,1:1, приблизительно 1,2:1, приблизительно 1,3:1, приблизительно 1,4:1, приблизительно 1,5:1, приблизительно 1,6:1, приблизительно 1,7:1, 15 приблизительно 1,8:1, приблизительно 1,9:1, приблизительно 2:1, приблизительно 2,1:1, приблизительно 2,2:1, приблизительно 2,3:1, приблизительно 2,4:1 и приблизительно 2,5:1.

В определенных вариантах осуществления растворитель выбран из группы, состоящей из H<sub>2</sub>O, EtOH, EtOAc, н-гептана, этилформиата, ацетона, циклогексана, 30 изопропилового спирта, метилизобутилкетона, тетрагидрофурана, ацетонитрила и метил-третбутилового простого эфира и их комбинаций.

В определенных вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, дополнительно включает внесение в растворитель кристаллической формы, описанной в данном документе.

35 В определенных вариантах осуществления на шаге б), температура

составляет приблизительно 5~50°C.

В определенных вариантах осуществления на шаге б), время составляет приблизительно 2~7,5 часа.

5 В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы fumarata типа А соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) растворение свободного основания соединения (I) в сложном эфире или спирте с образованием раствора свободного основания;

б) растворение fumarовой кислоты в EtOH с образованием раствора кислоты;

10 в) добавление раствора кислоты к раствору свободного основания по каплям при перемешивании;

г) добавление алкана по каплям; затем необязательно затравку смеси кристаллической формой fumarata типа А соединения (I);

д) перемешивание при 0-10°C в течение 12-24 часов; и

15 е) выделение твердого вещества фильтрованием и последующее высушивание твердого вещества в вакууме при температуре 40-60°C.

В определенных вариантах осуществления сложный эфир выбран из группы, состоящей из этилацетата, этилформиата, метилацетата и изопропилацетата.

20 В определенных вариантах осуществления сложный эфир представляет собой этилацетат.

В определенных вариантах осуществления спирт выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, н-пропанола и изопропанола.

В определенных вариантах осуществления спирт представляет собой этанол.

25 В определенных вариантах осуществления алкан выбран из группы, состоящей из н-гексана, н-гептана, н-октана и их смеси.

В определенных вариантах осуществления алкан представляет собой н-гептан.

30 В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы fumarata типа Б соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) суспендирование кристаллической формы fumarata типа А соединения (I) в H<sub>2</sub>O;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 11

дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и открытое хранение твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 4 дней.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы фумарата типа В соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) суспендирование кристаллической формы фумарата типа А соединения (I) в  $H_2O$ ;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 9 дней; и

в) выделение влажного твердого вещества.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы фумарата типа Д соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) растворение кристаллической формы фумарата типа А соединения (I) в этилформиате;

б) выпаривание этилформиата при приблизительно комнатной температуре;

в) выделение твердого вещества.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы свободного основания типа А соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе ацетон/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы свободного основания типа Б соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе метилизобутилкетон/циклогексан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно 5°C в течение приблизительно 7 дней; и

в) выделение твердого вещества посредством центрифугирования.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы свободного основания типа В соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе тетрагидрофуран/ $H_2O$  с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно 5°C в течение приблизительно 7 дней; и

в) выделение твердого вещества посредством центрифугирования.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы свободного основания типа Г соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе тетрагидрофуран/ $H_2O$  с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно 5°C в течение приблизительно 3 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 2 часов.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы свободного основания типа Д соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе тетрагидрофуран/ $H_2O$  с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно 5°C в течение приблизительно 4 дней;

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 2 часов; и

г) очистку твердого вещества с помощью  $N_2$  в течение приблизительно 20 мин. при приблизительно 30°C.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы свободного основания типа Е

соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе ацетонитрил/н-гептан;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 дней;

в) выделение твердого вещества.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения кристаллической формы свободного основания типа Ж соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

а) растворение аморфного свободного основания соединения (I) в EtOH;

б) добавление  $H_2O$  и получение суспензии;

в) выделение твердого вещества из суспензии.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения соли HCl типа А соединения (I), описанный в данном документе, включающий:

а) добавление аморфного свободного основания соединения (I) и концентрированной HCl при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 2:1 в растворитель EtOAc/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:2;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения соли HCl типа Б соединения (I), описанный в данном документе, включающий:

а) растворение аморфного свободного основания соединения (I) в EtOAc с образованием раствора свободного основания;

б) разбавление в EtOH раствора HCl в EtOAc с образованием раствора кислоты;

в) необязательно добавление затравки соли HCl типа Б соединения (I) в раствор свободного основания, при этом затравка не является полностью растворенной;



г) добавление раствора кислоты по каплям при перемешивании со скоростью приблизительно 1000 об./мин.;

д) дальнейшее перемешивание при комнатной температуре в течение приблизительно 8 часов, затем при приблизительно 5°C в течение приблизительно 5 13 часов;

е) выделение твердого вещества фильтрованием, затем высушивание твердого вещества в вакууме при приблизительно комнатной температуре в течение ночи;

причем молярное соотношение кислота/основание составляет 10 приблизительно 2:1.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения мезилата типа А соединения (I), описанный в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и 15 метансульфоновой кислоты при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 2:1 в растворителе ацетон/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 20 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения мезилата типа Б соединения (I), описанный в данном документе, 25 включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и метансульфоновой кислоты при молярном соотношении загрузки 30 кислота/основание приблизительно 2:1 в растворителе изопропиловый спирт/циклогексан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 30 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

35 В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен

способ получения фосфата типа А соединения (I), описанный в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и концентрированной  $H_3PO_4$  при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 1:1 в растворителе ацетон/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения L-гартрата типа А соединения (I), описанный в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и L-винной кислоты при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 1:1 в растворителе EtOAc/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:2;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения адипата типа А соединения (I), описанный в данном документе, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и адипиновой кислоты при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 1:1 в растворителе EtOAc/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:2;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

Кроме того, в другом аспекте, в данном документе предложен способ получения аморфной формы соединения (I), описанной в данном документе,

включающий:

- а) растворение соединения (I) в растворителе; и
- б) удаление растворителя.

В определенных вариантах осуществления растворитель выбран из группы, состоящей из H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH, EtOAc, ДХМ, н-гептана, этилформиата, ацетона, циклогексана, изопропилового спирта, метилизобутилкетона, тетрагидрофурана, ацетонитрила, метил-третбутилового простого эфира и их комбинаций.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения аморфного fumarata соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

- а) растворение fumarata типа А соединения (I) в MeOH; и
- б) удаление MeOH ротационным испарением при приблизительно 60°C.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен способ получения аморфного свободного основания соединения (I), описанного в данном документе, включающий:

- а) растворение свободного основания типа Б соединения (I) в ДХМ; и
- б) удаление ДХМ ротационным испарением при приблизительно 40°C.

Используемый в данном документе термин «затравка» или «добавление затравки» относится к добавлению кристаллического материала в раствор или смесь для инициирования кристаллизации или перекристаллизации.

### ПРИМЕНЕНИЕ

Кристаллическая форма и аморфная форма соединения (I), описанные в данном документе, могут проявлять высокую ингибирующую активность в отношении рецепторных тирозинкиназ I типа, в частности, HER2.

Используемый в данном документе термин «ингибирующая активность в отношении рецепторной тирозинкиназы I типа» относится к снижению активности рецепторной тирозинкиназы I типа в качестве прямой или косвенной реакции на присутствие кристаллической формы или аморфной формы соединения (I), относительно активности рецепторной тирозинкиназы I типа в отсутствие кристаллической формы или аморфной формы соединения (I). Такое снижение активности может быть обусловлено прямым взаимодействием кристаллической формы или аморфной формы соединения (I) с рецепторной тирозинкиназой I типа, или за счет взаимодействия кристаллической формы или аморфной формы соединения (I) с одним или более другими факторами, которые в свою очередь

влияют на активность рецепторной тирозинкиназы I типа. Например, кристаллическая форма или аморфная форма соединения (I), описанные в данном документе, могут снижать активность рецепторной тирозинкиназы I типа путем прямого связывания рецепторной тирозинкиназы I типа, вызывая (прямо или косвенно) другой фактор для снижения активности рецепторной тирозинкиназы I типа, или (прямо или косвенно) снижение количества рецепторной тирозинкиназы I типа, присутствующих в клетке или организме.

В результате их ингибирующей активности в отношении рецепторной тирозинкиназы I типа, кристаллическая форма и аморфная форма соединения (I) полезны в терапии, например, в лечении заболеваний или медицинских состояний, опосредованных, по меньшей мере частично, одной или более рецепторными тирозинкиназами I типа, в том числе рака.

Используемый в данном документе термин «рак» относится к или описывает физиологическое состояние у млекопитающих, которое, как правило, характеризуется аномальным или нерегулируемым ростом клеток. Примеры рака включают, но без ограничения, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфоидные злокачественные образования. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого («НМРЛ»), аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого, рак брюшной полости, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак толстой и прямой кишок, рак головного мозга, рак пищевода, карциному эндометрия или матки, карциному слюнной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, гепатокарциному, карциному анального канала, карциному полового члена, саркому Юинга, медуллобластому, а также рак головы и шеи. Обычно такой рак включает рак молочной железы, желудка, желчных путей, колоректальный рак, рак головного мозга, легкого, НМРЛ, рак поджелудочной железы, головы и шеи, яичника и матки. Используемый в данном документе термин «рак» предназначен для охвата как неметастатического, так и метастатического рака. В данном контексте лечение рака включает лечение как первичных опухолей, так и метастазов опухоли.

Используемый в данном документе термин «млекопитающее» означает

теплокровное животное, у которого имеется заболевание, описанное в данном документе, или которому грозит риск его развития, и включает, но без ограничения, морских свинок, собак, кошек, крыс, мышей, хомяков и приматов, включая человека.

5 Используемый в данном документе термин «терапия» имеет обычное значение борьбы с заболеванием с целью полного или частичного облегчения  
10 одного, некоторых или всех его симптомов или коррекции или компенсации основной патологии, тем самым достигая полезных или желаемых клинических результатов. Для целей настоящего изобретения полезные или желаемые  
15 клинические результаты включают, помимо прочего, смягчение симптомов, уменьшение степени заболевания или нарушения, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), выявляемую или необнаруживаемую. «Терапия» также  
20 может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в случае ее отсутствия. К числу тех, кто нуждается в терапии, относятся те, у кого уже есть состояние или нарушение, а также те, кто склонен иметь состояние или нарушение, или те, у кого необходимо предотвратить состояние или нарушение. Термин «терапия» также включает профилактику, если  
25 нет особых указаний на обратное. Термины «терапевтический» и «терапевтически» следует интерпретировать соответствующим образом.

Используемый в данном документе термин «профилактика» имеет свое  
обычное значение и включает первичную профилактику для предотвращения  
25 развития заболевания и вторичную профилактику, при которой заболевание уже развилось, и пациент временно или постоянно защищен от обострения или  
ухудшения течения заболевания или развития новых симптомов, связанных с  
заболеванием.

Термин «лечение» используется как синоним слова «терапия». Аналогичным  
образом, термин «лечить» можно рассматривать как «применение терапии», причем  
30 «терапия» имеет такое определение, как в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему  
изобретению обладают свойствами, препятствующими пролиферации клеток,  
которые, как полагают, обусловлены их ингибирующей активностью в отношении  
рецепторной тирозинкиназы I типа. Соответственно, ожидается, что соединения по  
35 настоящему изобретению будут полезны при лечении заболеваний или состояний,

опосредованных отдельно или частично рецепторными тирозинкиназами I типа, т. е. соединения могут быть использованы для получения антипролиферативного эффекта, опосредованного отдельно или частично путем ингибирования рецепторных тирозинкиназ I типа. В некоторых вариантах осуществления такое

5 заболевание или состояние, которое подвергается лечению путем обеспечения антипролиферативного эффекта, представляет собой рак, чувствительный к рецепторной тирозинкиназе I типа, включая, но без ограничения, рак молочной железы, рак легкого, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак желудка, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы и рак

10 яичника или другие заболевания, связанные с пролиферацией клеток, такие как псориаз.

Таким образом, в другом аспекте предложен способ получения кристаллической формы или аморфной формы соединения (I), описанного в данном документе, для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления

15 предложены кристаллические формы и аморфные формы соединения (I), описанного в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены кристаллические формы и аморфные формы соединения (I), описанного в данном документе, для применения при лечении заболеваний или

20 состояний, опосредованных отдельно или частично рецепторными тирозинкиназами I типа. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены кристаллические формы и аморфные формы соединения (I), описанного в данном документе, для применения в лечении или облегчении гиперпролиферативного заболевания, обычно рака, более типично положительного

25 по ErbB2 рака.

В другом аспекте предложен способ получения кристаллической формы или аморфной формы соединения (I), описанного в данном документе, для использования для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, связанных с рецепторной тирозинкиназой I типа, предпочтительно

30 заболеваний или состояний, связанных с ErbB2. В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения кристаллической формы или аморфной формы соединения (I), описанного в данном документе, для применения для изготовления лекарственного средства для лечения или облегчения гиперпролиферативного заболевания, обычно рака, более типично положительного

35 по ErbB2 рака.

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ/ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Кристаллическая форма и аморфная форма соединения (I), описанного в данном документе, может вводиться любым удобным путем, подходящим для  
5 состояния, подлежащего лечению. Подходящие пути введения включают пероральный, парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный), чрескожный, ректальный, назальный, местный (включая  
10 буккальный и сублингвальный), окулярный, вагинальный, внутрибрюшинный, внутрилегочный и интраназальный.

Кристаллическая форма или аморфная форма соединения (I), описанного в данном документе, может вводиться в любой удобной форме введения, например, в виде таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, спреев, суппозиториев, гелей, эмульсий, пластырей и т.д. Такие композиции могут  
15 содержать компоненты, обычные в фармацевтических препаратах, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, объемобразующие средства и другие активные средства. Например, если желательно парентеральное введение, композиции должны быть стерильными и находиться в форме раствора или суспензии, подходящей для инъекции или инфузии.

20 Типичный состав получают путем смешивания кристаллической формы и аморфной формы соединения (I), описанного в данном документе, и фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент» означает носитель или эксципиент, который можно  
25 использовать при получении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной, и включает носитель или эксципиент, приемлемый для ветеринарного применения, а также фармацевтического применения у человека. «Фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент», используемый в  
30 описании и формуле изобретения, включает как один, так и более одного такого носителя или наполнителя. Конкретный используемый эксципиент, носитель или разбавитель будет зависеть от средства и цели, для которой применяются соединения по настоящему изобретению. Подходящие носители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны,  
35 например, в Ansel, Howard C, *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug

Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Составы могут также

5 содержать один или более буферов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих средств, смазывающих средств, эмульгаторов, суспендирующих средств, консервантов, антиоксидантов, непрозрачных средств, глидантов, технологических добавок, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок для обеспечения  
10 соответствующего внешнего вида лекарственного препарата (т.е. кристаллическая форма и аморфная форма соединения (I), описанного в данном документе, или его фармацевтической композиции) или для облегчения в производстве фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Таким образом, в другом аспекте предложена фармацевтическая композиция,  
15 содержащая кристаллическую форму или аморфную форму соединения (I), описанного в данном документе, в качестве активного ингредиента. В определенных вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму или аморфную форму соединения (I), описанного в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем  
20 или эксципиентом.

Фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может быть составлена в лекарственной форме, содержащей терапевтически эффективное количество кристаллической формы, аморфной формы или фармацевтической композиции, описанных в данном документе.

Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического средства для лечения, облегчения или предотвращения выявленного заболевания или состояния или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект можно обнаружить любым методом анализа, известным в данной области  
30 техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; характера и степени состояния; скорости введения; терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранная для введения; и на усмотрение лечащего врача. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены с помощью  
35 рутинных экспериментов, которые находятся в пределах навыков и суждений



клинициста.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции могут быть составлены таким образом, чтобы можно было вводить дозу между 0,001-500 мг/кг массы тела/день, например, 0,01-400 мг/кг массы тела/день, 0,01-300 мг/кг массы тела/день, 0,1-200 мг/кг массы тела/день, 0,1-150 мг/кг массы тела/день, 0,1-100 мг/кг массы тела/день, 0,5-100 мг/кг массы тела/день, 0,5-80 мг/кг массы тела/день, 0,5-60 мг/кг массы тела/день, 0,5-50 мг/кг массы тела/день, 1-50 мг/кг массы тела/день, 1-40 мг/кг массы тела/день кристаллической формы или аморфной формы соединения (I), описанного в данном документе. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, в то время как в других случаях можно использовать еще более высокие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов, при условии, что такие большие дозы сначала делятся на несколько малых доз для введения в течение дня. Для получения дополнительной информации о путях введения и схемах дозирования см. главу 25.3 в томе 5 книги Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, которая специально включена сюда посредством ссылки.

### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

В другом аспекте предложен способ лечения или облегчения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллической формы или аморфной формы, описанных в данном документе, имеющей ингибирующую активность рецепторной тирозинкиназы I типа и способность соединения по данному изобретению проникать в мозг.

Используемый в данном документе термин «нуждающийся в этом субъект» означает субъекта, имеющего заболевание или состояние (например, рак), связанное с рецепторной тирозинкиназой I типа, или субъекта, имеющего повышенный риск развития заболевания или состояния (например, рака), связанного с рецепторной тирозинкиназой I типа, по сравнению с популяцией в целом. В случае рака нуждающийся в этом субъект может иметь предраковое состояние. Термин «субъект» включает теплокровное животное. В некоторых вариантах осуществления теплокровное животное представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления теплокровное животное представляет собой человека.

В определенных вариантах осуществления гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

В определенных вариантах осуществления рак является положительным по ErbB2.

5 В определенных вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, желудка, желчных путей, толстой и прямой кишок, головного мозга, легкого, НМРЛ, поджелудочной железы, головы и шеи, яичника и матки.

10 В определенных вариантах осуществления одно или более дополнительных соединений, обладающих противораковыми свойствами, вводят в комбинации.

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Кристаллическая форма, аморфная форма и фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, могут использоваться отдельно или в комбинации с  
15 дополнительным терапевтическим средством для лечения. Полезное дополнительное терапевтическое средство включает без ограничения противоопухолевое средство, например, дополнительное соединение, обладающее противораковыми свойствами. Дополнительное терапевтическое средство фармацевтического комбинированного состава или схемы дозирования  
20 предпочтительно имеет активности, дополняющие действие соединения, описанного в данном документе, так что они не оказывают неблагоприятного воздействия друг на друга. Такие молекулы приемлемо присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемой цели.

Используемый в данном документе термин «комбинация» относится к  
25 одновременному, разделному или последовательному введению. В некоторых вариантах осуществления «комбинация» относится к одновременному введению. В некоторых вариантах осуществления «комбинация» относится к разделному введению. В некоторых вариантах осуществления «комбинация» относится к последовательному введению. Там, где введение является последовательным или  
30 разделным, задержка введения второго компонента не должна быть такой, чтобы привести к потере полезного эффекта комбинации.

Иллюстративные примеры полезного противоопухолевого средства можно выбрать из следующих категорий:

(i) антипролиферативные/противонеопластические лекарственные препараты

и их комбинации, такие как ТКИ; ДНК-алкилирующие средства; антиметаболиты; противоопухолевые антибиотики; антимитотические средства; и ингибиторы топоизомеразы; ингибиторы механизмов репарации ДНК, такие как СНК-киназа; ингибиторы ДНК-зависимых протеинкиназ; ингибиторы поли(ADP-рибозо)полимеразы (ингибиторы PARP); и ингибиторы Hsp90, такие как танеспимицин и ретаспимицин, ингибиторы киназы ATR; и ингибиторы киназы WEE-1;

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены; регуляторы подавления рецепторов эстрогена; антиандрогены; антагонисты LHRH или агонисты LHRH; прогестагены; ингибиторы ароматазы; ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы; и ингибиторы p38;

(iii) средства, которые ингибируют инвазию раковых клеток;

(iv) ингибиторы функции фактора роста, такие как антитела к фактору роста, антитела к рецептору фактора роста, конъюгаты антитело-лекарственный препарат, ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин-треониновой киназы; ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста; ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; и ингибиторы и соединений MEK, такие как раскрытые в патентной публикации США 2004/0116710;

(v) антиангиогенные средства, такие как те, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов, такие как, без ограничения, антитело к фактору роста эндотелиальных клеток сосудов бевацизумаб, ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF; соединения, такие как те, которые раскрыты в международных патентных заявках WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354; и соединения, действующие по другим механизмам, или ингибиторы ангиопоэтинов и их рецепторов (Tie-1 и Tie-2), ингибиторы PLGF, ингибиторы дельта-подобного лиганда (DLL-4);

(vi) средства, повреждающие сосуды;

(vii) антисмысловая терапия;

(viii) подходы генной терапии, включая, например, GVAX<sup>TM</sup>, подходы к замене аберрантных генов, например, аберрантный p53 или аберрантный BRCA1

или BRCA2, подходы GDEPT (генно-направленная ферментная пролекарственная терапия) и подходы к повышению толерантности пациента к химиотерапии или лучевой терапии, например, генная терапия множественной лекарственной устойчивости;

5 (ix) интерферон;

(x) подходы иммунотерапии, включая, без ограничения, подходы ex-vivo и in-vivo для повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента; подходы к снижению энергии Т-клеток или регуляторной функции Т-клеток; подходы, усиливающие реакцию Т-клеток на опухоли; подходы с использованием трансфицированных иммунных клеток; подходы с использованием линий опухолевых клеток, трансфицированных цитокинами, подходы с использованием антител к антигенам, связанных с опухолью, и антител, которые истощают типы клеток-мишеней; подходы с использованием антиидиотипических антител; подходы, улучшающие функцию клеток естественных киллеров; и подходы, в которых  
10 используются конъюгаты антитело-токсин; иммунотоксины; агонисты толл-подобного рецептора 7 или толл-подобного рецептора 9;

(xi) усилители эффективности, такие как лейковорин.

В иллюстративных целях более подробные примеры такой комбинированной терапии можно найти в WO 2020/057511 A1, которая полностью включена  
20 посредством ссылки.

В определенных вариантах осуществления дополнительное противоопухолевое средство (дополнительное соединение обладает противораковыми свойствами) выбрано из группы, состоящей из TKI (таких как лапатиниб, нератиниб и афатиниб), анти-HER2 средств (например,  
25 моноклональных антител, таких как трастузумаб, ADC, таких как T-DM1, T-DXd) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противоопухолевое средство включает капецитабин, антитела к HER2, T-DXd и T-DM1. В некоторых вариантах осуществления имеется одно дополнительное противоопухолевое средство. В некоторых вариантах осуществления имеется два  
30 дополнительных противоопухолевых средства. В некоторых вариантах осуществления имеется три или более дополнительных противоопухолевых

средства.

### СКРИНИНГ И ОЦЕНКА СОЛИ

Используя аморфное свободное основание соединения (I) или свободное  
5 основание типа Б в качестве исходного материала, проводили эксперименты по  
скринингу солей с использованием различных кислот или соформеров в различных  
системах растворителей. HCl, метансульфоновую кислоту и *n*-толуолсульфоновую  
кислоту исследовали с 2 соотношениями загрузки. Были получены семь  
10 кристаллических солей: соль HCl типа А, соль HCl типа Б, мезилат типа А, мезилат  
типа Б, фосфат типа А, L-тарtrat типа А, фумарат типа А и адипат типа А. Кроме  
того, при скрининге было обнаружено одно кристаллическое свободное основание,  
свободное основание типа А.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФОВ

15 Аморфное свободное основание, свободное основание типа Б и свободное  
основание типа Ж использовали в качестве исходных материалов для скрининга  
полиморфов свободного основания соединения (I). Эксперименты по скринингу  
полиморфов были проведены с использованием методов, включая, но без  
ограничения, медленное испарение, медленное охлаждение, образование суспензии,  
20 диффузию твердого пара, диффузию жидкого пара и добавление антирастворителя.  
Всего в ходе процессов скрининга и идентификации наблюдалось шесть  
кристаллических форм свободного основания, которые были обозначены как  
свободное основание типа Б, В, Г, Д, Е и Ж. Большинство форм были  
охарактеризованы с помощью РПД, ТГА, ДСК и <sup>1</sup>H ЯМР. Результаты  
25 идентификации показали, что свободные основания типа Б и Д представляют собой  
ангидраты, свободные основания типа В, Г, Е и Ж представляют собой гидраты,  
свободные основания типа А представляет собой сольват ацетона.

Эксперименты по конкуренции образования суспензии были проведены для  
изучения взаимопревращения между свободным основанием типа Б и свободным  
30 основанием типа В. Результаты показали, что свободное основание типа Б было  
получено после образования суспензии в системах растворителей с активностью  
воды (Aw) приблизительно 0,4, 0,6 и 0,8 при 24 ± 3°C, свободное основание типа В  
было получено после образования суспензии в H<sub>2</sub>O с активностью воды  
приблизительно 1, что указывает на то, что критическая активность воды между  
35 свободным основанием типа Б и типа В находилась в диапазоне 0,8~1. Взаимосвязь

между превращениями между ангидратом свободного основания типа Б и гидратами типа В/Е/Ж дополнительно исследовали при различной активности воды при КТ. Насыщенный раствор свободного основания типа Б получали посредством образования суспензии свободного основания типа Б при КТ в течение ночи в соответствующих системах растворителей. Смесь свободных оснований типа Б+В+Е+Ж добавляли в соответствующий насыщенный раствор свободного основания типа Б с образованием суспензий. Были взяты пробы суспензий для РПД после четырехдневного перемешивания со скоростью 750 об./мин. при КТ. Свободное основание типа Б было обнаружено в системах EtOH и EtOH/H<sub>2</sub>O (aw=0,2, 0,4, 0,6, 0,8) тогда как в чистой системе H<sub>2</sub>O было получено свободное основание типа Ж.

### ПРИМЕРЫ

В иллюстративных целях включены следующие примеры. Однако, следует понимать, что данные примеры не ограничивают изобретение и предназначены только для предложения способа практического применения изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанные химические реакции могут быть легко приспособлены для получения кристаллических форм и аморфных форм, описанных в данном документе, и считается, что альтернативные способы получения кристаллических форм и аморфных форм входят в объем данного изобретения. Например, получение кристаллических форм и аморфной формы, описанных в данном документе, может быть успешно осуществлен путем модификаций, очевидных для специалистов в данной области техники, например, путем использования других подходящих реагентов, известных в данной области техники, кроме описанных, и/или путем обычных модификаций условий реакции. В качестве альтернативы другие реакции, раскрытые в данном документе, или известные в данной области техники, будут признаны применимыми для получения кристаллических форм и аморфных форм, описанных в данном документе. Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанные кристаллические формы и аморфные формы могут быть легко приспособлены для получения кристаллических форм и аморфных форм, и альтернативные способы получения кристаллических форм и аморфных форм включены в объем данного изобретения.

В описанных ниже примерах, если не указано иное, все значения температуры указаны в градусах Цельсия. Реагенты приобретали у коммерческих

поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, Alfa Aesar или TCI, и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное.

Кристаллические формы или аморфные формы соединения (I) были охарактеризованы методами рентгеновской порошковой дифрактограммы (РПД), термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Стехиометрию определяли с помощью ядерного магнитного резонанса в растворе  $^1\text{H}$  ( $^1\text{H}$  ЯМР) или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с ионной хроматографией (ИХ).

10

### СОКРАЩЕНИЯ

Большинство сокращений, используемых в настоящем изобретении, перечислены в Таблице 1.

Таблице 1 Сокращения

<b>Растворители или органические фрагменты</b>	
<b>Сокращение</b>	<b>Полное название</b>
MeOH	метанол
EtOH	этанол
Ac	ацетат
АЦН	ацетонитрил
ДХМ	дихлорметан
ДМЭ	диметоксиэтан
EtOAc	этилацетат
ИПС	изопропиловый спирт
МИБК	метилизобутилкетон
ТГФ	тетрагидрофуран
MeOAc	метилацетат
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
Me	метил
Et	этил
<b>Оборудование</b>	
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
мДСК	модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия

ДСП	динамическая сорбция паров
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
КФ	титрование по Карлу-Фишеру
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
РПД	рентгеновская порошковая дифракция
ТГА	термогравиметрический анализ
PLM	поляризационный микроскоп
AUC	площадь под кривой
ФК	фармакокинетика
FaSSIF	имитация желудочного сока натощак
FeSSIF	имитация желудочного сока после приема пищи
SGF	имитация желудочного сока
Aw	активность воды
FWHM	Полная ширина на половине максимума
Отн. инт.	относительная интенсивность
ТГ	термогравиметрия
<b>Единицы</b>	
с	по Цельсию
°	градусы
экв.	эквиваленты
г	грамм
ч.	часы
К	Кельвин
л	литры
мг	миллиграммы
мл	миллилитры
мин.	минута
мА	миллиампер
кВ	киловольт
ОВ	относительная влажность
КТ	комнатная температура
сек.	секунда



об.	объем
об./об.	объемное соотношение
Вт	ватт
масс.	масса
масс. %	Массовый процент

### УСЛОВИЯ АНАЛИЗА

#### Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД)

5 ПРД анализ проводили с использованием рентгеновских порошковых дифрактометров PANalytical Empyrean или X'Pert3. Типовые РПД параметры использовались в скрининге солей и оценке, и исследование полиморфов перечислены в Таблице 2.

Таблица 2 Типовые РПД параметры

<b>Параметры</b>	<b>РПД</b>
рентген	Cu, K $\alpha$
K $\alpha$ 1 (Å)	1,54060
K $\alpha$ 2 (Å)	1,54443
Соотношение интенсивностей K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1	0,50
Напряжение	45 кВ
На данный момент	40 мА
Диапазон сканирования (2 $\theta$ /°)	3-40

#### 10 Термогравиметрический анализ и Дифференциальная сканирующая калориметрия (ТГА и ДСК)

Скрининг и оценку солей, а также исследование полиморфов ТГА проводили с использованием ТГА TA Q500, TA Q5000 или Discovery 5500 от TA Instruments. ДСК или мДСК проводили с использованием ДСК TA Q200/Q2000 или Discovery 15 2500 от TA Instruments. Типовые параметры перечислены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Параметры для исследования ТГА и ДСК при скрининге и оценке солей, а также при исследовании полиморфов

Параметры	ТГА	ДСК
-----------	-----	-----

Скорость нагрева	10°C/мин.	10°C/мин.
Продувочный газ	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>

Таблица 4. Параметры для исследования мДСК при скрининге и оценке солей, а также при исследовании полиморфов

Параметры	мДСК
Модель	Обычный мДСК
Амплитуда	1,0°C
Модуляция	60 с
Скорость изменения	3,0°C/мин.
Продувочный газ	N <sub>2</sub>

#### 5 Динамическая сорбция паров (ДСП)

ДСП измеряется с помощью SMS (системы измерения поверхности) DVS Intrinsic. Относительная влажность при 25°C калибруется по температуре плавления LiCl, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и KCl. Типичные параметры исследования ДСП приведены в Таблице 5.

Таблица 5. Параметры исследования для ДСП

Параметры	ДСП
Температура	25°C
Газ и расход	N <sub>2</sub> , 200 мл/мин.
дм/дт	0,002%/мин.
Мин. длительность стабильности дм/дт	10 мин.
Макс. время равновесия	180 мин.
Диапазон ОВ	0%ОВ ~ 95%ОВ ~ 0%ОВ для ангидрата; Влажность в помещении ~ 95%ОВ ~ 0%ОВ ~ 95%ОВ для гидратов
Размер шага ОВ	10%ОВ (0%ОВ ~ 90%ОВ и 90%ОВ ~ 0%ОВ) 5%ОВ (90%ОВ ~ 95%ОВ и 95%ОВ ~ 90%ОВ)

#### Спектроскопия <sup>1</sup>Н-ядерного магнитного резонанса (<sup>1</sup>Н-ЯМР)

5 <sup>1</sup>Н ЯМР раствора собирали на ЯМР-спектрометре Bruker 400M, используя ДМСО-*d*<sub>6</sub> в качестве растворителя.

#### Поляризационный микроскоп (PLM)

Изображения PLM были получены с помощью Carl Zeiss Axio Scope. Микроскоп A1 при КТ.

#### Высокоэффективная жидкостная хроматография(ВЭЖХ)

10 Использовали прибор Agilent 1260 HPLC, подробные хроматографические условия для анализа чистоты и растворимости приведены в Таблице 6.

Таблица 6. Хроматографические условия и параметры

ВЭЖХ	Детектор Agilent 1260	
Температура	Waters Xbridge C18, 150x4,6 мм, 5 мкм	
Подвижная фаза	А: 0,03% NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O в H <sub>2</sub> O	
	Б: 0,03% NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O в АЦН	
Таблица градиентов	Время (мин.)	%Б
	0,0	10
	13,0	95
	16,0	95
	16,01	10
	20,0	10

Время выполнения	20,0 мин.
Время перерыва	0,0 мин.
Скорость потока	1,0 мл/мин.
Объем впрыска	5 мкл
Детектор	УФ 214 нм, 254 нм
Температура колонки	25°C
Температура пробоотборника	КТ
Разбавитель	Ацетонитрил/Н <sub>2</sub> О =1:1 (об./об.)

\*: Данные, указанные в данном отчете, соответствуют длине волны УФ 214 нм.

#### Ионный хроматограф (ИХ)

5 Использовался Thermo Fisher ICS-1100, подробные параметры указаны в Таблице 7.

Таблица 7. Условия и параметры ионного хроматографа

ИХ	Thermo Fisher ICS-1100
Температура	Аналитическая колонка IonPac AS18 (4 x 250 мм)
Подвижная фаза	25 мМ NaOH
Объем впрыска	25 гл
Скорость потока	1,0 мл/мин.
Температура клетки	35°C
Температура колонки	35°C
На данный момент	80 мА
Время выполнения	12,0 мин. для PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> , 6,0 мин. для Cl, 8 мин. для SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>

#### **Пример 1.**

10 Фумарат типа А соединения (I)

Фумарат типа А соединения (I) получали согласно следующему процессу:

а) растворение 500 мг свободного основания соединения (I) в ~10 мл EtOAc с образованием раствора свободного основания;

15 б) растворение 158,6 мг фумаровой кислоты (молярное соотношение зарядов 1,5:1, кислота/свободное основание) в ~5 мл EtOH с образованием раствора

кислоты;

в) добавление раствора кислоты к раствору свободного основания по каплям при перемешивании;

5 г) добавление ~13 мл н-гептана по каплям; затем необязательно затравку смеси кристаллической формой фумарата типа А соединения (I);

д) перемешивание при приблизительно 5°C в течение приблизительно 16 часов; и

е) выделение твердого вещества фильтрованием и последующее высушивание твердого вещества в вакууме при приблизительно 50°C.

10 Фумарат типа А соединения (I) представлял собой безводные и слегка гигроскопичные стержнеобразные кристаллы (показаны с помощью PLM на Фигуре 5) со стехиометрическим соотношением кислота/основание приблизительно 1,5:1, что характеризовалось с помощью РПД, ТГА, ДСК и <sup>1</sup>H ЯМР. Картины и данные РПД были показаны на Фигуре 1 и Таблице 8, соответственно. Результаты ТГА/ДСК на Фигурах 2 и 3 показали потерю веса на 1,9% до 150°C и резкий эндотермический пик при 167,6°C. Результаты <sup>1</sup>H ЯМР на Фигуре 4 показали молярное соотношение кислота/основание 1,5:1.

Таблица 8. Данные РПД фумарата типа А соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
5,78	747,66	0,0768	15,28	14,70
6,92	2413,36	0,1023	12,78	47,45
11,53	5085,81	0,1023	7,67	100,00
12,14	1527,04	0,1023	7,29	30,03
12,54	113,68	0,0768	7,06	2,24
12,98	184,78	0,0768	6,82	3,63
14,20	34,22	0,1535	6,24	0,67
14,96	110,09	0,0768	5,92	2,16
15,22	169,36	0,1023	5,82	3,33
16,28	242,45	0,0768	5,44	4,77
16,55	226,02	0,0768	5,36	4,44
17,73	1183,03	0,1279	5,00	23,26
18,92	329,05	0,1023	4,69	6,47
19,11	121,55	0,0768	4,64	2,39
19,39	48,28	0,1279	4,58	0,95

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
19,76	96,80	0,1023	4,49	1,90
20,77	441,19	0,1023	4,28	8,67
21,41	241,17	0,1023	4,15	4,74
21,81	68,03	0,1023	4,08	1,34
22,42	75,24	0,1023	3,97	1,48
22,90	113,57	0,0768	3,88	2,23
23,12	284,68	0,0768	3,85	5,60
23,67	277,14	0,1023	3,76	5,45
24,01	255,09	0,1279	3,71	5,02
24,36	137,29	0,1023	3,65	2,70
25,32	104,25	0,1535	3,52	2,05
25,71	89,13	0,1535	3,47	1,75
27,40	110,84	0,1791	3,25	2,18
27,95	161,33	0,1023	3,19	3,17
28,20	131,97	0,1023	3,16	2,59
28,83	358,38	0,1279	3,10	7,05
29,27	58,13	0,0768	3,05	1,14
30,27	38,63	0,1535	2,95	0,76
31,27	70,46	0,1023	2,86	1,39
32,14	29,79	0,2047	2,78	0,59
32,81	56,25	0,1535	2,73	1,11
34,97	74,29	0,0768	2,57	1,46
35,88	49,94	0,1535	2,50	0,98
38,00	42,11	0,1535	2,37	0,83
38,63	26,82	0,1535	2,33	0,53

### Пример 2.

#### Фумарат типа Б соединения (I)

5 Приблизительно 15 мг фумарата типа А соединения (I) суспендировали в 0,5 мл H<sub>2</sub>O во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 11 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием и хранили открыто в условиях окружающей среды в течение 4 дней с получением фумарата типа Б соединения (I).

Результаты РПД представлены на Фигуре 6 и в Таблице 9. Результаты ТГА и ДСК представлены на Фигуре 7 и Фигуре 8. Кривая ТГА показала потерю веса на 4,9% до 150°C. Кривая ДСК показала широкий эндотермический пик при 91,3°C, который мог быть вызван удалением воды или растворителя, и острый эндотермический пик при 166,3°C. Результаты <sup>1</sup>H ЯМР, представленные на фигуре 9, показали, что молярное соотношение фумаровая кислота/свободное основание составляет 1:1. После нагревания фумарата типа Б соединения (I) до 140°C и охлаждения до КТ получали фумарат типа А соединения (I). Таким образом, фумарат типа Б соединения (I) представлял собой гидрат, который превращался в безводный после потери кристаллической воды при нагревании.

Таблица 9. Данные РПД фумарата типа Б соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,58	280,25	0,0768	13,43	100,00
10,73	87,49	0,1535	8,25	31,22
11,40	190,27	0,0768	7,77	67,89
12,91	95,03	0,1535	6,86	33,91
25,11	110,67	0,1023	3,55	39,49
28,24	75,24	0,1535	3,16	26,85

**Пример 3.**Фумарат типа В соединения (I)

Приблизительно 15 мг фумарата типа А соединения (I) суспендировали в 0,5 мл H<sub>2</sub>O во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 9 дней. Влажные твердые вещества выделяли с получением фумарата типа В соединения (I) (анализировали влажный образец). Преобразование формы между фумаратом типа В и фумаратом типа Б соединения (I) наблюдалось во время хранения в условиях окружающей среды, поэтому дальнейшая характеристика не проводилась. Фумарат типа В соединения (I) имел стехиометрическое соотношение кислота/основание 1:1. Картины и данные РПД были показаны на Фигуре 10 и Таблице 10, соответственно.

Таблица 10. Данные РПД фумарата типа В соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,78	1150,22	0,1535	13,04	100,00
7,56	132,31	0,2047	11,70	11,50

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
11,18	325,28	0,1791	7,91	28,28
11,83	416,92	0,1535	7,48	36,25
12,79	174,89	0,2047	6,92	15,21
13,56	282,12	0,1535	6,53	24,53
15,06	195,70	0,1535	5,88	17,01
16,03	216,09	0,2047	5,53	18,79
16,40	171,68	0,1535	5,40	14,93
17,20	170,28	0,1023	5,16	14,80
18,40	258,42	0,1023	4,82	22,47
19,62	42,81	0,4093	4,52	3,72
20,97	92,64	0,2047	4,24	8,05
21,53	113,77	0,2047	4,13	9,89
21,97	102,86	0,1535	4,05	8,94
22,63	98,51	0,2558	3,93	8,56
24,49	245,23	0,1279	3,63	21,32
27,06	128,48	0,1535	3,29	11,17
28,28	167,84	0,2047	3,16	14,59
30,32	46,20	0,3070	2,95	4,02

#### Пример 4.

##### Фумарат типа Д соединения (I)

5 Приблизительно 30 мг фумарата типа А соединения (I) растворяли в 1 мл этилформиата в стеклянном флаконе. Раствор выдерживали при КТ для выпаривания с получением фумарата типа Е соединения (I). Картину и данные РПД были показаны на Фигуре 11 и Таблице 11, соответственно. Результаты ТГА и ДСК на Фигуре 12 и Фигуре 13 показали потерю массы на 9,4% до 150°C и эндотермические пики при 134,5 и 166,0°C. Молярное соотношение муравьиная кислота:свободное основание составляло 1,5:1.

10

Таблица 11. Данные РПД фумарата типа Д соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
5,48	367,11	0,0768	16,13	29,81
6,68	1231,48	0,0768	13,24	100,00
7,64	271,12	0,0768	11,58	22,02



Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
10,94	957,43	0,1023	8,09	77,75
11,59	1176,34	0,0768	7,64	95,52
12,93	556,94	0,1023	6,85	45,23
13,34	138,91	0,0768	6,64	11,28
15,29	483,18	0,1023	5,80	39,24
15,62	257,76	0,1535	5,67	20,93
16,25	286,37	0,1023	5,46	23,25
16,86	845,67	0,1279	5,26	68,67
18,13	418,70	0,1023	4,89	34,00
19,91	550,25	0,1023	4,46	44,68
20,62	104,12	0,3070	4,31	8,46
22,30	261,57	0,1023	3,99	21,24
23,00	485,96	0,1023	3,87	39,46
23,43	269,40	0,2047	3,80	21,88
25,16	653,13	0,1023	3,54	53,04
25,53	192,52	0,1279	3,49	15,63
27,47	460,42	0,1279	3,25	37,39
28,45	365,71	0,2558	3,14	29,70
28,82	273,91	0,1535	3,10	22,24
30,81	76,68	0,1535	2,90	6,23

### Пример 5.

#### Свободное основание типа Б соединения (I)

5 Приблизительно 15 мг аморфного fumarate соединения (I) суспендировали в 0,5 мл МИБК/циклогексана (1:4, об./об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при 5°C в течение 7 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием с получением свободного основания типа Б соединения (I). Картина и данные РПД были показаны на Фигуре 14 и Таблице 12, соответственно. Результаты ТГА и ДСК на Фигурах 15 и 16 показали потерю веса на 3,5% до 150°C и резкий эндотермический пик при 169,4°C (пик). Результаты <sup>1</sup>H ЯМР, представленные на фигуре 17, показали, что молярное соотношение остаточного растворителя циклогексан/свободное основание составляло 0,1:1 (что соответствует потере

10

массы по ТГА на 0,2%). PLM на Фигуре 18 показал, что свободное основание типа Б соединения (I) представляет собой безводные и слегка гигроскопичные частицы неправильной формы с агрегацией.

Таблица 12. Данные РПД свободного основания типа Б соединения (I)

Пол. [ $^{\circ}2\theta$ ]	Высота [cts]	FWHM слева [ $^{\circ}2\theta$ ]	d-интервал [ $\text{\AA}$ ]	Отн. инт. [%]
7,95	1663,66	0,1023	11,12	100,00
9,30	119,65	0,1535	9,51	7,19
10,89	141,29	0,1535	8,12	8,49
11,47	1277,05	0,1023	7,71	76,76
12,26	308,52	0,1023	7,22	18,54
13,09	378,21	0,1023	6,76	22,73
13,43	164,38	0,1023	6,59	9,88
13,98	244,07	0,0768	6,34	14,67
14,70	185,36	0,1023	6,02	11,14
15,96	1164,64	0,1023	5,55	70,00
16,35	172,87	0,1023	5,42	10,39
17,22	663,22	0,1279	5,15	39,86
18,21	417,37	0,1279	4,87	25,09
18,79	673,71	0,2047	4,72	40,50
20,25	440,39	0,2047	4,39	26,47
21,19	264,03	0,1023	4,19	15,87
21,92	439,89	0,1535	4,05	26,44
22,61	350,04	0,1279	3,93	21,04
23,40	156,84	0,1023	3,80	9,43
23,68	117,14	0,1535	3,76	7,04
24,28	837,15	0,1279	3,67	50,32
25,03	292,19	0,1791	3,56	17,56
25,49	200,28	0,1279	3,49	12,04
26,66	184,47	0,1279	3,34	11,09
27,68	331,26	0,1535	3,22	19,91
28,65	179,58	0,1023	3,12	10,79
30,10	26,75	0,6140	2,97	1,61

Свободное основание типа В соединения (I)

Приблизительно 15 мг аморфного fumarate соединения (I) суспендировали в 0,5 мл ТГФ/Н<sub>2</sub>О (1:4, об./об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при 5°C в течение 7 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием с получением свободного основания типа В соединения (I). Результаты РПД представлены на Фигуре 19 и в Таблице 13. Результаты ТГА и ДСК представлены на Фигуре 20 и Фигуре 21. На кривых ТГА/ДСК наблюдалась потеря массы на 1,5% до 150°C и две эндотермы при 86,2°C и 114,4°C (пик). Результаты <sup>1</sup>Н ЯМР на Фигуре 22 показали, что не содержался растворитель ТГФ. В сочетании с результатами характеристики свободного основания типа Г соединения (I) (см. Пример 7) было высказано предположение, что свободное основание типа В соединения (I) представляет собой гидрат.

Таблица 13. Данные РПД свободного основания типа В соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
5,42	179,01	0,2047	16,32	18,80
6,05	335,53	0,1023	14,61	35,24
6,55	952,18	0,1279	13,50	100,00
9,36	226,87	0,2558	9,45	23,83
10,77	98,41	0,2047	8,22	10,33
11,96	348,89	0,1535	7,40	36,64
12,23	376,40	0,1279	7,23	39,53
12,65	590,48	0,2814	7,00	62,01
14,10	283,39	0,1023	6,28	29,76
14,86	243,74	0,1023	5,96	25,60
15,42	135,63	0,1535	5,75	14,24
16,14	129,75	0,1535	5,49	13,63
16,44	160,90	0,1535	5,39	16,90
18,14	263,71	0,1791	4,89	27,70
18,81	758,86	0,1791	4,72	79,70
20,29	226,43	0,1535	4,38	23,78
20,69	401,41	0,1791	4,29	42,16
22,87	217,22	0,1791	3,89	22,81
23,37	367,60	0,1791	3,81	38,61

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
24,41	501,98	0,1535	3,65	52,72
26,67	250,40	0,1791	3,34	26,30
28,33	120,06	0,1535	3,15	12,61
29,77	102,50	0,2047	3,00	10,76

### Пример 7.

#### Свободное основание типа Г соединения (I)

5 Приблизительно 60 мг аморфного fumarate соединения (I) суспендировали в 2 мл ТГФ/Н<sub>2</sub>О (1:4, об./об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при 5°C в течение 3 дней. Твердые вещества выделяли и высушивали в условиях окружающей среды в течение приблизительно 2 часов с получением свободного основания типа Г соединения (I). Результаты РПД представлены на Фигуре 23 и в Таблице 14.

10 Свободное основание типа Г соединения (I) представляет собой гидрат и может быть получено путем помещения свободного основания типа В соединения (I) в условия окружающей среды.

Таблица 14. Данные РПД свободного основания типа Г соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
5,68	792,36	0,0768	15,56	100,00
5,83	762,93	0,0768	15,16	96,29
11,84	357,29	0,0768	7,47	45,09
12,64	422,36	0,1023	7,00	53,30
14,79	180,99	0,1023	5,99	22,84
16,22	51,86	0,4093	5,47	6,55
18,09	164,35	0,1023	4,90	20,74
18,75	611,21	0,1023	4,73	77,14
20,23	128,90	0,1535	4,39	16,27
20,62	297,92	0,0768	4,31	37,60
22,77	98,98	0,2047	3,90	12,49
23,31	246,12	0,1023	3,82	31,06
24,33	294,69	0,1023	3,66	37,19
26,61	186,89	0,1279	3,35	23,59
28,24	96,43	0,1535	3,16	12,17

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
29,71	43,25	0,3070	3,01	5,46

**Пример 8.**Свободное основание типа Д соединения (I)

Приблизительно 60 мг аморфного фумарата соединения (I) суспендировали в 2 мл ТГФ/Н<sub>2</sub>О (1:4, об./об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при 5°С в течение 4 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием и высушивали в условиях окружающей среды в течение приблизительно 2 часов. После очистки твердых веществ с помощью N<sub>2</sub> в течение 20 мин. при 30°С. Было получено свободное основание типа Д соединения (I). Картина РПД и данные РПД были представлены на Фигуре 24 и в Таблице 15. Было высказано предположение, что свободное основание типа Д представляет собой ангидрат, который превращается в свободное основание типа В соединения (I) после воздействия условий окружающей среды в течение 30 мин.

Таблица 15. Данные РПД свободного основания типа Д соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,15	3056,24	0,1506	12,36	49,09
9,00	239,01	0,5353	9,83	3,84
10,21	320,60	0,2007	8,67	5,15
10,66	426,37	0,2007	8,30	6,85
11,44	872,10	0,1673	7,74	14,01
11,88	1254,83	0,1004	7,45	20,15
12,13	1485,86	0,1004	7,30	23,86
12,61	2002,58	0,0836	7,02	32,16
13,26	1599,15	0,1338	6,68	25,68
14,24	852,55	0,1673	6,22	13,69
14,89	2101,74	0,1673	5,95	33,76
15,75	1103,14	0,1673	5,63	17,72
16,72	2055,28	0,1338	5,30	33,01
16,97	1559,56	0,1338	5,23	25,05
17,51	1624,85	0,0669	5,07	26,10
18,22	6226,26	0,1338	4,87	100,00

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
19,23	2754,51	0,2007	4,62	44,24
19,69	1912,85	0,2007	4,51	30,72
20,53	1753,97	0,2676	4,33	28,17
21,12	1497,95	0,2007	4,21	24,06
22,32	3223,61	0,1338	3,98	51,77
22,96	2928,85	0,2342	3,87	47,04
23,98	2313,82	0,1171	3,71	37,16
24,49	922,49	0,3011	3,64	14,82
25,32	893,64	0,4015	3,52	14,35
26,79	2219,59	0,1171	3,33	35,65
27,53	1639,47	0,2007	3,24	26,33
30,12	444,37	0,2676	2,97	7,14
31,59	358,23	0,2007	2,83	5,75

### Пример 9.

#### Свободное основание типа Е соединения (I)

5 Приблизительно 15 мг аморфного fumarate соединения (I) суспендировали в 0,5 мл АЦН/н-гептана (1:9, об./об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 2 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием. Свободное основание типа Е представляло собой гидрат. Картина и данные РПД были показаны на Фигуре 25 и в Таблице 16. Кривой ТГА на Фигуре 26 показана 10 потеря веса на 5,7% до 70°C. Кривой ДСК на Фигуре 27 показаны эндотермические пики при 55,4 и 109,5°C.

Таблица 16. Данные РПД свободного основания типа Е соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,21	390,60	0,1023	14,22	100,00
9,28	91,51	0,2558	9,53	23,43
11,61	184,30	0,1279	7,62	47,18
12,60	285,87	0,1791	7,03	73,19
14,78	104,67	0,1535	6,00	26,80
16,48	99,59	0,2047	5,38	25,50
17,63	93,91	0,2047	5,03	24,04

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
18,70	68,76	0,3070	4,74	17,60
19,31	97,94	0,1535	4,60	25,07
24,40	104,28	0,1535	3,65	26,70
25,98	95,68	0,3070	3,43	24,50

### Пример 10.

#### Свободное основание типа Ж соединения (I)

5 Приблизительно 15 мг аморфного фумарата соединения (I) растворяли в 0,5 мл EtOH в стеклянном флаконе. Затем в раствор EtOH добавляли антирастворитель H<sub>2</sub>O и получали суспензию. Твердые вещества выделяли центрифугированием. Свободное основание типа Ж представляло собой гидрат. Картина и данные РПД были показаны на Фигуре 28 и в Таблице 17. Кривой ТГА на Фигуре 29 показана потеря веса на 7,3% до 70°C. Кривой ДСК на Фигуре 30 показаны эндотермические пики при 32,9, 59,2 и 110,2°C.

10 Таблица 17. Данные РПД свободного основания типа Ж соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
5,72	490,99	0,1023	15,46	100,00
5,88	419,00	0,0768	15,02	85,34
9,42	143,63	0,1279	9,38	29,25
11,90	377,30	0,1279	7,44	76,84
12,67	424,74	0,1279	6,99	86,51
13,38	59,99	0,1535	6,62	12,22
14,54	207,70	0,1023	6,09	42,30
15,01	138,61	0,1535	5,90	28,23
17,19	158,21	0,1023	5,16	32,22
17,64	197,55	0,1279	5,03	40,24
18,19	146,33	0,2047	4,88	29,80
19,67	198,37	0,1023	4,51	40,40
20,57	197,20	0,1535	4,32	40,16
21,28	121,55	0,2047	4,17	24,76
22,49	145,94	0,1279	3,95	29,72
22,92	203,47	0,1535	3,88	41,44
24,83	183,67	0,1023	3,59	37,41

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
26,21	296,80	0,1279	3,40	60,45
29,11	20,59	0,8187	3,07	4,19

### Пример 11.

#### Свободное основание типа А соединения (I)

Приблизительно 15 мг аморфного fumarата соединения (I) суспендировали в 0,5 мл ацетона/н-гептана (1:4, об.: об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 3 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием и высушивали в условиях окружающей среды в течение 1 дня. Свободное основание типа А соединения (I) представляло собой сольват ацетона, полученный с помощью образования суспензии аморфного свободного основания в ацетоне/н-гептане (1:4) при КТ в течение 3 дней. Картина и данные РПД были представлены на Фигуре 31 и в Таблице 18, соответственно. Кривые ТГА и ДСК на Фигуре 32 и Фигуре 33 показали потерю массы на 9,9% до 140°C и эндотерму при 71,3°C (пиковая температура). Результат <sup>1</sup>H ЯМР, представленный на Фигуре 34, показал, что молярное соотношение ацетон:свободное основание составляло 0,7:1 (6,9% масс.).

Таблица 18. Данные РПД свободного основания типа А соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,03	184,41	0,1023	12,57	58,97
9,02	312,73	0,1023	9,80	100,00
11,57	45,51	0,3070	7,65	14,55
13,60	60,29	0,6140	6,51	19,28
15,35	56,80	0,3070	5,77	18,16
18,05	124,01	0,2047	4,92	39,65
19,59	74,78	0,4093	4,53	23,91
23,26	161,58	0,1279	3,82	51,67

### Пример 12.

#### Соль HCl типа А соединения (I)

Приблизительно 15 мг аморфного fumarата соединения (I) и 4,6 мкл концентрированной HCl (молярное соотношение зарядов 2:1, кислота/свободное основание) суспендировали в 0,5 мл смеси EtOAc/н-гептан (1:2, об.:об.) во флаконе



для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 3 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием и высушивали в условиях окружающей среды в течение 1 дня с получением соли HCl типа А соединения (I). Картина и данные РПД были представлены на Фигуре 35 и в Таблице 19, соответственно. Кривые ТГА и ДСК на Фигуре 36 и Фигуре 37 показали потерю массы на 8,8% до 150°C и эндотерму при 110,0°C (пиковая температура). Молярное соотношение HCl:свободное основание составляло 2,5:1.

Таблица 19. Данные РПД соли HCl типа А соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
18,09	51,60	0,4992	4,90	100,00

10

**Пример 13.**Соль HCl типа Б соединения (I)

Приблизительно 500 мг аморфного фумарата соединения (I) растворяли в приблизительно 10 мл EtOAc. 935 мкл раствора HCl в EtOAc (молярное соотношение зарядов 2:1, кислота/свободное основание) разбавляли в 15 мл EtOH. Соль HCl типа Б соединения (I) необязательно добавляли в раствор свободного основания в виде затравки, и она не растворялась полностью. Затем по каплям добавляли раствор кислоты при перемешивании со скоростью приблизительно 1000 об./мин. Смесь перемешивали при КТ в течение 8 часов после того, как она помутнела, а затем дополнительно перемешивали при 5°C в течение 13 часов. Выпавшие в осадок твердые вещества выделяли фильтрованием и сушили в вакууме при КТ в течение ночи с получением соли HCl типа Б соединения (I). Картина и данные РПД были представлены на Фигуре 38 и в Таблице 20, соответственно. Кривые ТГА и ДСК на Фигуре 39 и Фигуре 40 показали потерю массы на 2,3% до 150°C и эндотерму при 241,7°C (пиковая температура). Молярное соотношение HCl:свободное основание составляло 2,2:1.

15

20

25

Таблица 20. Данные РПД соли HCl типа Б соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,92	147,00	0,1535	12,77	67,72
9,62	81,60	0,2047	9,19	37,59
11,86	114,20	0,2047	7,46	52,61
12,35	160,57	0,1791	7,17	73,97

Пол. [ $^{\circ}2\theta$ ]	Высота [cts]	FWHM слева [ $^{\circ}2\theta$ ]	d-интервал [ $\text{\AA}$ ]	Отн. инт. [%]
16,99	109,35	0,1535	5,22	50,37
19,89	55,01	0,3070	4,46	25,34
21,16	67,34	0,4093	4,20	31,02
22,72	92,52	0,1535	3,91	42,62
24,96	217,08	0,1535	3,57	100,00
25,88	46,24	0,3070	3,44	21,30
27,20	56,91	0,3070	3,28	26,21
29,05	106,71	0,1535	3,07	49,16

#### Пример 14.

##### Мезилат типа А соединения (I)

5 Приблизительно 15 мг аморфного fumarата соединения (I) и 5,5 мг метансульфоновой кислоты (молярное соотношение зарядов 2:1, кислота/свободное основание) суспендировали в 0,5 мл ацетона/н-гептана (1:4, об.:об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 3 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием и высушивали в условиях окружающей среды в 10 течение 1 дня с получением мезилата типа А соединения (I). Картина и данные РПД были представлены на Фигуре 41 и в Таблице 21, соответственно. Кривые ТГА и ДСК на Фигуре 42 и Фигуре 43 показали потерю массы на 10,2% до 150 $^{\circ}$ C и эндотерму при 65,1 $^{\circ}$ C (пиковая температура). Молярное соотношение кислота:свободное основание составляло 2,0:1.

15 Таблица 21. Данные РПД мезилата типа А соединения (I)

Пол. [ $^{\circ}2\theta$ ]	Высота [cts]	FWHM слева [ $^{\circ}2\theta$ ]	d-интервал [ $\text{\AA}$ ]	Отн. инт. [%]
5,26	81,87	0,2047	16,79	52,38
6,53	125,58	0,2558	13,53	80,34
7,80	106,39	0,3070	11,33	68,06
13,09	104,87	0,3070	6,76	67,09
15,69	97,84	0,3070	5,65	62,59
19,64	156,31	0,2047	4,52	100,00
21,03	121,74	0,1535	4,22	77,88

#### Пример 15.

Мезилат типа Б соединения (I)

Приблизительно 15 мг аморфного фумарата соединения (I) и 5,4 мг метансульфоновой кислоты (молярное соотношение зарядов 2:1, кислота/свободное основание) суспендировали в 0,5 мл ИПС/циклогексана (1:4, об.:об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 3 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием и высушивали в условиях окружающей среды в течение 1 дня с получением мезилата типа Б соединения (I). Картина и данные РПД были представлены на Фигуре 44 и в Таблице 22, соответственно. Кривые ТГА и ДСК на Фигуре 45 и Фигуре 46 показали потерю массы на 7,6% до 150°C и эндотерму при 63,4°C (пиковая температура). Молярное соотношение кислота:свободное основание составляло 1,7:1.

Таблица 22. Данные РПД мезилата типа Б соединения (I)

Пол. [°2 $\theta$ ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2 $\theta$ ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,03	227,18	0,1023	14,66	100,00
7,18	41,09	0,3070	12,31	18,09
12,42	29,20	0,6140	7,13	12,85
16,30	79,53	0,3070	5,44	35,01
18,32	99,47	0,4093	4,84	43,79
21,52	41,53	0,6140	4,13	18,28
26,49	69,51	0,3070	3,36	30,60

**Пример 16.**Фосфат типа А соединения (I)

Приблизительно 15 мг аморфного фумарата соединения (I) и 1,9 мкл концентрированного H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (молярное соотношение зарядов 1:1, кислота/свободное основание) суспендировали в 0,5 мл смеси ацетона/н-гептана (1:4, об.:об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 3 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием и высушивали в условиях окружающей среды в течение 1 дня с получением фосфата типа А соединения (I). Картина и данные РПД были представлены на Фигуре 47 и в Таблице 23, соответственно. Кривые ТГА и ДСК на Фигуре 48 и Фигуре 49 показали потерю массы на 9,5% до 150°C и эндотермы при 79,1°C и 194,8°C (пиковая температура). Молярное соотношение кислота:свободное основание составляло 1,1:1.

Таблица 23. Данные РПД фосфата типа А соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,38	271,85	0,1279	13,86	100,00
13,95	263,49	0,1023	6,35	96,92
14,93	119,88	0,1535	5,94	44,10
16,28	69,96	0,2047	5,45	25,73
18,65	51,33	0,3070	4,76	18,88
20,45	95,92	0,1535	4,34	35,28
21,40	72,32	0,4093	4,15	26,60
22,90	159,58	0,1279	3,88	58,70
24,46	127,00	0,4093	3,64	46,72

**Пример 17.**L-Тартрат типа А соединения (I)

5 Приблизительно 15 мг аморфного fumarata соединения (I) и 4,3 мг L-винной кислоты (молярное соотношение зарядов 1:1, кислота/свободное основание) суспендировали в 0,5 мл EtOAc/н-гептана (1:2, об.:об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 3 дней. Твердые вещества выделяли

10 центрифугированием и высушивали в условиях окружающей среды в течение 1 дня с получением L-тартрата типа А соединения (I). Картина и данные РПД были представлены на Фигуре 50 и в Таблице 24, соответственно. Кривые ТГА и ДСК на Фигуре 51 и Фигуре 52 показали потерю массы на 3,7% до 150°C и эндотермические пики при 77,6 и 164,7°C. Молярное соотношение L-винная

15 кислота:свободное основание составляло 0,5:1.

Таблица 24. Данные РПД L-тартрата типа А соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,51	205,26	0,1535	13,57	100,00
9,36	73,76	0,3070	9,44	35,94
12,71	182,52	0,2558	6,97	88,92
18,81	151,23	0,2303	4,72	73,68
20,66	113,31	0,2047	4,30	55,20
22,69	55,54	0,4093	3,92	27,06
24,35	91,10	0,3582	3,66	44,38

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
26,47	27,87	0,8187	3,37	13,58

**Пример 18.**Адипат типа А соединения (I)

5 Приблизительно 15 мг аморфного фумарата соединения (I) и 4,3 мг адипиновой кислоты (молярное соотношение зарядов 1:1, кислота/свободное основание) суспендировали в 0,5 мл EtOAc/н-гептана (1:2, об.:об.) во флаконе для ВЭЖХ. Суспензию перемешивали на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при КТ в течение 3 дней. Твердые вещества выделяли центрифугированием и высушивали в условиях окружающей среды в течение 1 дня с получением адипата типа А соединения (I). Картина и данные РПД 10 были представлены на Фигуре 53 и в Таблице 25, соответственно. Кривые ТГА и ДСК на Фигуре 54 и Фигуре 55 показали потерю массы на 3,0% до 150°C и эндотермы при 106,7°C (пиковая температура). Молярное соотношение адипиновая кислота:свободное основание составляло 1,3:1.

15 Таблица 25. Данные РПД адипата типа А соединения (I)

Пол. [°2θ]	Высота [cts]	FWHM слева [°2θ]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,44	396,51	0,1023	11,89	49,17
8,47	98,93	0,1535	10,44	12,27
10,81	806,41	0,2047	8,18	100,00
12,64	205,47	0,1279	7,01	25,48
14,92	130,14	0,3070	5,94	16,14
15,51	143,91	0,1535	5,71	17,85
16,01	391,31	0,1023	5,54	48,53
16,87	102,66	0,3070	5,25	12,73
17,72	314,60	0,1279	5,01	39,01
18,99	154,58	0,1535	4,67	19,17
19,70	249,98	0,1535	4,51	31,00
20,90	188,93	0,1535	4,25	23,43
23,57	156,30	0,1023	3,77	19,38
25,73	533,73	0,1535	3,46	66,19
32,29	35,92	0,3070	2,77	4,45

**Пример 19.**Аморфный фумарат соединения (I)

Приблизительно 3 г фумарата типа А соединения (I) растворяли в приблизительно 50 мл MeOH в стеклянном флаконе. Раствор переносили в ротационный испаритель и растворитель удаляли ротационным испарением при 60°C с получением аморфного фумарата соединения (I). Картина ПРД показана на Фигуре 56. Кривой ТГА на Фигуре 57 показана потеря веса на 3,6% до 150°C. Кривой мДСК на Фигуре 58 показана средняя температура термогравиметрии (ТГ) 79,9 и 107,5°C. Молярное соотношение муравьиная кислота:свободное основание составляло 1,5:1.

**Пример 20.**Аморфное свободное основание соединения (I)

Приблизительно 2 г свободного основания типа Б соединения (I) растворяли в приблизительно 40 мл ДХМ в стеклянном флаконе. Раствор переносили в ротационный испаритель и растворитель удаляли ротационным испарением при 40°C с получением аморфного свободного основания соединения (I). Картина ПРД показана на Фигуре 59. Кривой ТГА на Фигуре 60 показана потеря веса на 1,9% до 150°C. Кривой мДСК на Фигуре 61 показана средняя температура термогравиметрии (ТГ) 58,7°C.

**Пример 21. Сравнение растворимости аморфного свободного основания, фумарата типа Б и фумарата типа Д в FaSSIF**

Кинетическую растворимость аморфного свободного основания и фумарата типа Б/Д измеряли в FaSSIF для оценки растворимости. Все образцы растворимости (начальная загрузка твердого вещества 5~10 мг/мл) хранили во вращающемся инкубаторе и отбирали через 1, 4 и 24 часа при 37°C, соответственно. После центрифугирования супернатанты собирали для анализа ВЭЖХ.

Результаты суммированы в Таблице 26. По сравнению с аморфным свободным основанием, которое считалось предшествующим уровнем техники, фумарат типа Б и фумарат типа Д показали более высокую растворимость в FaSSIF.

Таблица 26. Сводка результатов оценки кинетической растворимости в FaSSIF

Среда	Момент времени	Аморфное свободное	Фумарат типа Б	Фумарат типа Д
-------	----------------	--------------------	----------------	----------------

		<b>основание</b>		
Растворимость в FaSSIF (мг/мл)	1 ч.	0,28	$\geq 0,39$	$\geq 0,36$
	2 ч.	0,27	$\geq 0,39$	$\geq 0,36$
	24 ч.	0,26	$\geq 0,39$	$\geq 0,36$

**Пример 22. Сравнение растворимости аморфного свободного основания и fumarата типа А/Б/Д в Н<sub>2</sub>О**

5 Равновесную растворимость аморфного свободного основания и fumarата типа А/Б/Д оценивали в Н<sub>2</sub>О при 37°С. Приблизительно 5~10 мг твердых веществ суспендировали в Н<sub>2</sub>О с получением смеси. Суспензии перемешивали в течение 24 часов с последующим центрифугированием и фильтрованием для получения супернатантов для анализа ВЭЖХ.

10 Результаты суммированы в Таблице 27. По сравнению с аморфным свободным основанием, которое считалось предшествующим уровнем техники, fumarат типа А, fumarат типа Б и fumarат типа Д показали намного лучшую растворимость в Н<sub>2</sub>О.

Таблица 27. Сводка результатов оценки равновесной растворимости в Н<sub>2</sub>О

<b>Среда</b>	<b>Аморфное свободное основание</b>	<b>Фумарат типа А</b>	<b>Фумарат типа Б</b>	<b>Фумарат типа Д</b>
Растворимость в Н <sub>2</sub> О (мг/мл)	0,16	$\geq 5,0$	$\geq 5,2$	$\geq 5,0$

15 **Пример 23. Сравнение растворимости аморфного свободного основания, свободного основания типа Б и fumarата типа А/Б/Д в буфере с рН 4,5**

20 Равновесную растворимость аморфного свободного основания, свободного основания типа Б и fumarата типа А/Б/Д оценивали в буфере с рН 4,5 при 37°С. Приблизительно 5~10 мг твердых веществ суспендировали в буфере с рН 4,5 с получением смеси. Суспензии перемешивали в течение 24 часов с последующим центрифугированием и фильтрованием для получения супернатантов для анализа ВЭЖХ.

25 Результаты суммированы в Таблице 28. По сравнению с аморфным свободным основанием, которое считалось предшествующим уровнем техники, свободное основание типа Б, fumarат типа А, fumarат типа Б и fumarат типа Д

показали лучшую растворимость в буфере с рН 4,5.

Таблица 28. Сводка результатов оценки равновесной растворимости в буфере с рН 4,5.

Среда	Аморфное свободное основание	Свободное основание типа Б	Фумарат типа А	Фумарат типа Б	Фумарат типа Д
Растворимость в буфере с рН 4,5 (мг/мл)	0,18	0,3	≥ 8,4	2,3	1,3

5            **Пример 24. Сравнение растворимости аморфного свободного основания и фумарата типа Б/Д в буфере с рН 6,8**

10            Равновесную растворимость аморфного свободного основания и фумарата типа Б/Д оценивали в буфере с рН 6,8 при 37°C. Приблизительно 5~10 мг твердых веществ суспендировали в буфере с рН 6,8 с получением смеси. Суспензии перемешивали в течение 24 часов с последующим центрифугированием и фильтрованием для получения супернатантов для анализа ВЭЖХ.

15            Результаты суммированы в Таблице 29. По сравнению с аморфным свободным основанием, которое считалось предшествующим уровнем техники, фумарат типа Б и фумарат типа Д показали улучшенную растворимость в в буфере с рН 6,8.

Таблица 29. Сводка результатов оценки равновесной растворимости в буфере с рН 6,8

Среда	Аморфное свободное основание	Фумарат типа Б	Фумарат типа Д
Растворимость в буфере с рН 6,8 (мг/мл)	0,15	0,90	0,92

20            **Пример 25. Сыпучесть и сжимаемость**

Объемную плотность определяли путем добавления соответствующего количества (m) материала в градуированный цилиндр на 5 мл и регистрации его кажущегося объема ( $v_0$ ). Насыпную плотность получали путем деления количества



материала на его кажущийся объем неотстоявшегося материала ( $\rho_0=m/v_0$ ). Для определения плотности постукивали по цилиндру 200 раз. Затем рассчитывали плотность выпуска путем деления количества материала на его окончательный объем выпуска ( $\rho_1=m/v_1$ ). Индекс Карра= $(\rho_1-\rho_0)/\rho_1$ .

5 Сформируйте угол естественного откоса на неподвижном основании с помощью удерживающей кромки, чтобы удерживать слой порошка на основании. Аккуратно создайте симметричный конус из порошка. Определите угол естественного откоса, измерив высоту (h) и радиус основания (r) конуса порошка и рассчитав угол естественного откоса  $\alpha$  по следующему уравнению  $\alpha=\tan^{-1}(h/r)$ .

10 Результаты для аморфного свободного основания, свободного основания типа Е, фумарата типа Б и фумарата типа Д по сыпучести и сжимаемости суммированы в Таблице 30. Как правило, порошки с меньшим индексом Карла демонстрируют лучшую сжимаемость и сыпучесть. А порошки с меньшим углом естественного откоса будут показывать лучшую сыпучесть.

15 Результаты показали, что по сравнению с аморфным свободным основанием свободное основание типа Е, фумарат типа Б и фумарат типа Д показали относительно лучшую сыпучесть и сжимаемость.

Таблица 30. Сводные данные о свойствах порошка

Твердая форма (ID образца)	Объемная плотность (г/см <sup>3</sup> )	Плотность резьбы (г/см <sup>3</sup> )	Индекс Карра	Угол наклона
Аморфное свободное основание	0,23	0,40	43,8%	39,9°
Свободное основание типа Е	0,19	0,28	31,9%	35,8°
Фумарат типа Б	0,36	0,52	30,4%	26,6°
Фумарат типа Д	0,30	0,51	41,7%	38,3°

20 **Пример 26. Угол контакта**

Смачиваемость твердых форм оценивали по углу контакта к воде. Результаты, суммированные в Таблице 31, показали, что все образцы выбранных твердых форм могут смачиваться водой. По сравнению с образцом аморфного

свободного основания фумарат типа А и фумарат типа Б показали относительно меньший угол контакта, что позволяет предположить, что фумарат типа А и фумарат типа Б легче смачиваются водой.

Таблица 31. Сводка результатов по углу контакта

<b>Твердая форма</b>	<b>Угол контакта</b>
Аморфное свободное основание	37,2°
Фумарат типа А	20,3°
Фумарат типа Б	29,0°

5

### **Пример 27. Кристаллическая форма**

PLM использовался для наблюдения за кристаллической формой частиц (аморфного свободного основания и фумарата типа А). Результаты показали, что аморфный образец свободного основания состоит из частиц неправильной формы без определенной границы. Фумарат типа А представлял собой стержнеобразные частицы правильной формы. По сравнению с аморфным свободным основанием фумарат типа А показал лучшую кристаллическую форму, которая больше подходит для дальнейшего развития.

15

### **Пример 28. Гигроскопичность**

График изотермы ДСП был собран при 25°C для исследования стабильности выбранных твердых форм в зависимости от влажности. Результаты суммированы в Таблице 32. По сравнению с аморфным свободным основанием гигроскопичность свободного основания типа Б, фумарата типа А, фумарата типа Б и фумарата типа Д была ниже при ОВ 80%/25°C.

20

Таблица 32. Сводка результатов ДСП

<b>Твердая форма</b>	<b>Изменение массы при ОВ 80%/25°C с помощью ДСП</b>
Аморфное свободное основание	4,2%
Свободное основание типа Б	0,2%

<b>Твердая форма</b>	<b>Изменение массы при ОВ 80%/25°С с помощью ДСП</b>
Фумарат типа А	0,8%
Фумарат типа Б	2,1%
Фумарат типа Д	2,1%

### **Пример 29. Механическая стабильность**

Механическую стабильность твердых форм оценивали путем мониторинга изменения формы ПРД после измельчения (~5 мин.) и таблетирования (~234 МПа).

5 Результаты ПРД показали, что для свободного основания типа Б, фумарата типа А и фумарата типа Д после измельчения или таблетирования не наблюдалось изменения формы (таблица 33), что подтвердило, что свободное основание типа Б, фумарат типа А и фумарат типа Д показали хорошую механическую стабильность.

Таблица 33. Сводка результатов механической стабильности

<b>Твердая форма</b>	<b>Изменение формы РПД после измельчения</b>	<b>Изменение формы РПД после таблетирования</b>
Свободное основание типа Б	Нет	Нет
Фумарат типа А	Нет	Нет
Фумарат типа Д	Нет	Нет

10

### **Пример 30. Стабильность твердого вещества**

Для оценки стабильности в твердом состоянии выбранных форм (аморфное свободное основание, свободное основание типа Е, фумарат типа А и фумарат типа Б) образцы хранили при 40°С/75% относительной влажности/в открытом виде в течение 1 месяца. Образцы стабильности были охарактеризованы с помощью РПД для проверки любого изменения твердой формы и с помощью ВЭЖХ для проверки изменения чистоты. Все результаты анализа суммированы в Таблице 34.

15  
20 Результаты показали, что: (1) свободное основание типа Е, фумарат типа А и фумарат типа Б показали хорошую физическую стабильность, о чем свидетельствует отсутствие изменения формы во всех условиях; (2) по сравнению с

изменением чистоты аморфного свободного основания после хранения при 40°C и относительной влажности 75% в течение 1 месяца, свободное основание типа Е, фумарат типа А и фумарат типа Б показали лучшую химическую стабильность с меньшим изменением чистоты.

5 Таблица 34. Результаты оценки стабильности твердого тела

Начальная твердая форма	Условие	Время	Изменение формы	Чистота/исходная по площади ВЭЖХ, %
Аморфное свободное основание	40°C, ОВ 75%	1 месяц	Нет	99,2%
Свободное основание типа Е			Нет	100,3%
Фумарат типа А			Нет	100,1%
Фумарат типа Б			Нет	99,6%

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХАРАКТЕРИСТИК

10 Результаты определения характеристик форм фумарата, форм свободного основания и форм кристаллической соли соединения (I) суммированы в Таблицах 35~37.

Таблица 35. Результаты определения характеристик форм фумарата

Твердая форма	Потеря массы ТГА (% , темп.)	Эндотерма ДСК (°С, пик)	Молярное соотношение (кислота/основание)	Предполагаемая форма
Фумарат типа А	1,9 (до 150°C)	167,6	1,5:1	Ангидрат
Фумарат типа Б	4,9 (до 150°C)	91,3, 166,3	1:1	Гидрат
Фумарат типа В	--	--	--	--
Фумарат типа Д	9,4 (до 150°C)	134,5, 166,0	1,5:1	Сольват муравьиной кислоты

<b>Твердая форма</b>	<b>Потеря массы ТГА (% , темп.)</b>	<b>Эндотерма ДСК (°С, пик)</b>	<b>Молярное соотношение (кислота/основание)</b>	<b>Предполагаемая форма</b>
Аморфный фумарат	3,6 (до 150°С)	79,9*, 107,5*	1,5:1	--

--: Фумарат типа В не был охарактеризован и идентифицирован из-за конверсии форм между фумаратом типа Б и В.

\*: средняя температура термогравиметрии

Таблица 36. Результаты определения характеристик форм свободного основания

5

<b>Форма</b>	<b>Потеря массы ТГА (% , темп.)</b>	<b>Эндотерма ДСК (°С, пик)</b>	<b>Предполагаемая форма</b>
Свободное основание типа А	9,9 (до 140°С)	71,3	Сольват ацетона
Свободное основание типа Б	3,5 (до 150°С)	169,4	Ангидрат
Свободное основание типа В	1,5 (до 150°С)	86,2, 114,4	Гидрат
Свободное основание типа Г	--	--	Гидрат
Свободное основание типа Д	--	--	Ангидрат
Свободное основание типа Е	5,7 (до 70°С)	55,4, 109,5	Гидрат
Свободное основание типа Ж	7,3 (до 70°С)	32,9, 59,2, 110,2	Гидрат
Аморфное свободное основание	1,9 (до 150°С)	58,7*	--

--: Свободное основание типа Г не было охарактеризовано с помощью ТГА/ДСК из-за ограниченного количества материала и изменения формы до свободного основания типа Д после продувки с помощью N<sub>2</sub>. Свободное основание типа Д превращалось в тип Г после воздействия условий окружающей среды и не было охарактеризовано с помощью ТГА/ДСК.

10

\*: T<sub>g</sub>, средняя температура.

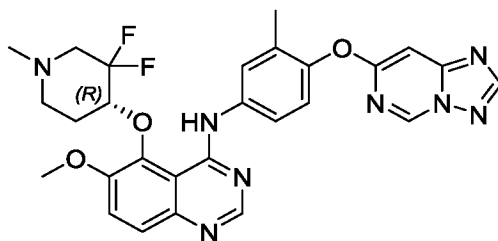
Таблица 37. Результаты определения характеристик кристаллических солей

<b>Твердая форма</b>	<b>Потеря массы ТГА (150°C, %)</b>	<b>Эндотерма ДСК (°C, пик)</b>	<b>Молярное соотношение (кислота/свободное основание)</b>
Соль HCl типа А	8,8	110,0	2,5:1
Соль HCl типа Б	2,3	241,7	2,2:1
Мезилат типа А	10,2	65,1	2,0:1
Мезилат типа Б	7,6	63,4	1,7:1
Фосфат типа А	9,5	79,1, 194,8	1,1:1
L-тартрат типа А	3,7	77,6, 164,7	0,5:1
Фумарат типа А	1,9	167,6	1,5:1
Фумарат типа Б	4,9	91,3, 166,3	1:1
Фумарат типа В	1,5	--	--
Фумарат типа Д	9,4	134,5, 161,6	1,5:1
Адипат типа А	3,0	106,7	1,3

Вышеприведенное описание рассматривается только как иллюстрация принципов настоящего изобретения. Кроме того, поскольку специалистам в данной области техники будут очевидны многочисленные модификации и изменения, 5 нежелательно ограничивать изобретение точной конструкцией и процессом, показанными, как описано выше. Соответственно, можно считать, что все подходящие модификации и эквиваленты входят в объем данного изобретения, определенный прилагаемой формулой изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кристаллическая форма соединения (I), представленного следующей структурной формулой:



(I),

где кристаллическая форма представляет собой комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой или свободное основание.

2. Кристаллическая форма по п. 1, в которой комплекс или свободное основание представляет собой сольват или несольват.

3. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, в которой комплекс представляет собой соль, или сокристалл, или сокристалл соли.

4. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-3, в которой комплекс имеет молярное соотношение кислота/основание от 0,5:1 до 3:1, предпочтительно от 0,5:1 до 2,5:1, более предпочтительно от 1:1 до 1,5:1.

5. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-4, в которой фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, метансульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты и адипиновой кислоты.

6. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, в которой фармацевтически приемлемая кислота представляет собой фумаровую кислоту.

7. Кристаллическая форма по п. 6, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа А, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,9 и 11,5.

8. Кристаллическая форма по п. 7, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа А, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,8, 6,9, 11,5, 12,1 и 17,7.

5

9. Кристаллическая форма по п. 8, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа А, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,8, 6,9, 11,5, 12,1, 17,7, 20,8 и 24,0.

10

10. Кристаллическая форма по п. 9, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа А, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,8, 6,9, 11,5, 12,1, 17,7, 18,9, 20,8, 23,1, 23,7, 24,0 и 28,8.

15

11. Кристаллическая форма по п. 10, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа А, характеризующийся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 1.

20

12. Кристаллическая форма по любому из пп. 7-11, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $167,6^\circ\text{C}$ .

13. Кристаллическая форма по п. 6, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа Б, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,6 и 11,4.

14. Кристаллическая форма по п. 13, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа Б, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,6, 10,7, 11,4, 12,9, 25,1 и 28,2.

15. Кристаллическая форма по п. 14, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа Б, характеризующийся картиной рентгеновской

35



порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,6, 10,7, 11,4, 12,9, 15,8, 17,9, 19,7, 25,1 и 28,2.

16. Кристаллическая форма по п. 15, причем кристаллическая форма  
5 представляет собой фумарат типа Б, характеризующийся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 6.

17. Кристаллическая форма по любому из пп. 13-16, характеризующаяся  
10 пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $91,3^\circ\text{C}$  и приблизительно  $166,3^\circ\text{C}$ .

18. Кристаллическая форма по п. 6, причем кристаллическая форма  
15 представляет собой фумарат типа В, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,8 и 11,8.

19. Кристаллическая форма по п. 18, причем кристаллическая форма  
20 представляет собой фумарат типа В, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,8, 11,2, 11,8, 13,6 и 18,4.

20. Кристаллическая форма по п. 19, причем кристаллическая форма  
25 представляет собой фумарат типа В, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,8, 11,2, 11,8, 13,6, 15,1, 16,0, 17,2, 18,4 и 24,5.

21. Кристаллическая форма по п. 20, причем кристаллическая форма  
30 представляет собой фумарат типа В, характеризующийся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 10.

22. Кристаллическая форма по п. 6, причем кристаллическая форма  
представляет собой фумарат типа Д, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,7, 11,6 и 28,5.

23. Кристаллическая форма по п. 22, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа Д, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,7, 10,9, 11,6, 16,9, 25,2 и 28,5.

5

24. Кристаллическая форма по п. 23, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа Д, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,7, 10,9, 11,6, 12,9, 15,3, 16,9, 19,9, 25,2 и 28,5.

10

25. Кристаллическая форма по п. 24, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа Д, характеризующийся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,5, 6,7, 10,9, 11,6, 12,9, 15,3, 16,9, 18,1, 19,9, 25,2, 27,5 и 28,5.

15

26. Кристаллическая форма по п. 25, причем кристаллическая форма представляет собой фумарат типа Д с по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 11.

20

27. Кристаллическая форма по любому из пп. 22-26, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $134,5^\circ\text{C}$  и приблизительно  $166,0^\circ\text{C}$ .

25

28. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Б, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 8,0 и 11,5.

30

29. Кристаллическая форма по п. 28, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Б, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 8,0, 11,5, 16,0, 17,2, 18,8 и 24,3.

35

30. Кристаллическая форма по п. 29, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Б, характеризующееся картиной

рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 8,0, 11,5, 16,0, 17,2, 18,2, 18,8, 20,3, 21,9 и 24,3.

5 31. Кристаллическая форма по п. 30, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Б, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 8,0, 11,5, 13,1, 16,0, 17,2, 18,2, 18,8, 20,3, 21,2, 21,9, 24,3 и 27,7.

10 32. Кристаллическая форма по п. 31, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Б, характеризующееся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 14.

15 33. Кристаллическая форма по любому из пп. 28-32, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $169,4^\circ\text{C}$ .

20 34. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа В, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,6 и 18,8.

25 35. Кристаллическая форма по п. 34, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа В, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,6, 12,7, 18,8, 20,7 и 24,4.

30 36. Кристаллическая форма по п. 35, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа В, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,6, 12,7, 14,1, 18,1, 18,8, 20,7, 23,4, 24,4 и 26,7.

35 37. Кристаллическая форма по п. 36, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа В, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере

при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,6, 9,4, 12,7, 14,1, 14,9, 18,1, 18,8, 20,7, 22,9, 23,4, 24,4 и 26,7.

38. Кристаллическая форма по п. 37, причем кристаллическая форма  
5 представляет собой свободное основание типа В, характеризующееся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 19.

39. Кристаллическая форма по любому из пп. 34-38, характеризующаяся  
10 пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $86,2^\circ\text{C}$  и приблизительно  $114,4^\circ\text{C}$ .

40. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, причем кристаллическая форма  
15 представляет собой свободное основание типа Г, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,7, 5,8 и 18,8.

41. Кристаллическая форма по п. 40, причем кристаллическая форма  
20 представляет собой свободное основание типа Г, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,7, 5,8, 11,8, 12,6, 18,8, 20,6 и 24,3.

42. Кристаллическая форма по п. 41, причем кристаллическая форма  
25 представляет собой свободное основание типа Г, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,7, 5,8, 11,8, 12,6, 18,8, 20,6, 22,8, 23,3 и 24,3.

43. Кристаллическая форма по п. 42, причем кристаллическая форма  
30 представляет собой свободное основание типа Г, характеризующееся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 23.

44. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, причем кристаллическая форма  
представляет собой свободное основание типа Д, характеризующееся картиной  
рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере  
при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 7,2, 18,2 и 22,3.

45. Кристаллическая форма по п. 44, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Д, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 7,2, 18,2, 19,2, 22,3, 23,0 и 24,0.

5

46. Кристаллическая форма по п. 45, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Д, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 7,2, 14,9, 16,7, 18,2, 19,2, 22,3, 23,0, 24,0 и 26,8.

10

47. Кристаллическая форма по п. 46, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Д, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 7,2, 12,6, 14,9, 16,7, 18,2, 19,2, 19,7, 20,5, 22,3, 23,0, 24,0 и 26,8.

15

48. Кристаллическая форма по п. 47, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Д, характеризующееся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 24.

20

49. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Е, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,2, 11,6 и 12,6.

25

50. Кристаллическая форма по п. 49, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Е, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,2, 11,6, 12,6, 14,8, 16,5 и 24,4.

30

51. Кристаллическая форма по п. 50, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Е, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,2, 11,6, 12,6, 14,8, 16,5, 17,6, 19,3, 24,4 и 26,0.

35

52. Кристаллическая форма по п. 51, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Е, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,2, 9,3, 11,6, 12,6, 14,8, 16,5, 17,6, 18,7, 19,3, 24,4 и 26,0.

5

53. Кристаллическая форма по п. 52, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Е, характеризующееся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 25.

10 54. Кристаллическая форма по любому из пп. 49-53, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $55,4^\circ\text{C}$  и приблизительно  $109,5^\circ\text{C}$ .

15 55. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Ж, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,7, 5,9 и 12,7.

20 56. Кристаллическая форма по п. 55, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Ж, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,7, 5,9, 11,9, 12,7, 14,5 и 26,2.

25 57. Кристаллическая форма по п. 56, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Ж, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,7, 5,9, 11,9, 12,7, 14,5, 17,6, 19,7, 22,9 и 26,2.

30 58. Кристаллическая форма по п. 57, причем кристаллическая форма представляет собой свободное основание типа Ж, характеризующееся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,7, 5,9, 11,9, 12,7, 14,5, 17,2, 17,6, 19,7, 20,6, 22,9, 24,8 и 26,2.

35 59. Кристаллическая форма по п. 58, причем кристаллическая форма

представляет собой свободное основание типа Ж с по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 28.

5 60. Кристаллическая форма по любому из пп. 55-59, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $32,9^{\circ}\text{C}$ , приблизительно  $59,2^{\circ}\text{C}$  и приблизительно  $110,2^{\circ}\text{C}$ .

10 61. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, причем кристаллическая форма представляет собой сольват ацетона, свободное основание типа А, характеризующееся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 7,0, 9,0 и 23,3.

15 62. Кристаллическая форма по п. 61, причем кристаллическая форма представляет собой сольват ацетона, свободное основание типа А, характеризующееся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 7,0, 9,0, 11,6, 13,6, 15,4, 18,1, 19,6 и 23,3.

20 63. Кристаллическая форма по п. 62, причем кристаллическая форма представляет собой сольват ацетона, свободное основание типа А, характеризующееся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 31.

25 64. Кристаллическая форма по любому из пп. 61-63, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $71,3^{\circ}\text{C}$ .

30 65. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, в которой соль представляет собой соль HCl типа А, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 18,1.

35 66. Кристаллическая форма по п. 65, в которой соль представляет собой соль HCl типа А, характеризующуюся по существу такой же картиной рентгеновской

порошковой дифракции, как показано на Фигуре 35.

5 67. Кристаллическая форма по любому из пп. 65-66, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $110,0^{\circ}\text{C}$ .

10 68. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, в которой соль представляет собой соль HCl типа Б, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 6,9, 12,4 и 25,0.

15 69. Кристаллическая форма по п. 68, в которой соль представляет собой соль HCl типа Б, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 6,9, 11,9, 12,4, 17,0, 25,0 и 29,1.

20 70. Кристаллическая форма по п. 69, в которой соль представляет собой соль HCl типа Б, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 6,9, 9,6, 11,9, 12,4, 17,0, 21,2, 22,7, 25,0 и 29,1.

25 71. Кристаллическая форма по п. 70, в которой соль представляет собой соль HCl типа Б, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 6,9, 9,6, 11,9, 12,4, 17,0, 19,9, 21,2, 22,7, 25,0, 25,9, 27,2 и 29,1.

30 72. Кристаллическая форма по п. 71, в которой соль представляет собой соль HCl типа Б, характеризующуюся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 38.

35 73. Кристаллическая форма по любому из пп. 68-72, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $241,7^{\circ}\text{C}$ .

74. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, в которой соль



представляет собой мезилат типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,5, 19,6 и 21,0.

5            75. Кристаллическая форма по п. 74, в которой соль представляет собой мезилат типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 5,3, 6,5, 7,8, 13,1, 15,7, 19,6 и 21,0.

10           76. Кристаллическая форма по п. 75, в которой соль представляет собой мезилат типа А, характеризующийся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 41.

15           77. Кристаллическая форма по любому из пп. 74-76, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $65,1^\circ\text{C}$ .

20           78. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, в которой соль представляет собой мезилат типа Б, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,0, 16,3 и 18,3.

25           79. Кристаллическая форма по п. 78, в которой соль представляет собой мезилат типа Б, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , равном 6,0, 7,2, 12,4, 16,3, 18,3, 21,5 и 26,5.

30           80. Кристаллическая форма по п. 79, в которой соль представляет собой мезилат типа Б, характеризующийся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 44.

81. Кристаллическая форма по любому из пп. 78-80, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $63,4^\circ\text{C}$ .

82. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, в которой соль представляет собой фосфат типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,4, 14,0 и 22,9.

5

83. Кристаллическая форма по п. 82, в которой соль представляет собой фосфат типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,4, 14,0, 14,9, 20,5, 22,9 и 24,5.

10

84. Кристаллическая форма по п. 83, в которой соль представляет собой фосфат типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,4, 14,0, 14,9, 16,3, 18,7, 20,5, 21,4, 22,9 и 24,5.

15

85. Кристаллическая форма по п. 84, в которой соль представляет собой фосфат типа А, характеризующийся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 47.

20

86. Кристаллическая форма по любому из пп. 82-85, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $79,1^\circ\text{C}$  и приблизительно  $194,8^\circ\text{C}$ .

87. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, в которой соль представляет собой L-тарترات типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,5, 12,7 и 18,8.

88. Кристаллическая форма по п. 87, в которой соль представляет собой L-тарترات типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), равном 6,5, 9,4, 12,7, 18,8, 20,7, 22,7, 24,4 и 26,5.

89. Кристаллическая форма по п. 88, в которой соль представляет собой L-тарترات типа А, характеризующийся по существу такой же картиной рентгеновской

35

порошковой дифракции, как показано на Фигуре 50.

5 90. Кристаллическая форма по любому из пп. 87-89, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $77,6^{\circ}\text{C}$  и приблизительно  $164,7^{\circ}\text{C}$ .

10 91. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, в которой соль представляет собой адипат типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 7,4, 10,8 и 25,7.

15 92. Кристаллическая форма по п. 91, в которой соль представляет собой адипат типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 7,4, 10,8, 16,0, 17,7, 19,7 и 25,7.

20 93. Кристаллическая форма по п. 92, в которой соль представляет собой адипат типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 7,4, 10,8, 12,6, 16,0, 17,7, 19,7, 20,9, 23,6 и 25,7.

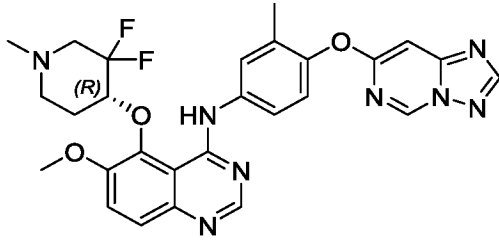
25 94. Кристаллическая форма по п. 93, в которой соль представляет собой адипат типа А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифракцией, которая содержит пики по меньшей мере при  $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ , равном 7,4, 8,5, 10,8, 12,6, 14,9, 15,5, 16,0, 16,9, 17,7, 19,0, 19,7, 20,9, 23,6, 25,7 и 32,3.

30 95. Кристаллическая форма по п. 94, в которой соль представляет собой адипат типа А, характеризующийся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как показано на Фигуре 53.

96. Кристаллическая форма по любому из пп. 91-95, характеризующаяся пиковой температурой фазового перехода дифференциального сканирующего калориметра приблизительно  $106,7^{\circ}\text{C}$ .

35 97. Аморфная форма соединения (I), представленного следующей

структурной формулой:



причем аморфная форма представляет собой фармацевтически приемлемую соль или свободное основание.

5

98. Аморфная форма по п. 97, причем аморфная форма представляет собой аморфный фумарат, характеризующийся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 56.

10 99. Аморфная форма по п. 98, характеризующаяся по существу такой же модулированной кривой термограммы дифференциального сканирующего калориметра, как на Фигуре 58.

15 100. Аморфная форма по п. 97, причем аморфная форма представляет собой аморфное свободное основание, характеризующееся по существу такой же картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на Фигуре 59.

20 101. Аморфная форма по п. 100, характеризующаяся по существу такой же модулированной кривой термограммы дифференциального сканирующего калориметра, как на Фигуре 61.

102. Способ получения кристаллической формы по любому из пп. 1-96, включающий:

25 где кристаллическая форма представляет собой комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой,

а) добавление соединения (I) и кислоты в растворитель, и

б) суспендирование при температуре в течение времени, достаточного для инициирования осаждения комплекса;

где кристаллическая форма представляет собой свободное основание,

30 а) добавление соединения (I) в растворитель; и

б) суспендирование при температуре в течение времени, достаточного для

инициирования осаждения свободного основания.

103. Способ по п. 102, в котором кислота выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, метансульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты и адипиновой кислоты.

104. Способ по п. 102 или п. 103, в котором на стадии а), где кристаллическая форма представляет собой комплекс свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой, соединение (I) и кислоту добавляют в растворитель при молярном соотношении кислота/основание в диапазоне от 0,5:1 до 3:1; предпочтительно от 0,5:1 до 2,5:1; более предпочтительно от 1:1 до 1,5:1.

105. Способ по любому из пп. 102-104, в котором растворитель выбран из группы, состоящей из  $H_2O$ , EtOH, EtOAc, н-гептана, этилформиата, ацетона, циклогексана, изопропилового спирта, метилизобутилкетона, тетрагидрофурана, ацетонитрила, метил-третбутилового простого эфира и их комбинации.

106. Способ по любому из пп. 102-105, дополнительно включающий затравку растворителя кристаллической формой по любому из пп. 1-96.

107. Способ по любому из пп. 102-106, в котором температура составляет приблизительно 5~50°C.

108. Способ по любому из пп. 102-107, в котором время составляет приблизительно 2~ 7,5 часа.

109. Способ получения кристаллической формы фумарата типа А соединения (I) по любому из пп. 7-12, включающий:

- а) растворение свободного основания соединения (I) в сложном эфире или спирте с образованием раствора свободного основания;
- б) растворение фумаровой кислоты в EtOH с образованием раствора кислоты;
- в) добавление раствора кислоты к раствору свободного основания по каплям при перемешивании;
- г) добавление алкана по каплям; затем необязательно затравку смеси кристаллической формой фумарата типа А соединения (I);

д) перемешивание при 0-10°C в течение 12-24 часов; и

е) выделение твердого вещества фильтрованием и последующее высушивание твердого вещества в вакууме при температуре 40-60°C.

5            110. Способ по п. 109, в котором сложный эфир выбран из группы, состоящей из этилацетата, этилформиата, метилацетата и изопропилацетата.

111. Способ по п. 110, в котором сложный эфир представляет собой этилацетат.

10            112. Способ по п. 109, в котором спирт выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, н-пропанола и изопропанола.

113. Способ по п. 112, в котором спирт представляет собой этанол.

15            114. Способ по п. 109, в котором алкан выбран из группы, состоящей из н-гексана, н-гептана, н-октана и их смеси.

115. Способ по п. 114, в котором алкан представляет собой н-гептан.

20            116. Способ получения кристаллической формы fumarата типа Б соединения (I) по любому из пп. 13-17, включающий:

а) суспендирование кристаллической формы fumarата типа А соединения (I) в H<sub>2</sub>O;

25            б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 11 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и открытое хранение твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 4 дней.

30            117. Способ получения кристаллической формы fumarата типа В соединения (I) по любому из пп. 18-21, включающий:

а) суспендирование кристаллической формы fumarата типа А соединения (I) в H<sub>2</sub>O;

35            б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000

об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 9 дней; и

в) выделение влажного твердого вещества.

5 118. Способ получения кристаллической формы fumarata типа Д соединения (I) по любому из пп. 22-27, включающий:

а) растворение кристаллической формы fumarata типа соединения (I) в этилформиате;

б) выпаривание этилформиата при приблизительно комнатной температуре;

10 в) выделение твердого вещества.

119. Способ получения кристаллической формы свободного основания типа А соединения (I) по любому из пп. 61-64, включающий:

15 а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе ацетон/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

20 в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

120. Способ получения кристаллической формы свободного основания типа Б соединения (I) по любому из пп. 28-33, включающий:

25 а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе метилизобутилкетон/циклогексан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно 5°C в течение приблизительно 7 дней; и

в) выделение твердого вещества посредством центрифугирования.

30 121. Способ получения кристаллической формы свободного основания типа В соединения (I) по любому из пп. 34-39, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе тетрагидрофуран/H<sub>2</sub>O с объемным соотношением приблизительно 1:4;

35 б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000

об./мин. при приблизительно 5°C в течение приблизительно 7 дней; и

в) выделение твердого вещества посредством центрифугирования.

5 122. Способ получения кристаллической формы свободного основания типа Г соединения (I) по любому из пп. 40-43, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе тетрагидрофуран/H<sub>2</sub>O с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно 5°C в течение приблизительно 3 дней; и

10 в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 2 часов.

15 123. Способ получения кристаллической формы свободного основания типа Д соединения (I) по любому из пп. 44-48, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе тетрагидрофуран/H<sub>2</sub>O с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно 5°C в течение приблизительно 4 дней;

20 в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 2 часов; и

г) очистку твердого вещества с помощью N<sub>2</sub> в течение приблизительно 20 мин. при приблизительно 30°C.

25 124. Способ получения кристаллической формы свободного основания типа Е соединения (I) по любому из пп. 49-54, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) в растворителе ацетонитрил/н-гептан;

30 б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 дней;

в) выделение твердого вещества.

35 125. Способ получения кристаллической формы свободного основания типа



Ж соединения (I) по любому из пп. 55-60, включающий:

- а) растворение аморфного свободного основания соединения (I) в EtOH;
- б) добавление H<sub>2</sub>O и получение суспензии;
- в) выделение твердого вещества из суспензии.

5

126. Способ получения соли HCl типа А соединения (I) по любому из пп. 65-67, включающий:

а) добавление аморфного свободного основания соединения (I) и концентрированной HCl при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 2:1 в растворитель EtOAc/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:2;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

15

127. Способ получения соли HCl типа Б соединения (I) по любому из пп. 68-73, включающий:

а) растворение аморфного свободного основания соединения (I) в EtOAc с образованием раствора свободного основания;

б) разбавление в EtOH раствора HCl в EtOAc с образованием раствора кислоты;

в) необязательно добавление затравки соли HCl типа Б соединения (I) в раствор свободного основания, при этом затравка не является полностью растворенной;

25

г) добавление раствора кислоты по каплям при перемешивании со скоростью приблизительно 1000 об./мин.;

д) дальнейшее перемешивание при комнатной температуре в течение приблизительно 8 часов, затем при приблизительно 5°C в течение приблизительно 13 часов;

30

е) выделение твердого вещества фильтрованием, затем высушивание твердого вещества в вакууме при приблизительно комнатной температуре в течение ночи;

причем молярное соотношение кислота/основание составляет

35

приблизительно 2:1.

128. Способ получения мезилата типа А соединения (I) по любому из пп. 74-77, включающий:

5 а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и метансульфоновой кислоты при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 2:1 в растворителе ацетон/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

10 б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

15 129. Способ получения мезилата типа Б соединения (I) по любому из пп. 78-81, включающий:

а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и метансульфоновой кислоты при молярном соотношении загрузки кислота/основание приблизительно 2:1 в растворителе изопропиловый спирт/циклогексан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

20 б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

25 в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

130. Способ получения фосфата типа А соединения (I) по любому из пп. 82-86, включающий:

30 а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и концентрированной  $H_3PO_4$  при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 1:1 в растворителе ацетон/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:4;

б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и

35 в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание

твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

131. Способ получения L-тартрата типа А соединения (I) по любому из пп. 87-90, включающий:

- 5 а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и L-винной кислоты при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 1:1 в растворителе EtOAc/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:2;
- 10 б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и
- в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

15 132. Способ получения адипата типа А соединения (I) по любому из пп. 91-96, включающий:

- а) суспендирование аморфного свободного основания соединения (I) и адипиновой кислоты при молярном соотношении кислота/основание приблизительно 1:1 в растворителе EtOAc/н-гептан с объемным соотношением приблизительно 1:2;
- 20 б) перемешивание на магнитной мешалке со скоростью приблизительно 1000 об./мин. при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 дней; и
- в) выделение твердого вещества центрифугированием и высушивание твердого вещества в условиях окружающей среды в течение приблизительно 1 дня.

25 133. Способ получения аморфной формы соединения (I) по любому из пп. 97-101, включающий:

- а) растворение соединения (I) в растворителе; и
- 30 б) удаление растворителя.

134. Способ по п. 133, в котором растворитель выбран из группы, состоящей из H<sub>2</sub>O, EtOH, EtOAc, н-гептана, этилформиата, ацетона, циклогексана, изопропилового спирта, метилизобутилкетона, тетрагидрофурана, ацетонитрила, метил-третбутилового простого эфира и их комбинации.

135. Способ получения аморфного фумарата соединения (I) по п. 98 или п. 99, включающий:

- а) растворение фумарата типа А соединения (I) в MeOH; и
- б) удаление MeOH ротационным испарением при приблизительно 60°C.

5

136. Способ получения аморфного свободного основания соединения (I) по п. 100 или п. 101, включающий:

- а) растворение свободного основания типа Б соединения (I) в ДХМ; и
- б) удаление ДХМ ротационным испарением при приблизительно 40°C.

10

137. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-96 или аморфную форму по любому из пп. 97-101 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

15

138. Лекарственная форма, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы по любому из пп. 1-96, аморфной формы по любому из пп. 97-101 или фармацевтической композиции по п. 137.

20

139. Способ лечения или облегчения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1-96 или аморфной формы по любому из пп. 97-101.

25

140. Способ по п. 139, причем гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

141. Способ по п. 140, причем рак является положительным по ErbB2.

30

142. Способ по п. 140 или п. 141, причем рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, желудка, желчных путей, толстой и прямой кишок, головного мозга, легкого, НМРЛ, поджелудочной железы, головы и шеи, яичника и матки.

35

143. Способ по любому из пп. 139-142, причем одно или более дополнительных соединений, обладающих противораковыми свойствами, вводят в

комбинации.

144. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-96 или аморфная форма по  
любому из пп. 97-101 для применения в лечении или облегчении  
5 гиперпролиферативного заболевания.

145. Кристаллическая форма или аморфная форма по п. 144, причем  
гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

10 146. Кристаллическая форма или аморфная форма по п. 145, причем рак  
является положительным по ErbB2.

147. Кристаллическая форма или аморфная форма по п. 145 или п. 146,  
причем рак выбран из рака молочной железы, желудка, желчных путей, толстой и  
15 прямой кишок, головного мозга, легкого, НМРЛ, поджелудочной железы, головы и  
шеи, яичника и матки.

148. Кристаллическая форма или аморфная форма по любому из пп. 144-147,  
причем одно или более дополнительных соединений, обладающих  
20 противораковыми свойствами, вводят в комбинации.

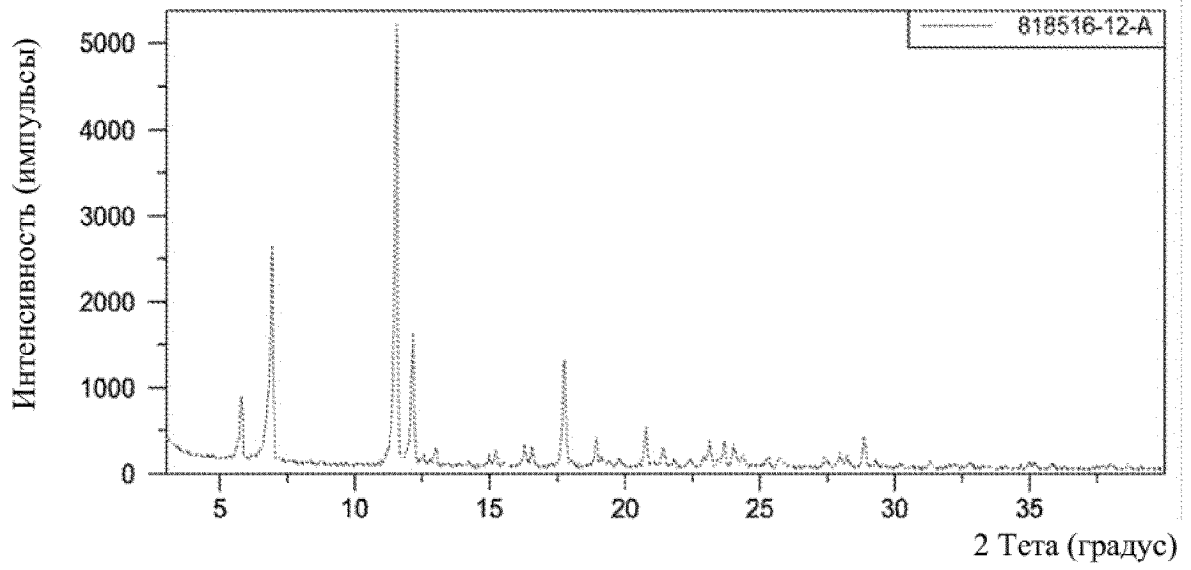
149. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-96 или  
аморфной формы по любому из пп. 97-101 для изготовления лекарственного  
средства для лечения или облегчения гиперпролиферативного заболевания.  
25

150. Применение по п. 149, причем гиперпролиферативное заболевание  
представляет собой рак.

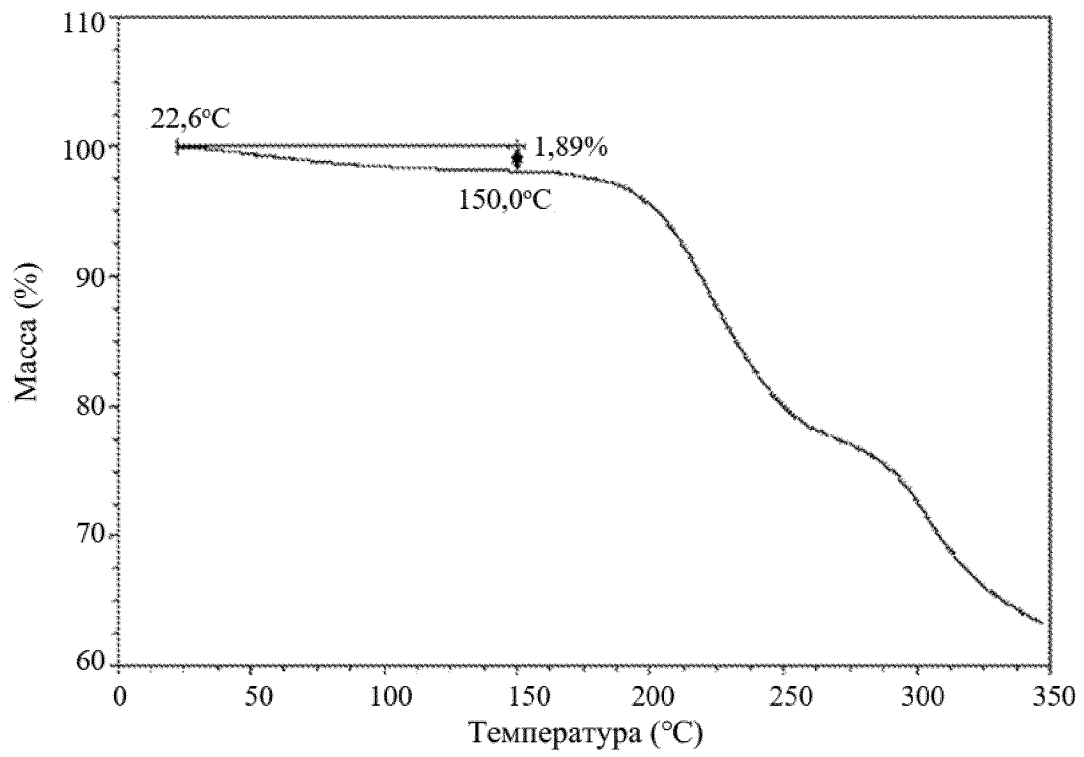
151. Применение по п. 150, причем рак является положительным по ErbB2.  
30

152. Применение по п. 150 или п. 151, причем рак выбран из группы,  
состоящей из рака молочной железы, желудка, желчных путей, толстой и прямой  
кишок, головного мозга, легкого, НМРЛ, поджелудочной железы, головы и шеи,  
яичника и матки.  
35

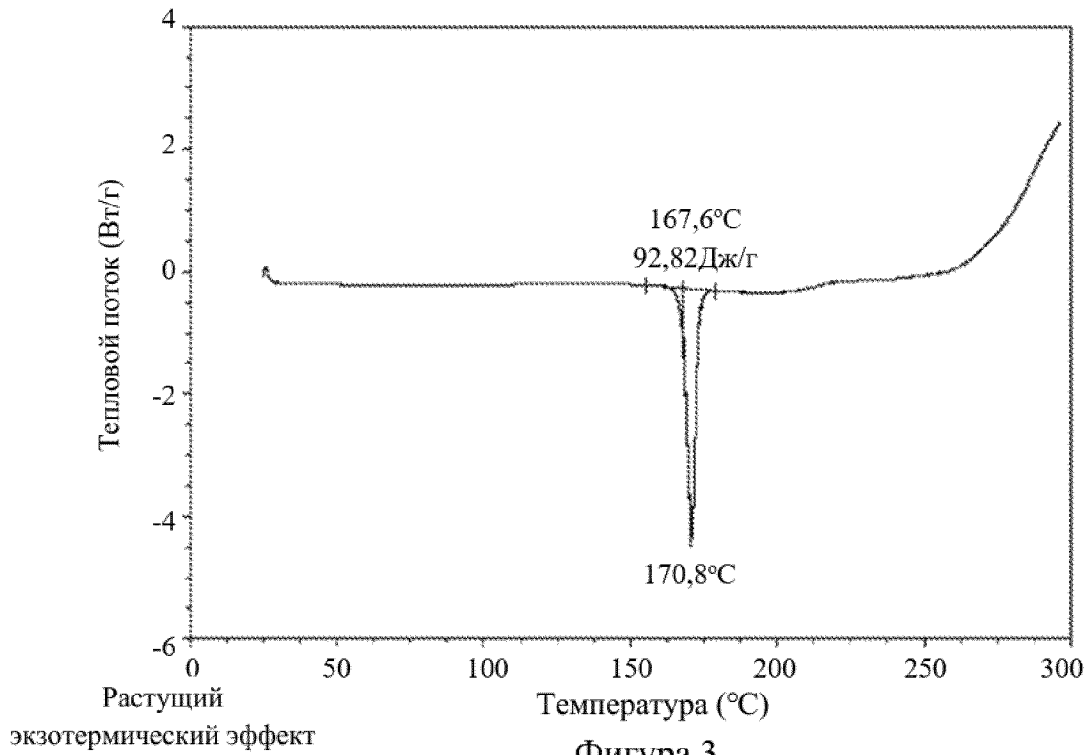
153. Применение по любому из пп. 149-152, причем одно или более противоопухолевых средств вводят в комбинации.



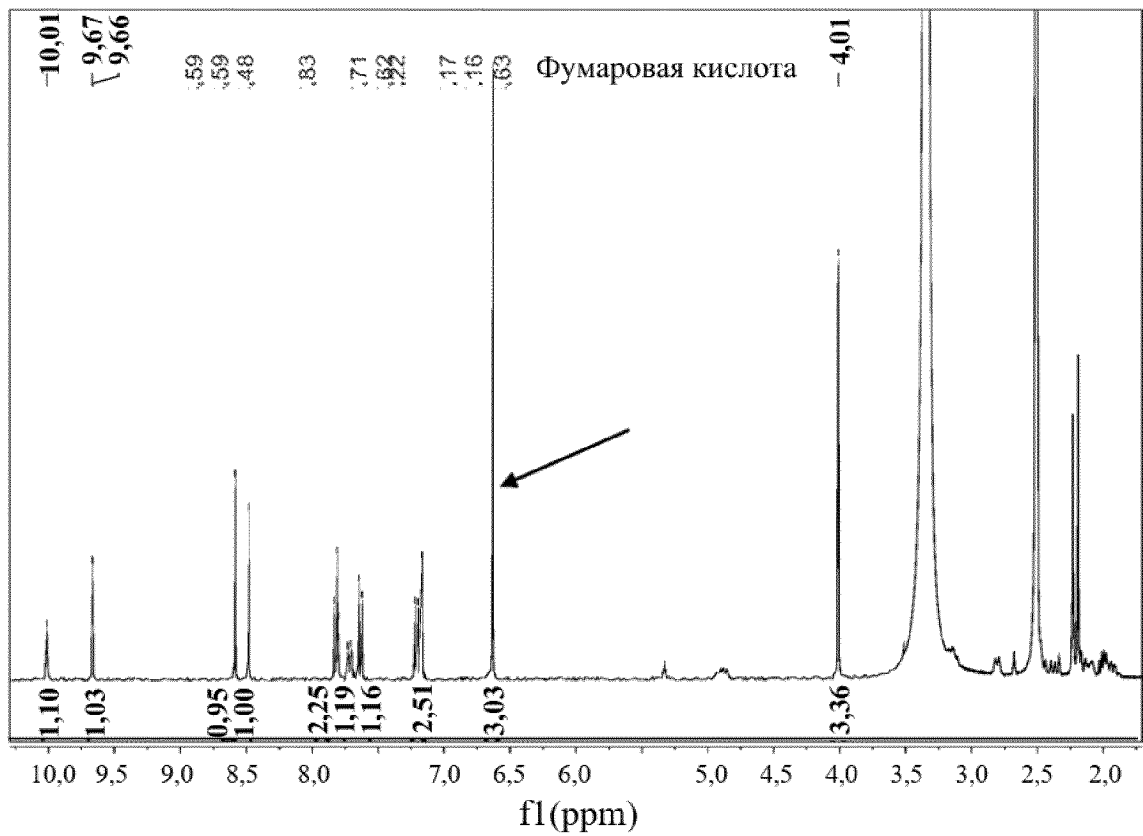
Фигура 1



Фигура 2

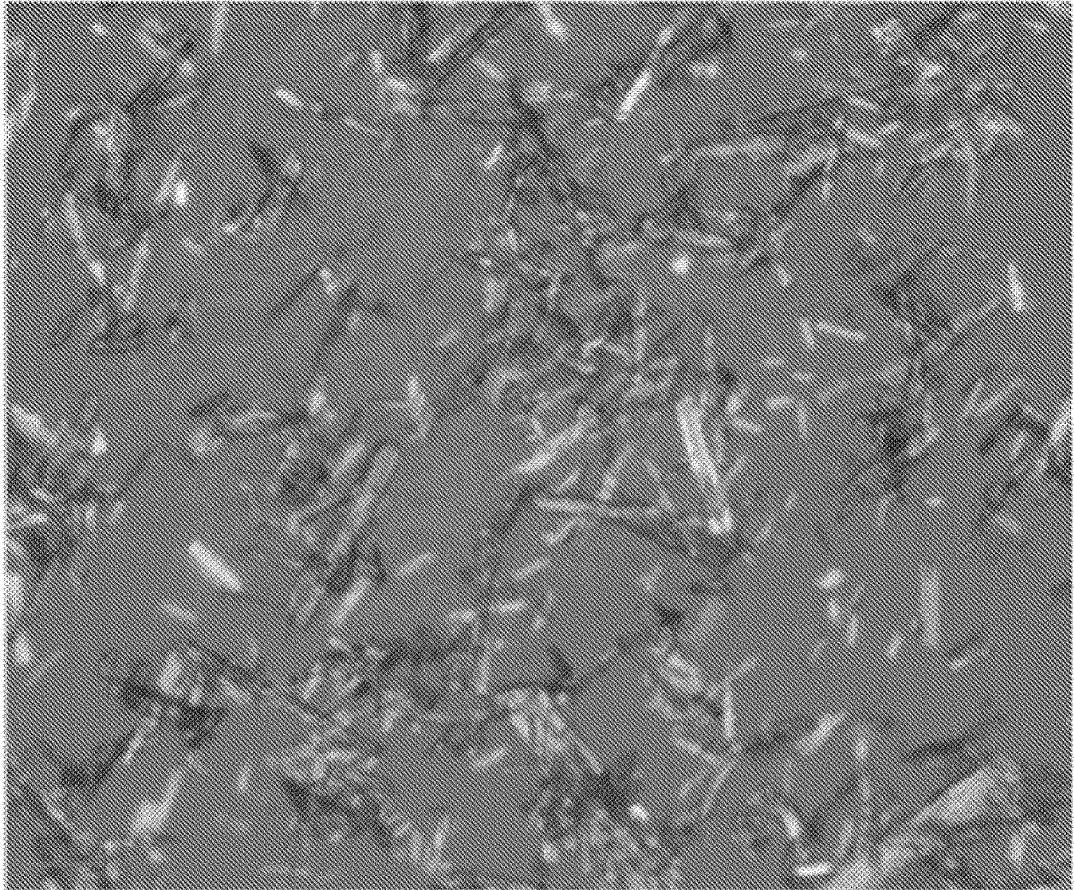


Фигура 3

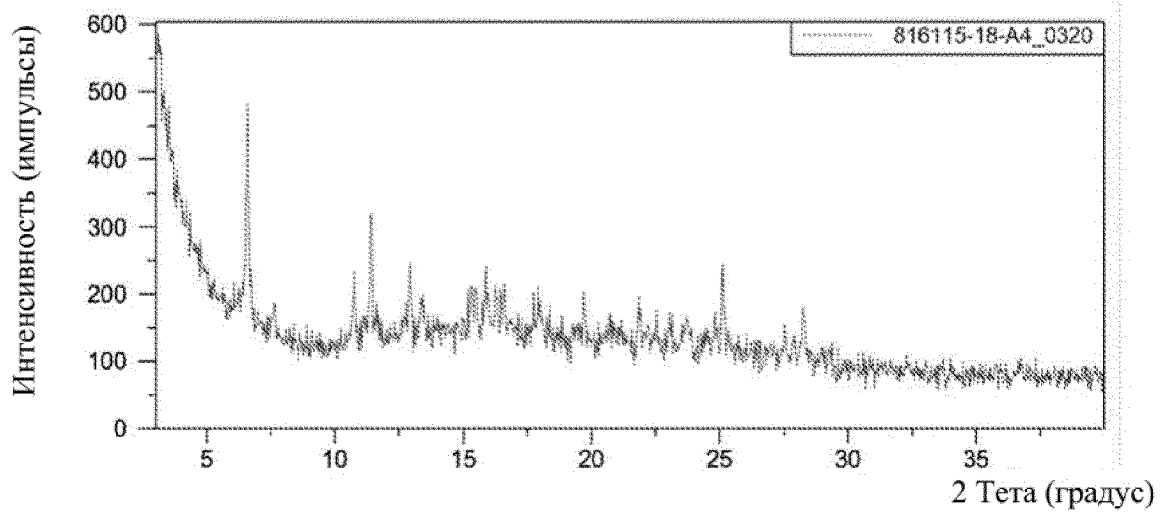


Фигура 4

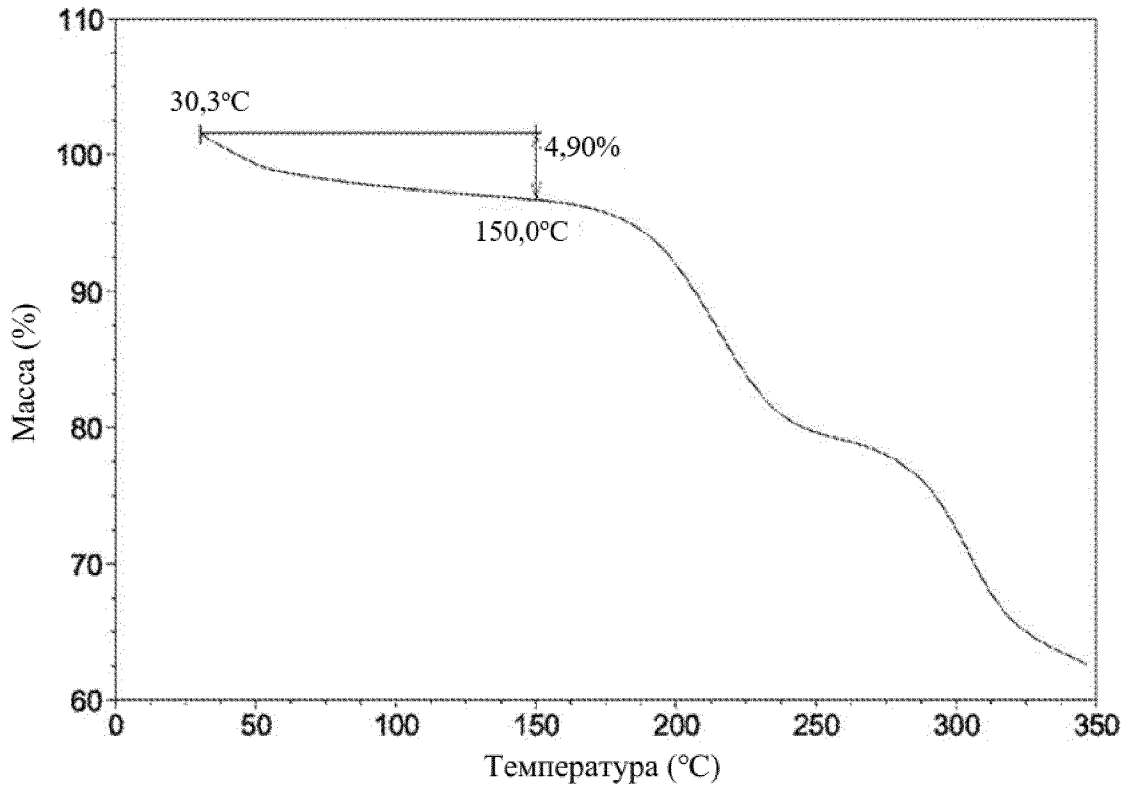




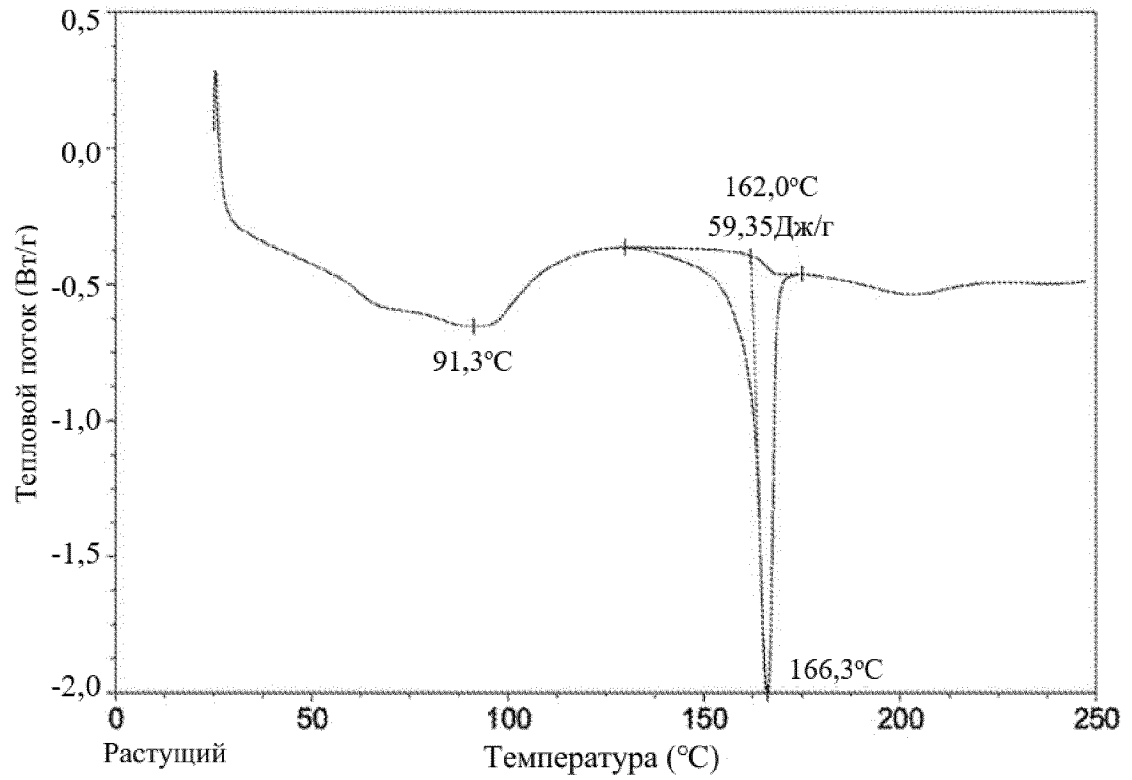
Фигура 5



Фигура 6

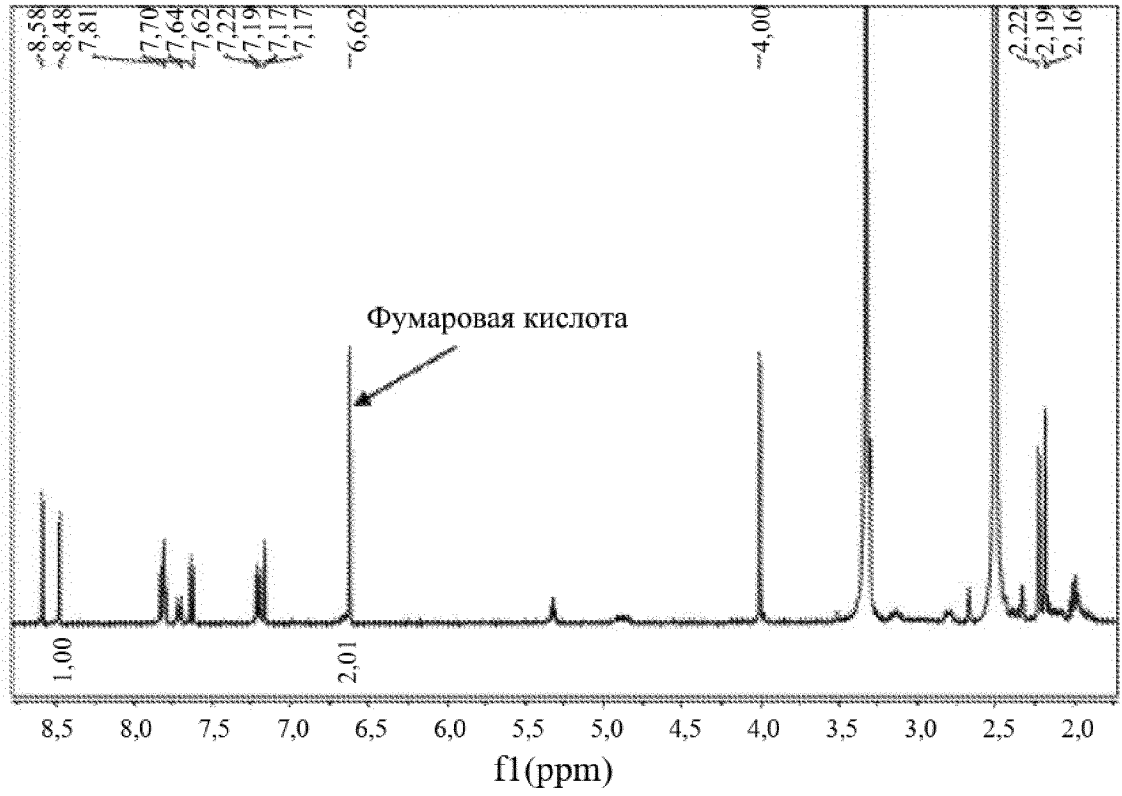


Фигура 7

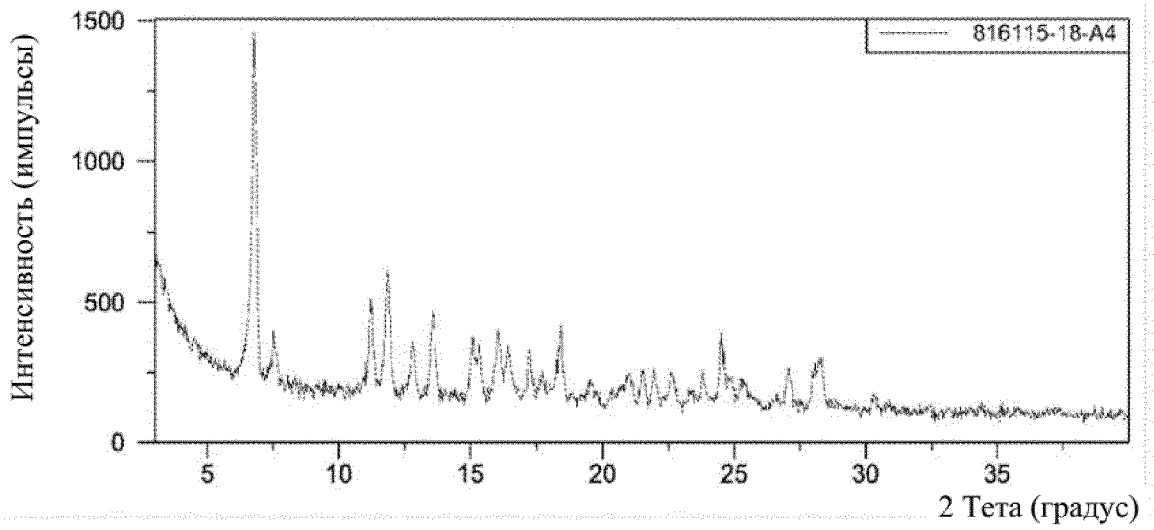


Растущий экзотермический эффект

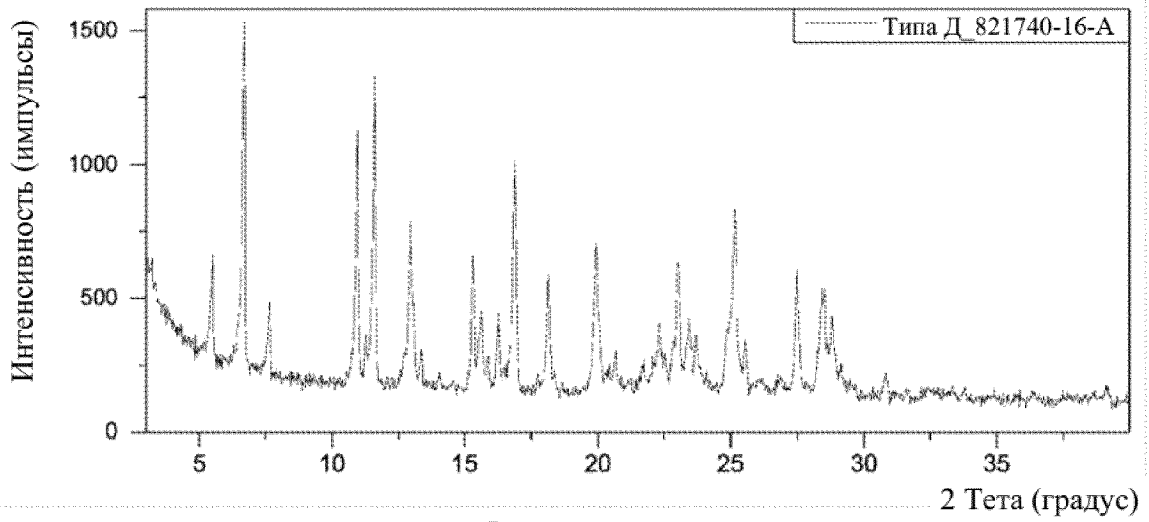
Фигура 8



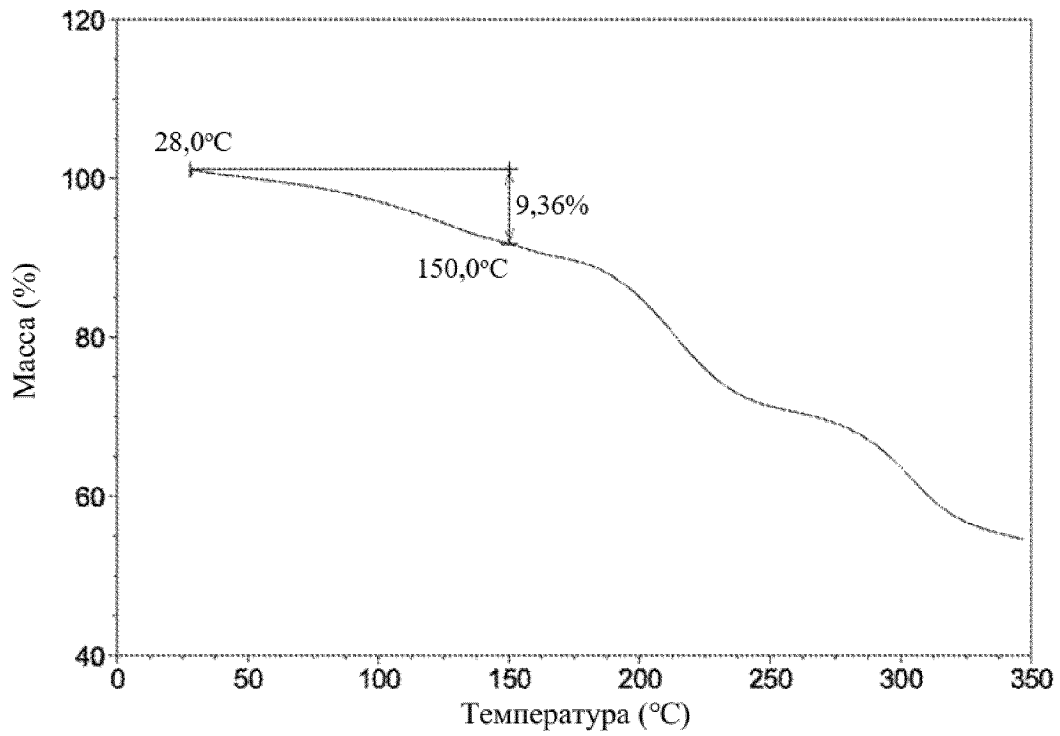
Фигура 9



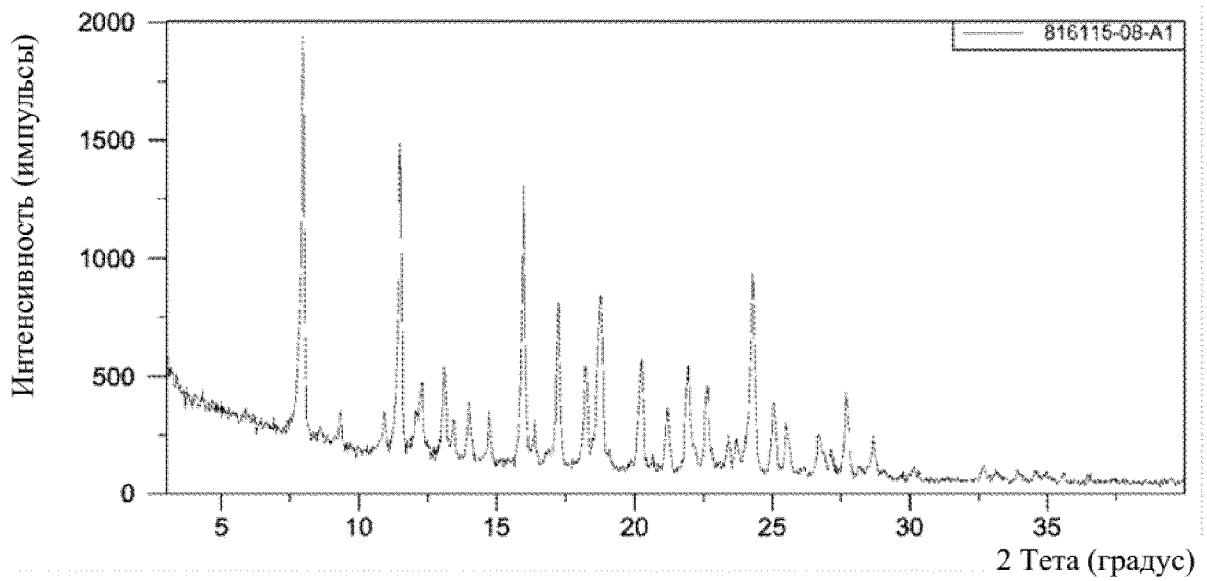
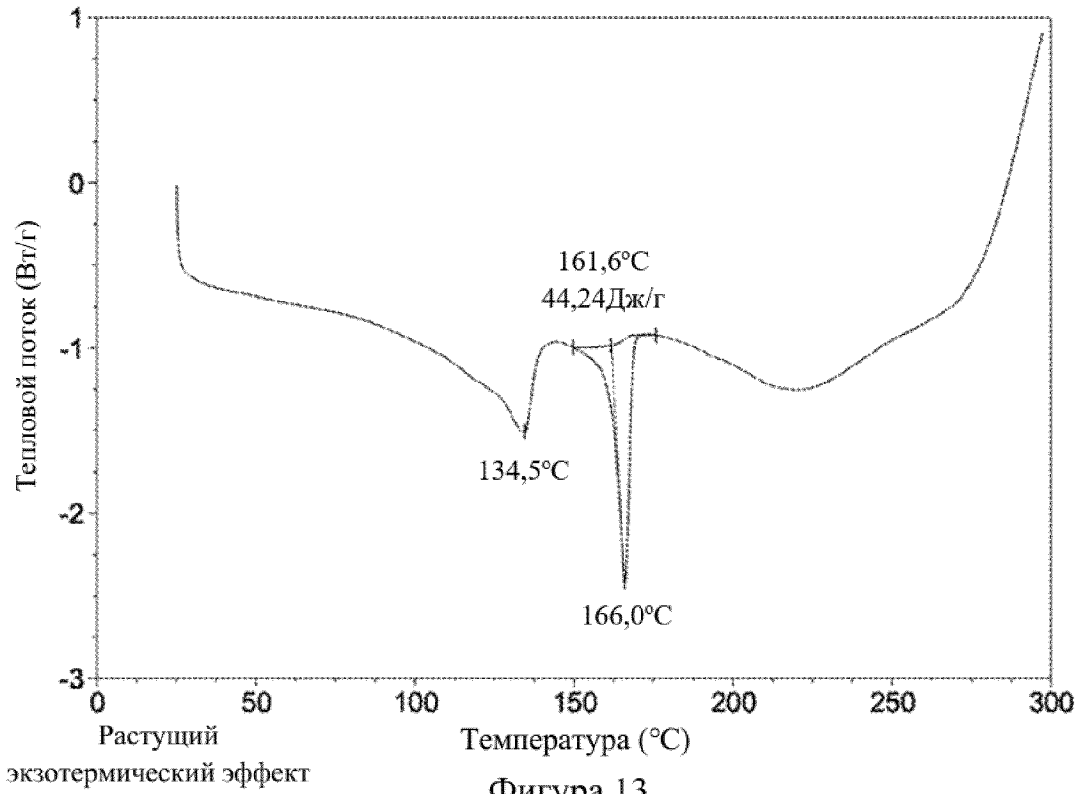
Фигура 10

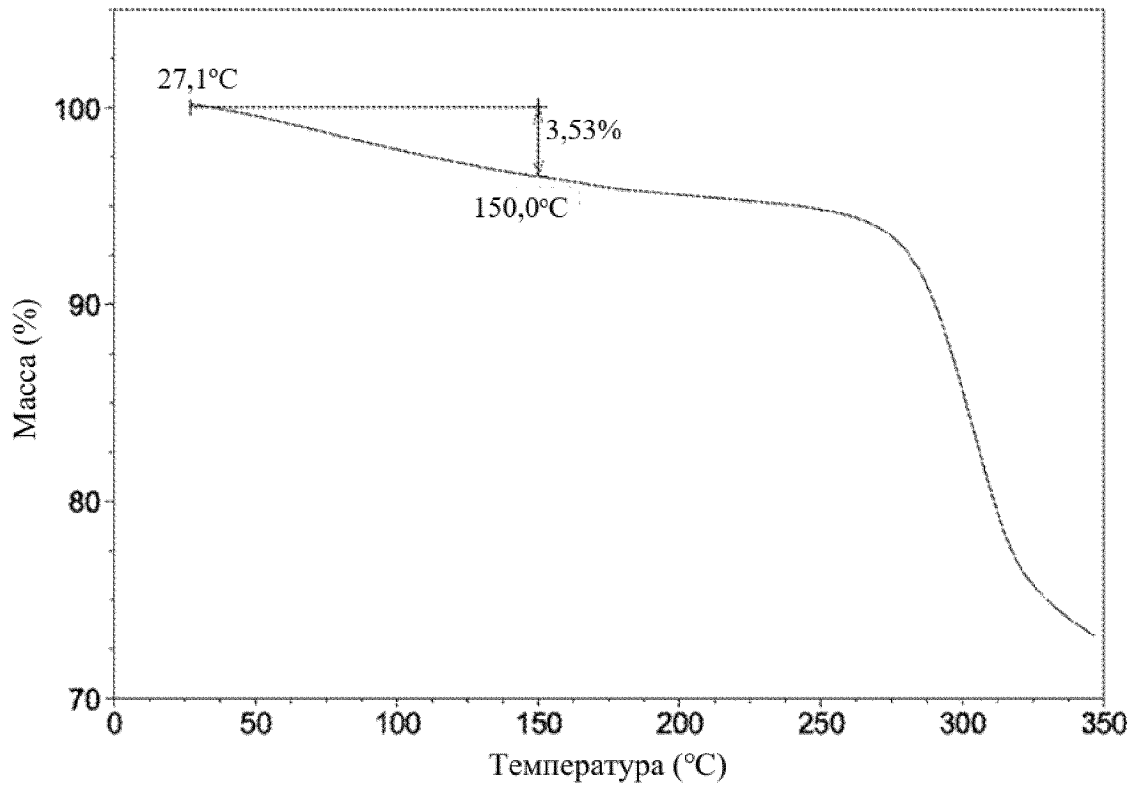


Фигура 11

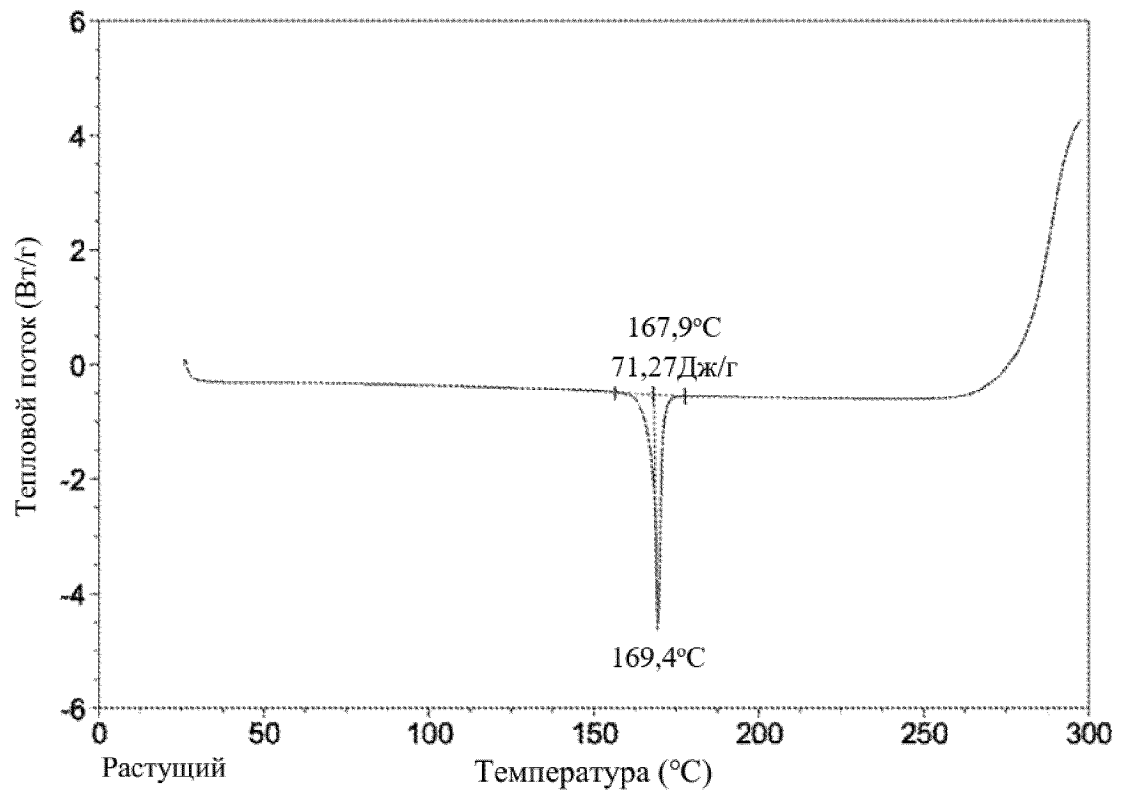


Фигура 12



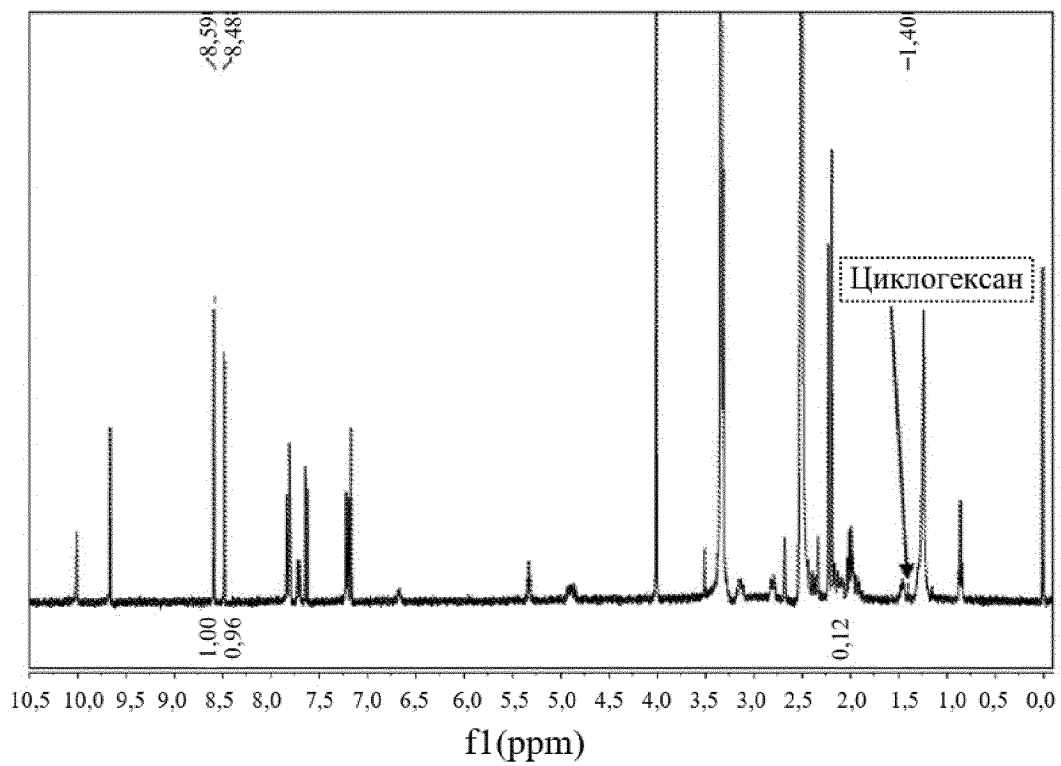


Фигура 15

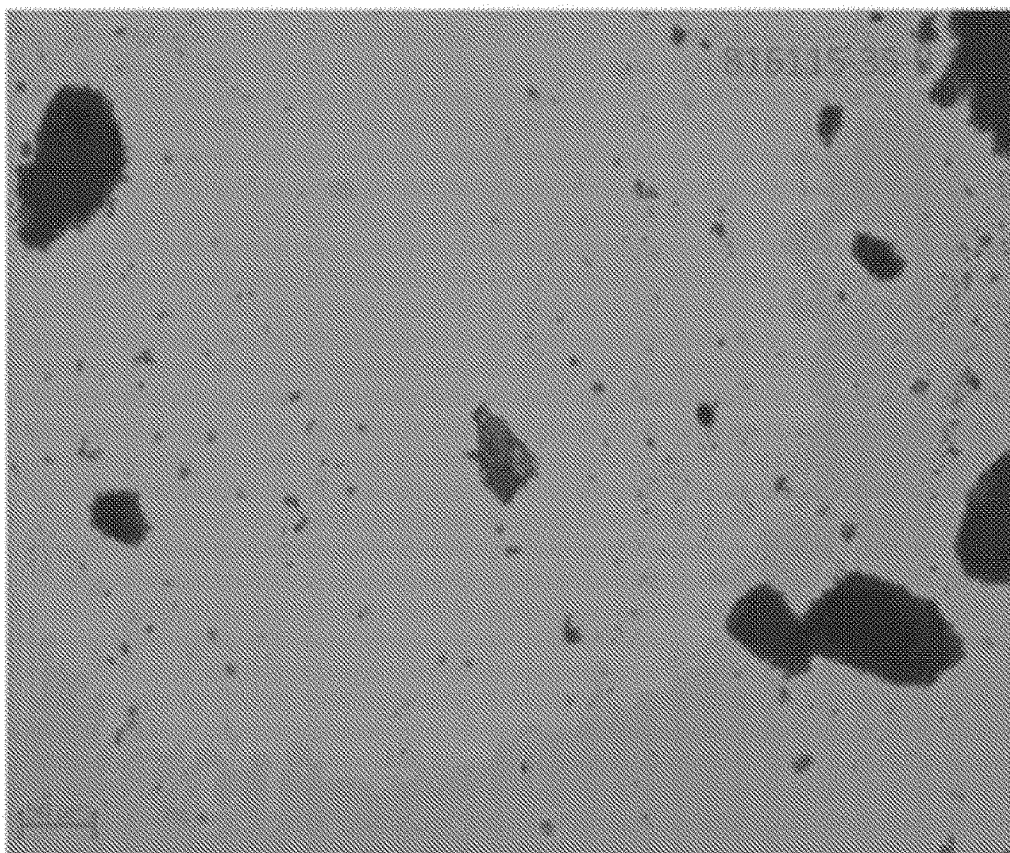


Растущий  
экзотермический эффект

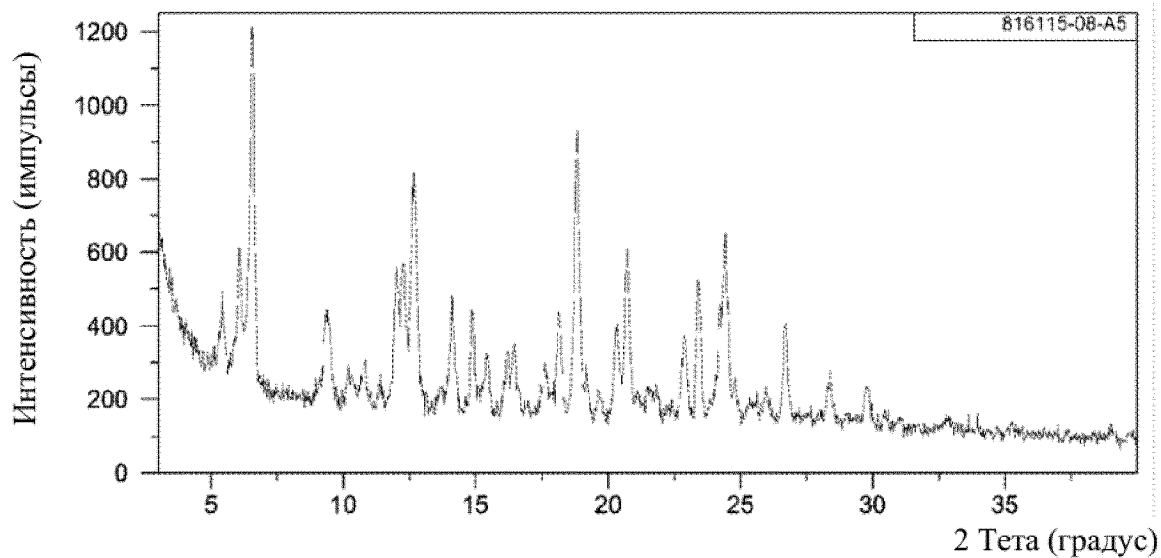
Фигура 16



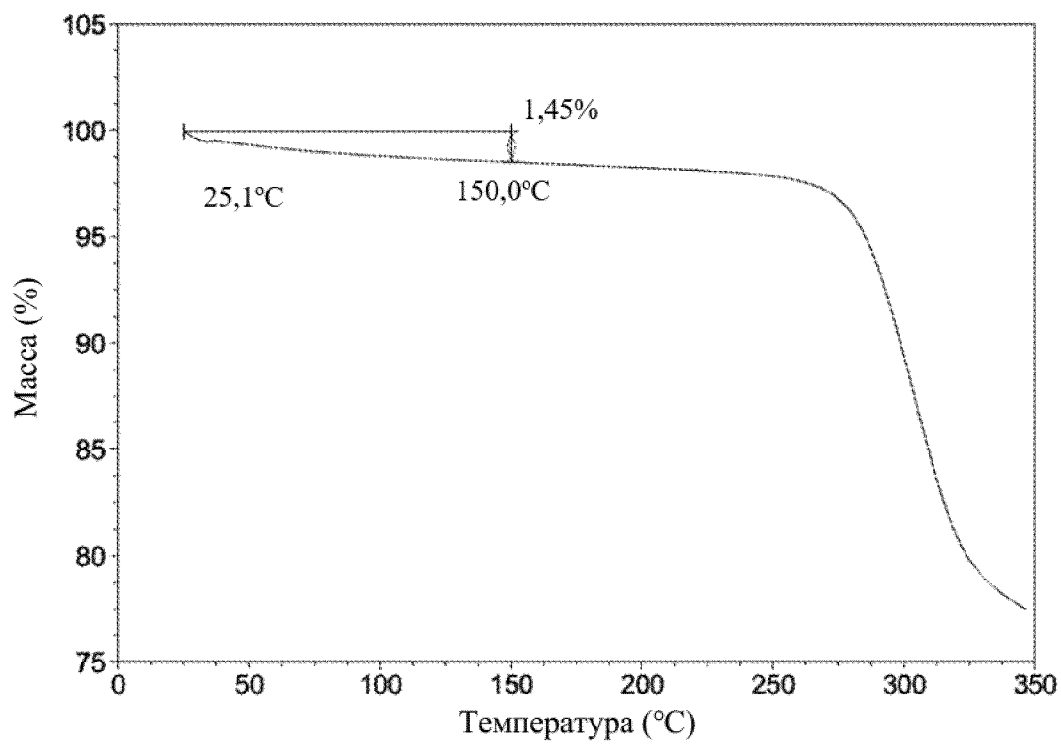
Фигура 17



Фигура 18

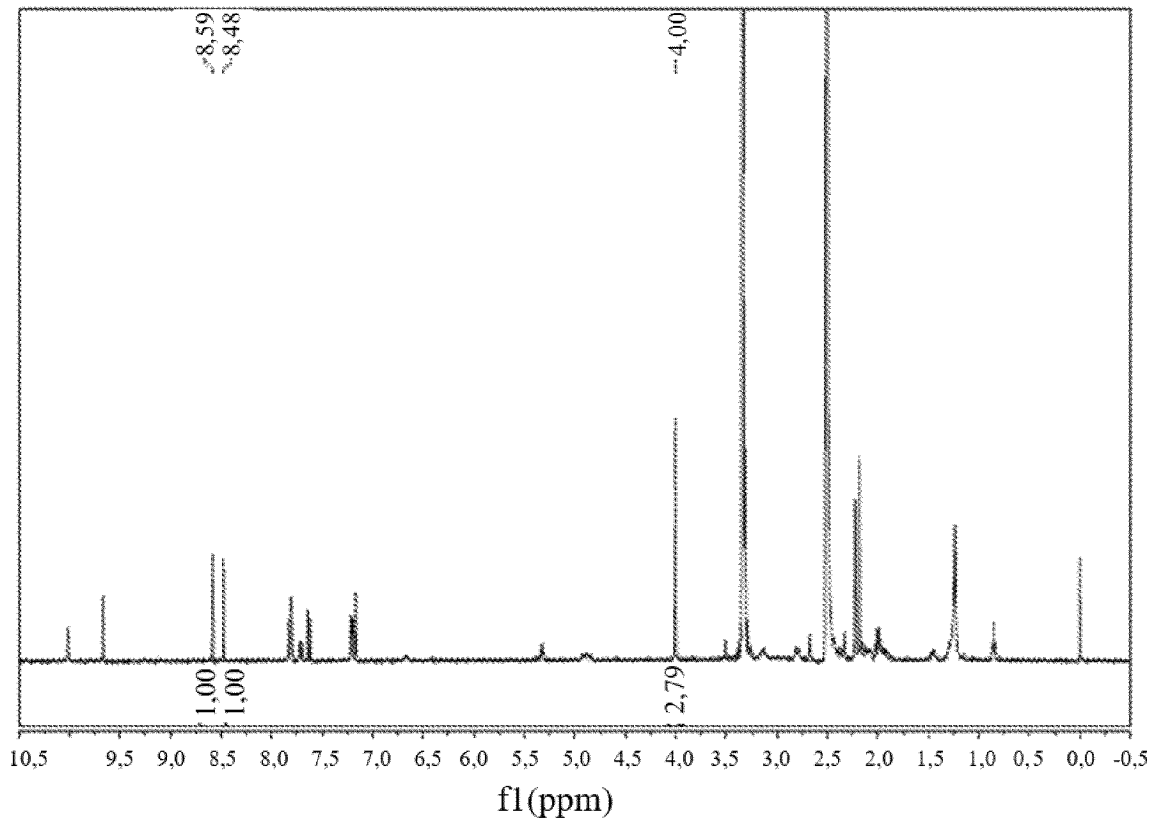
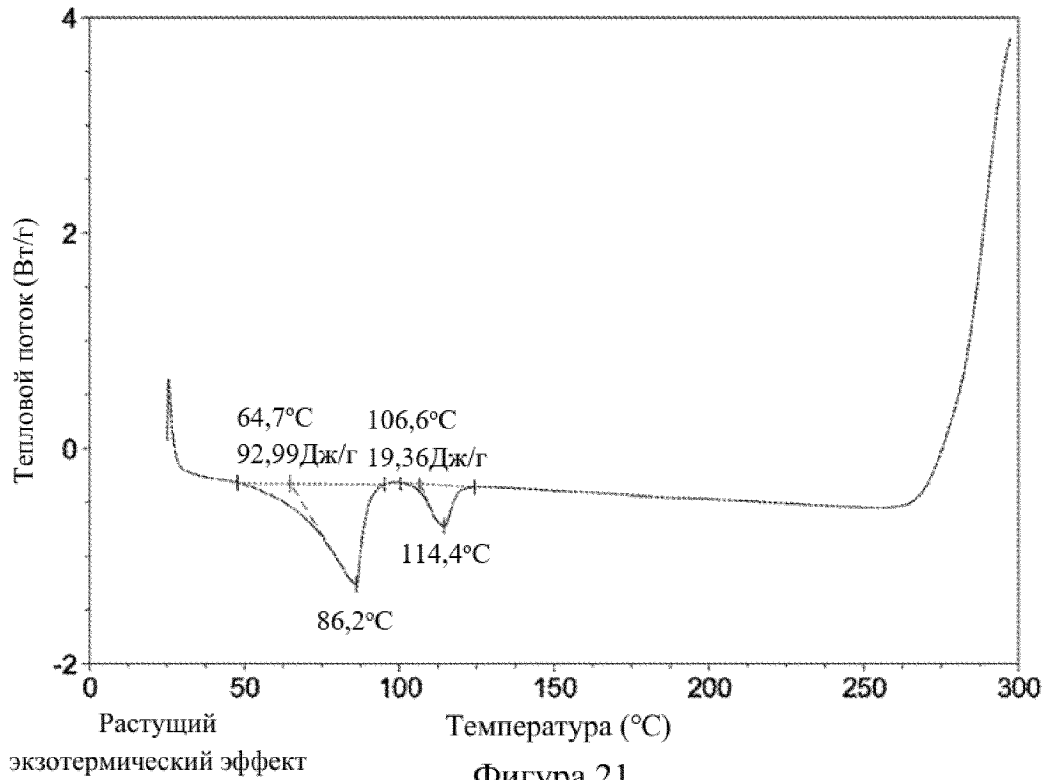


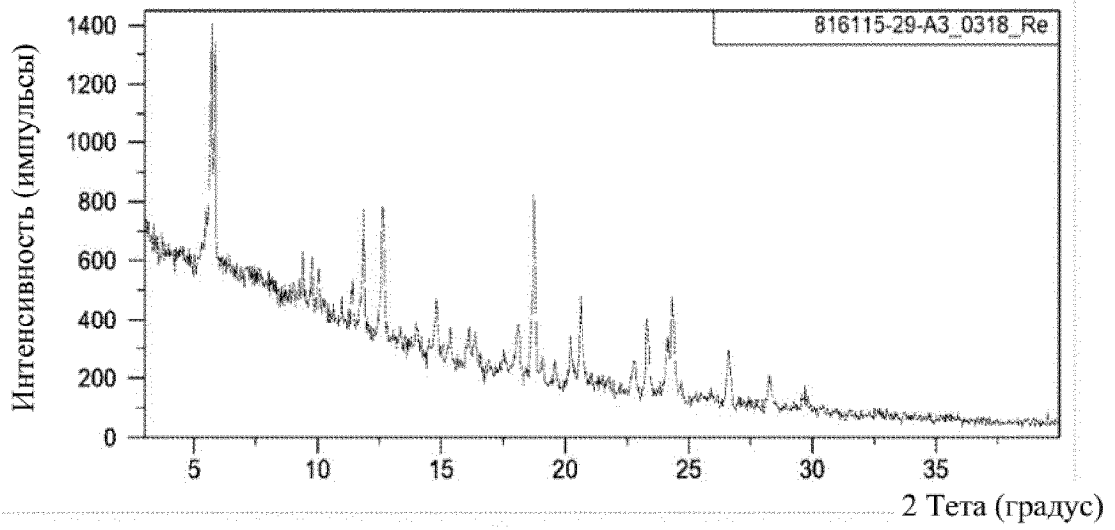
Фигура 19



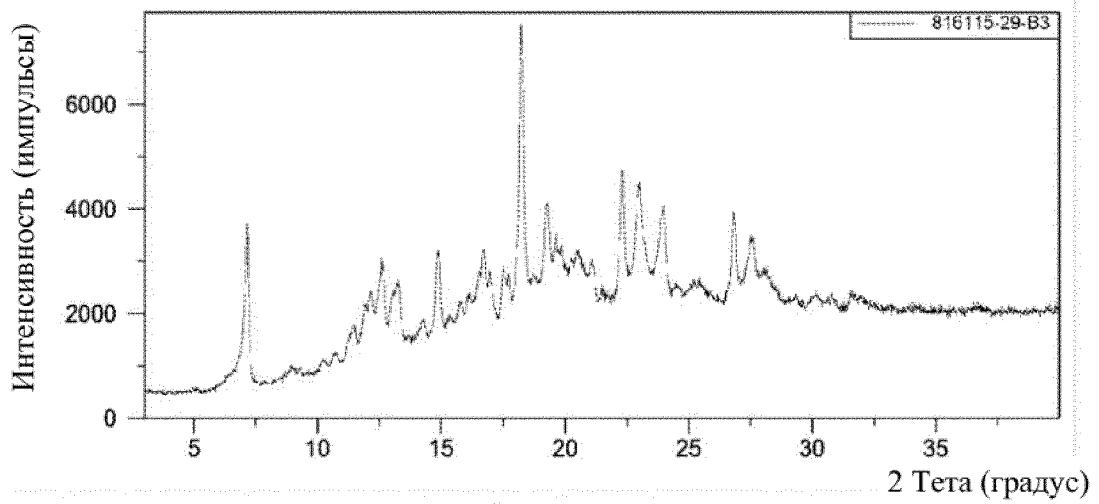
Фигура 20



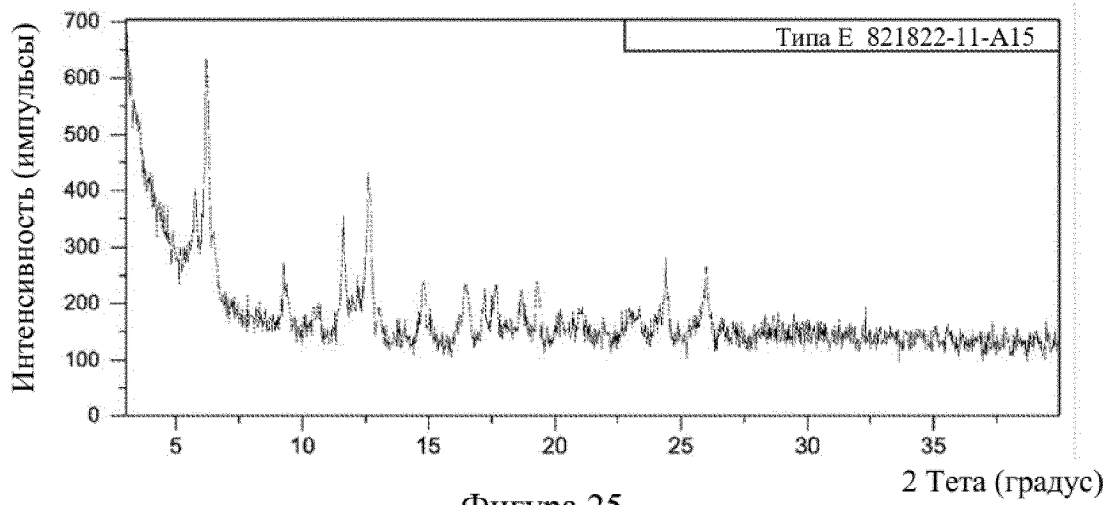




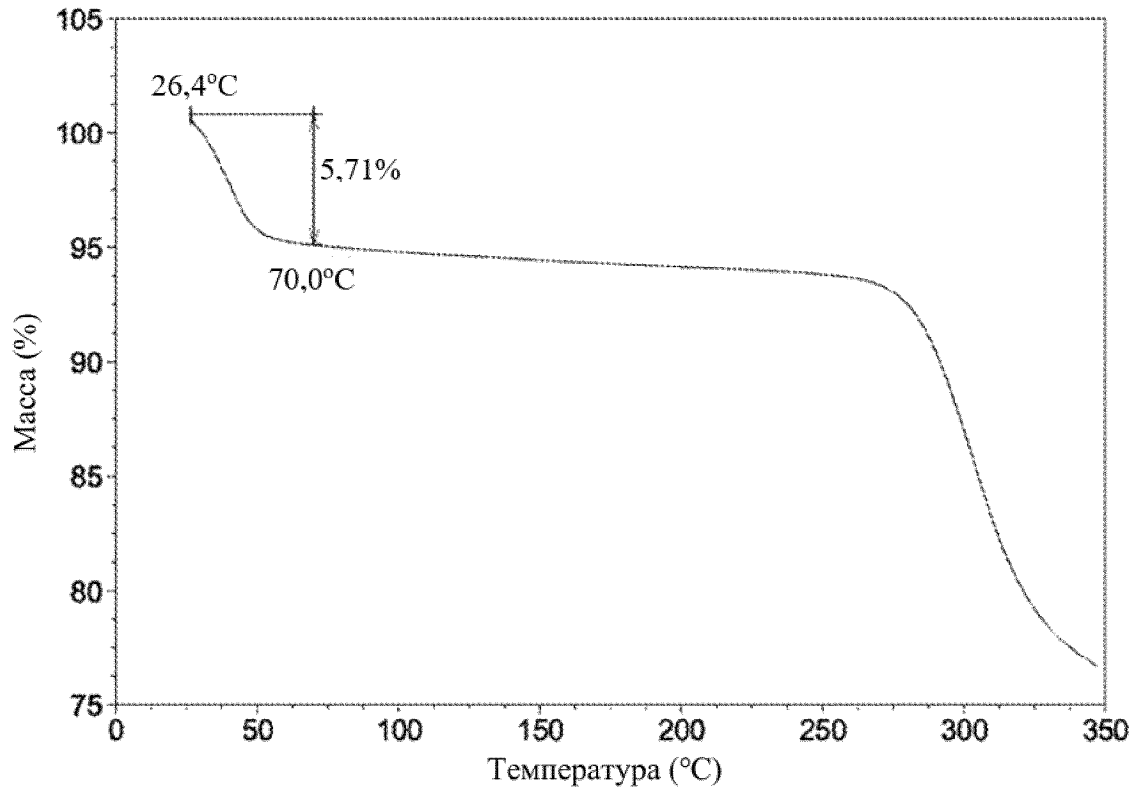
Фигура 23



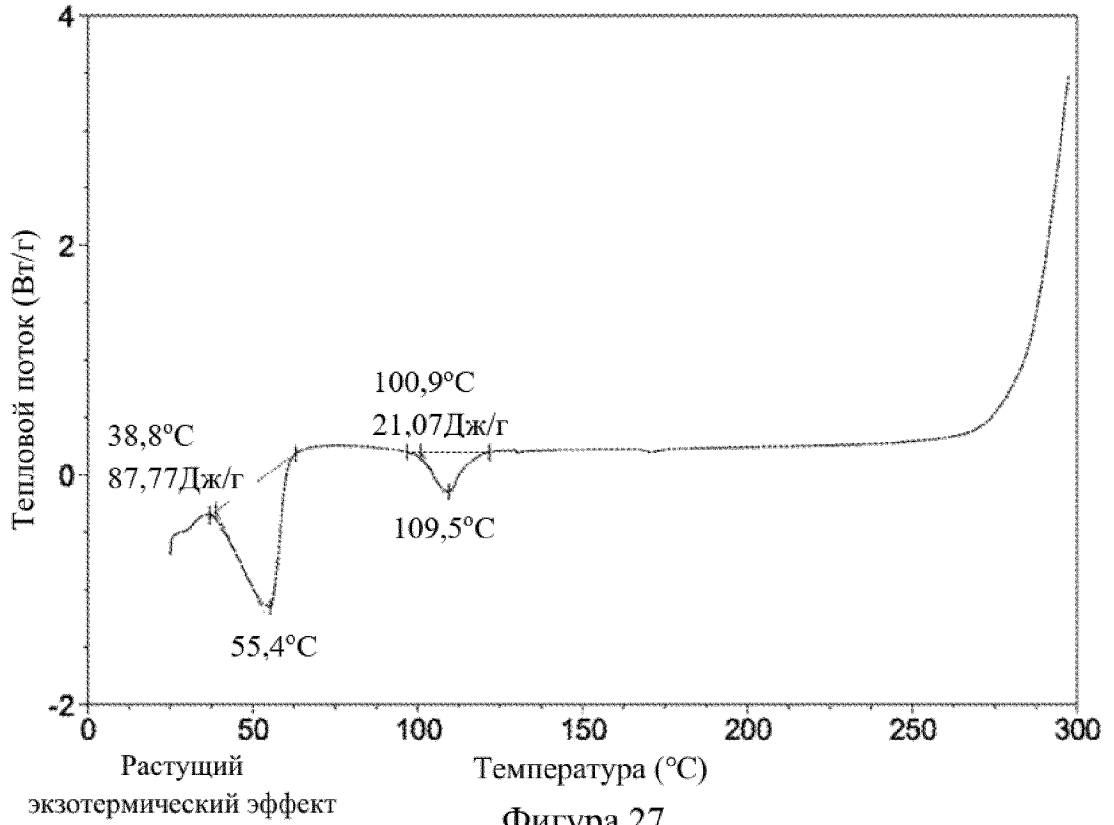
Фигура 24



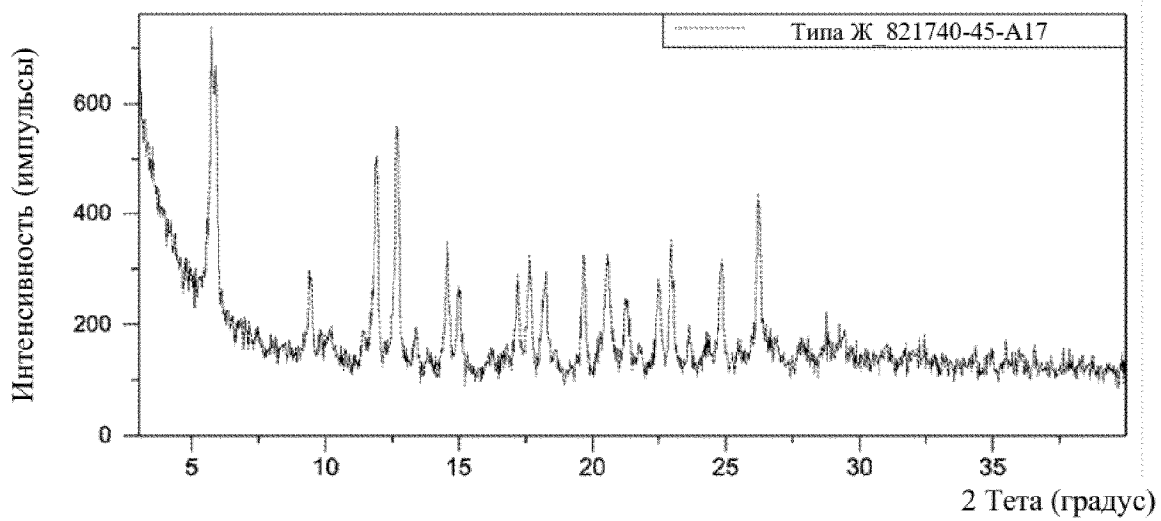
Фигура 25



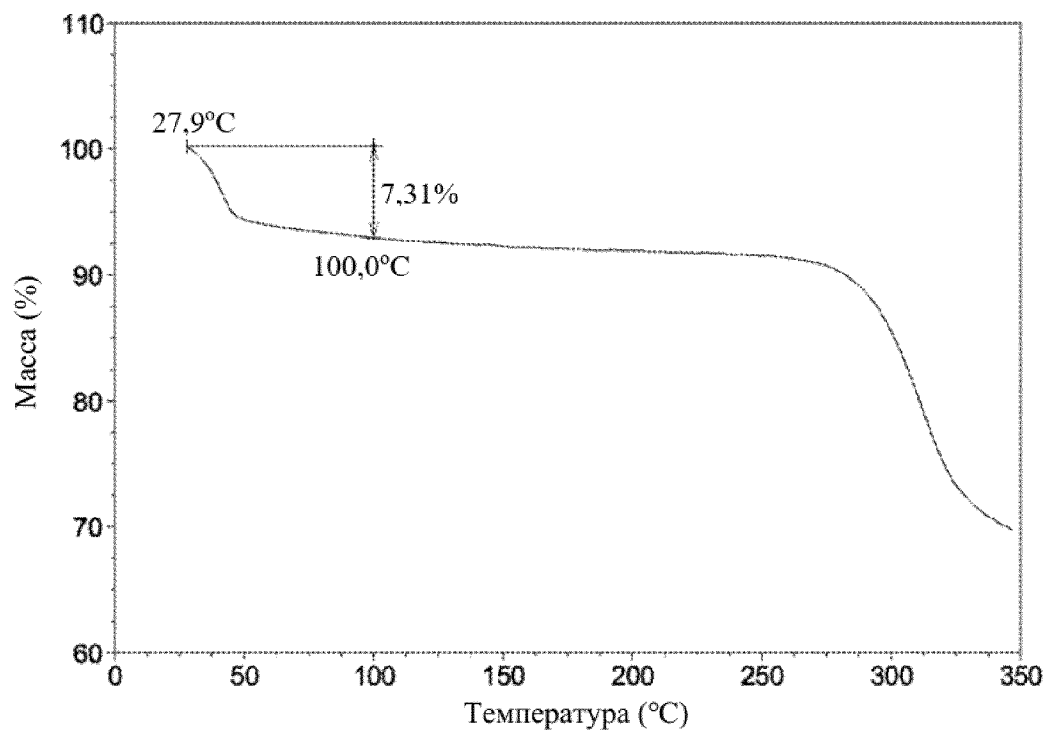
Фигура 26



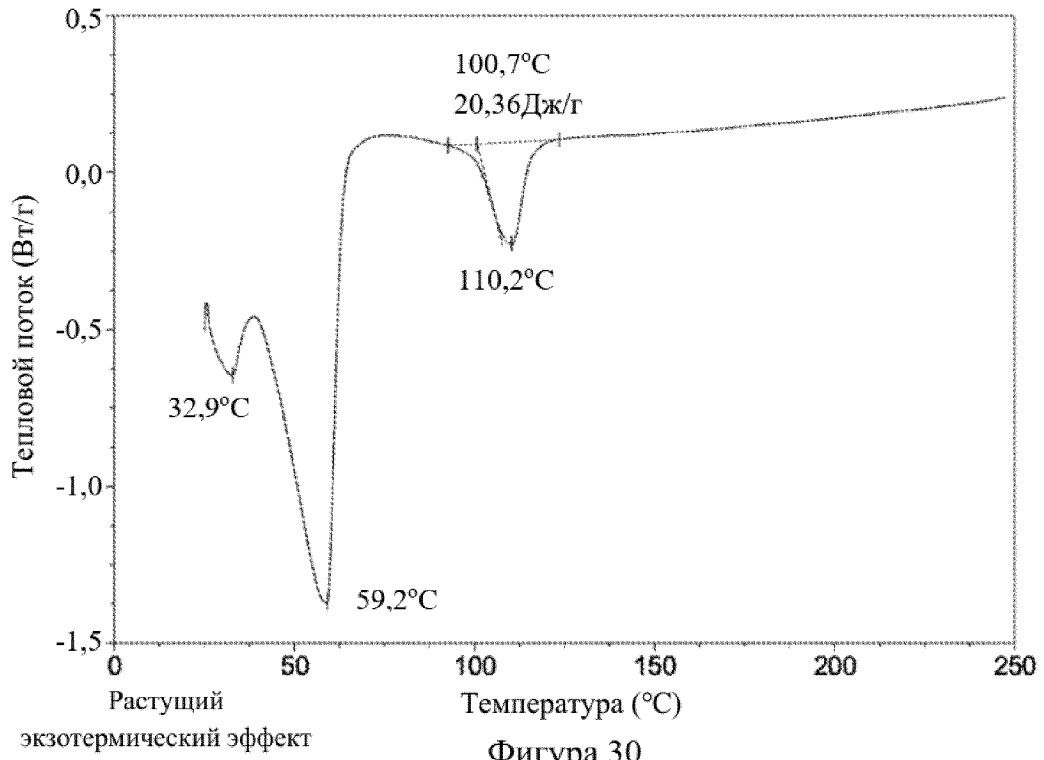
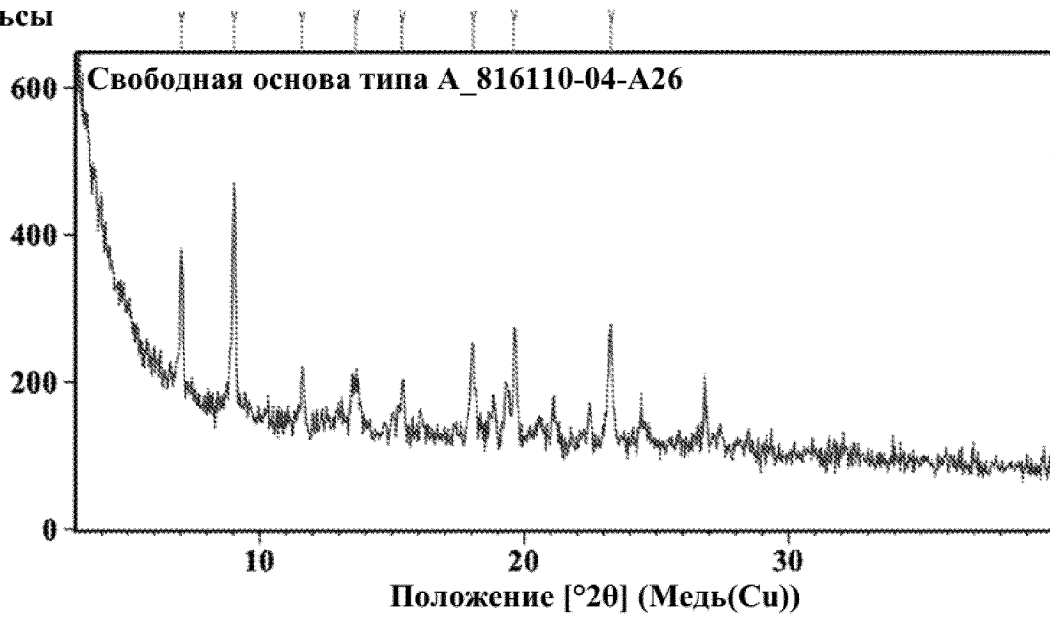
Фигура 27



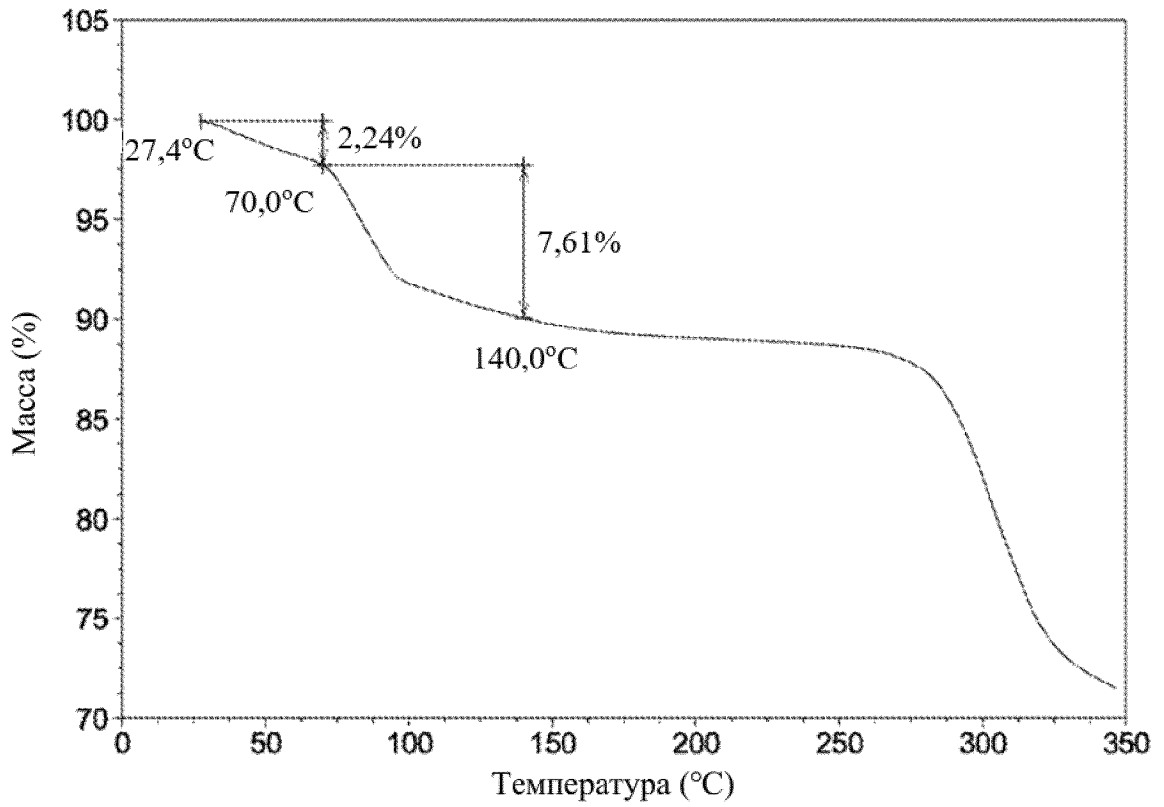
Фигура 28



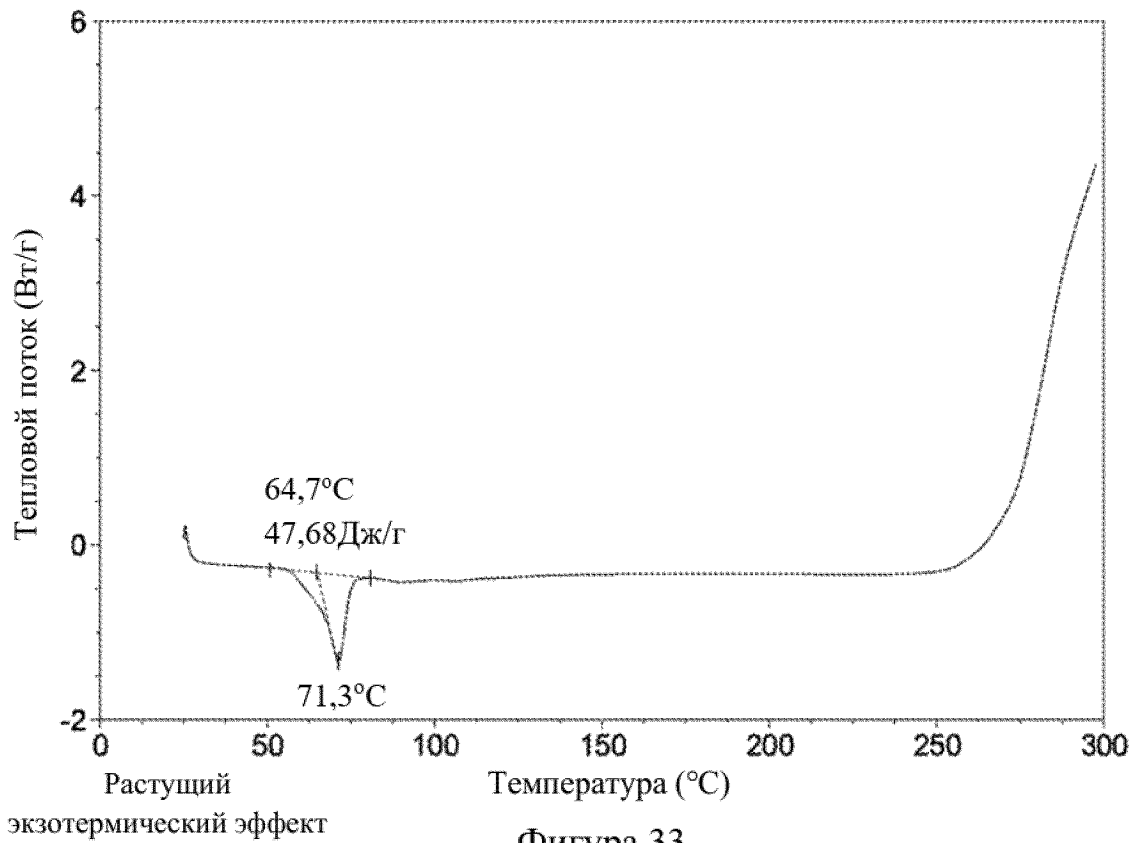
Фигура 29

**Импульсы**

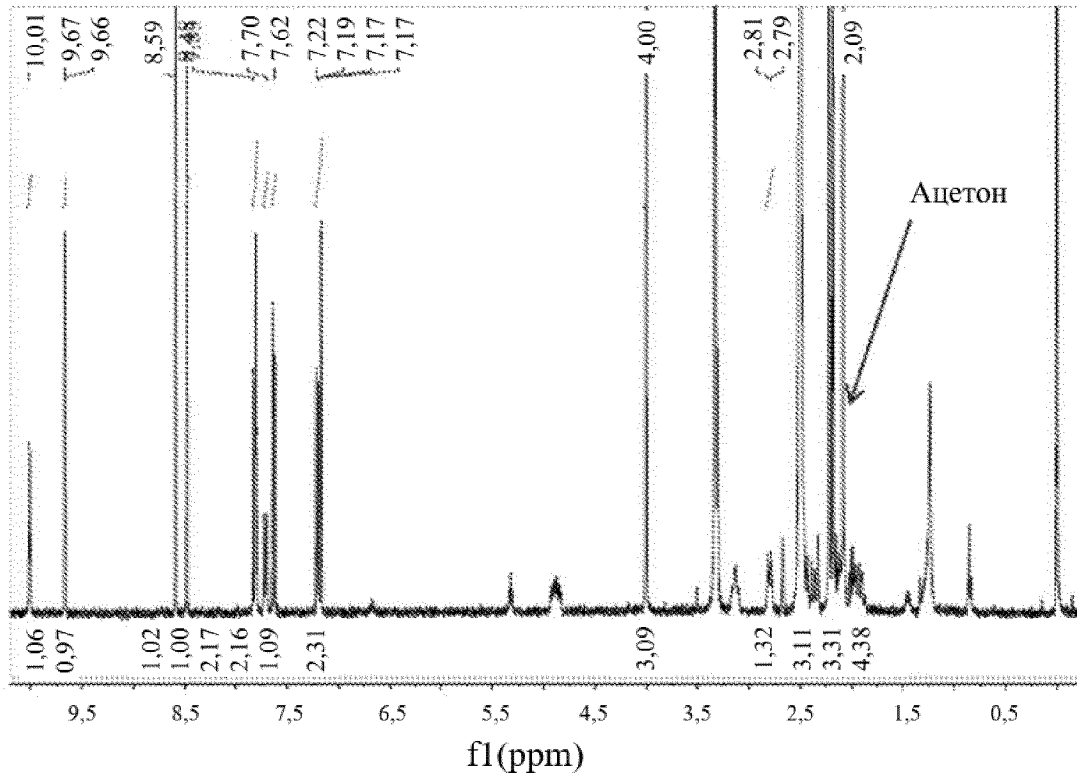
Фигура 31



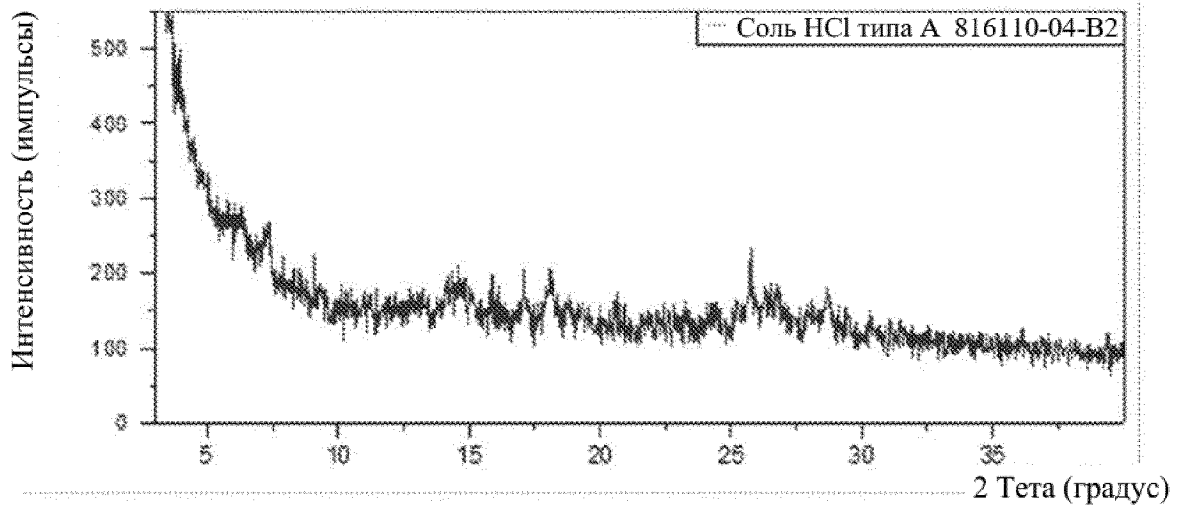
Фигура 32



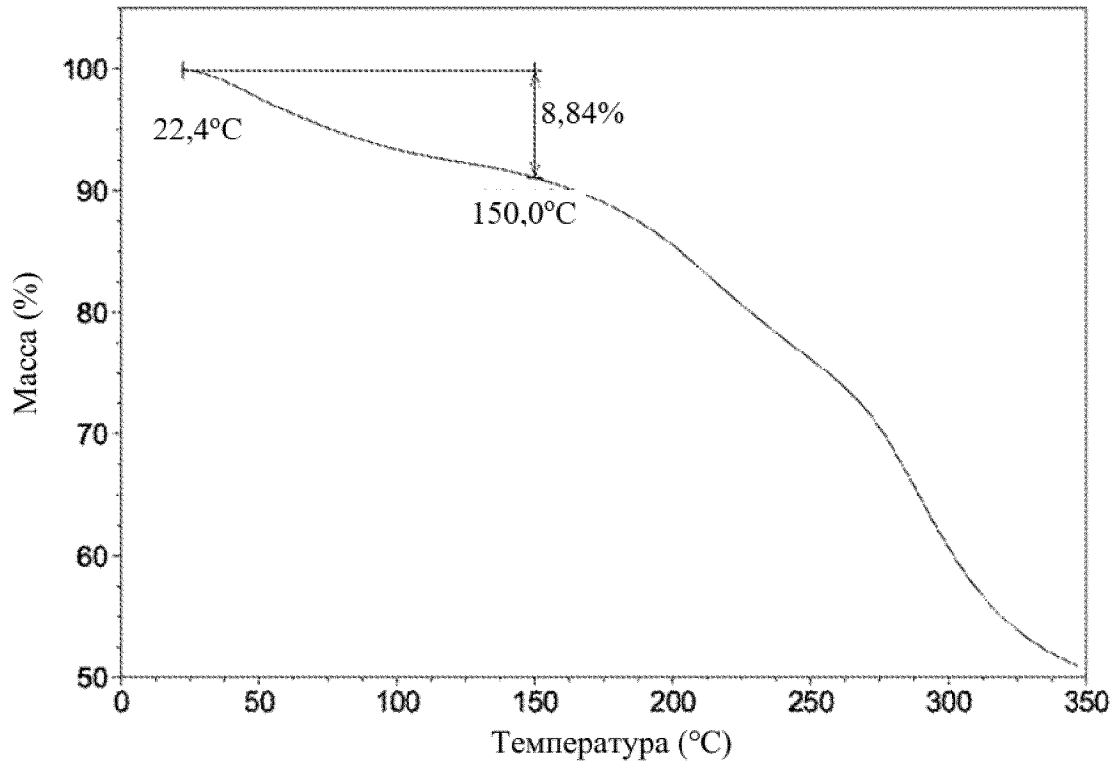
Фигура 33



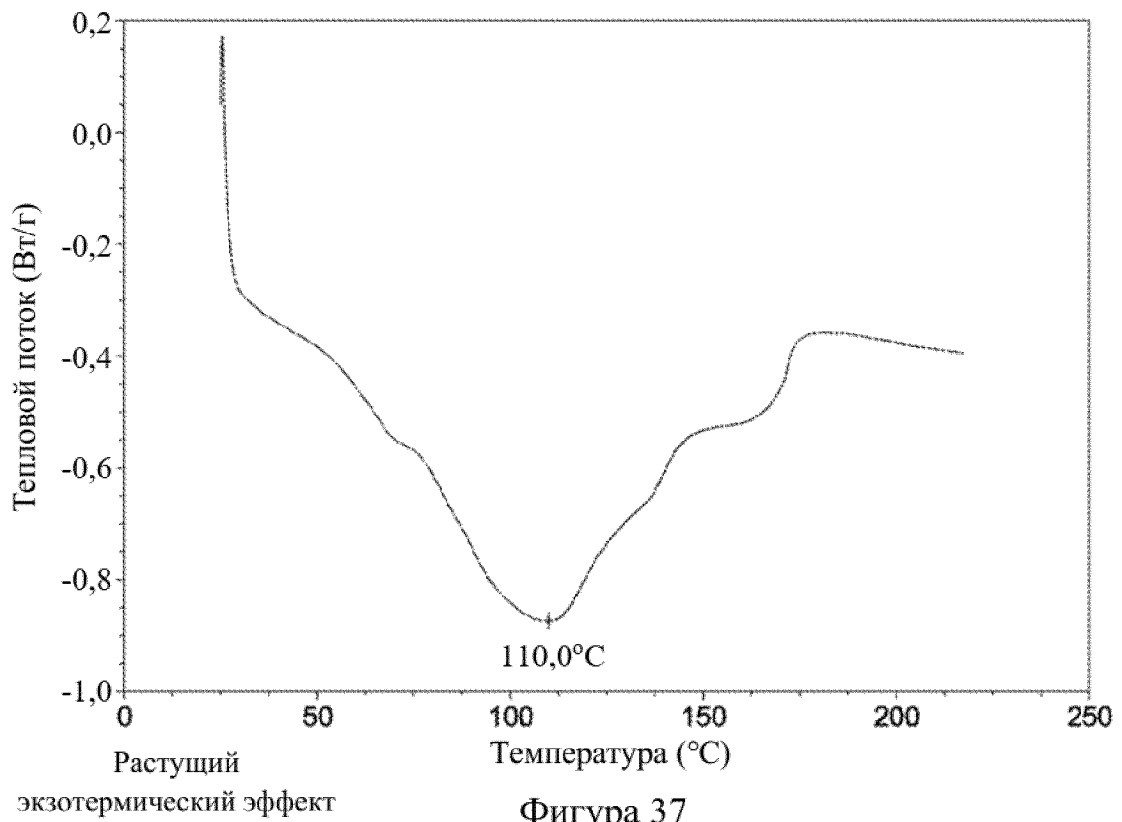
Фигура 34



Фигура 35



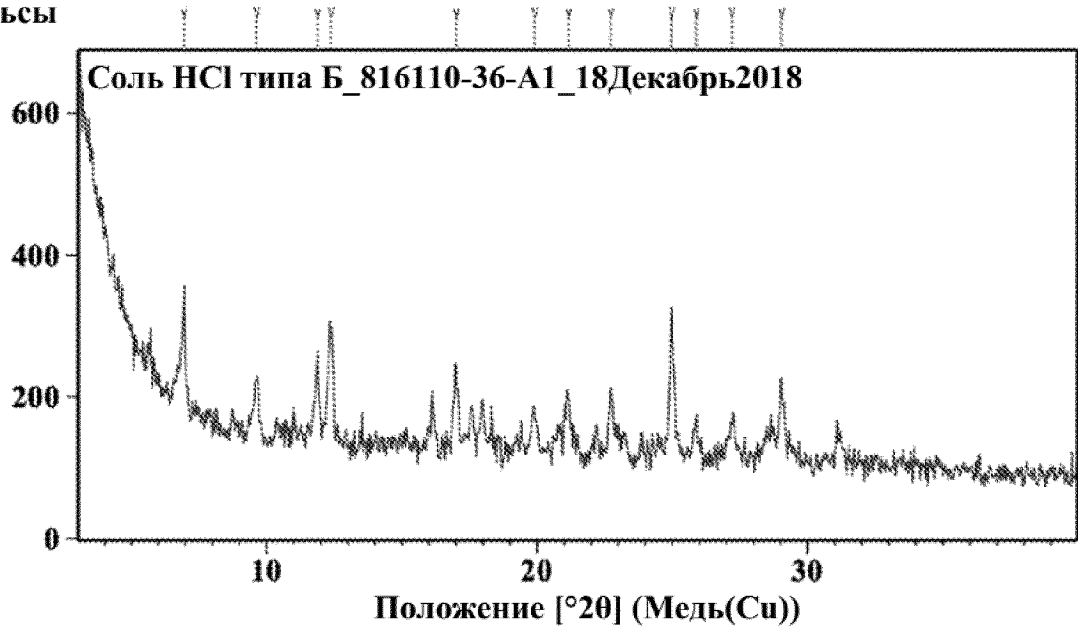
Фигура 36



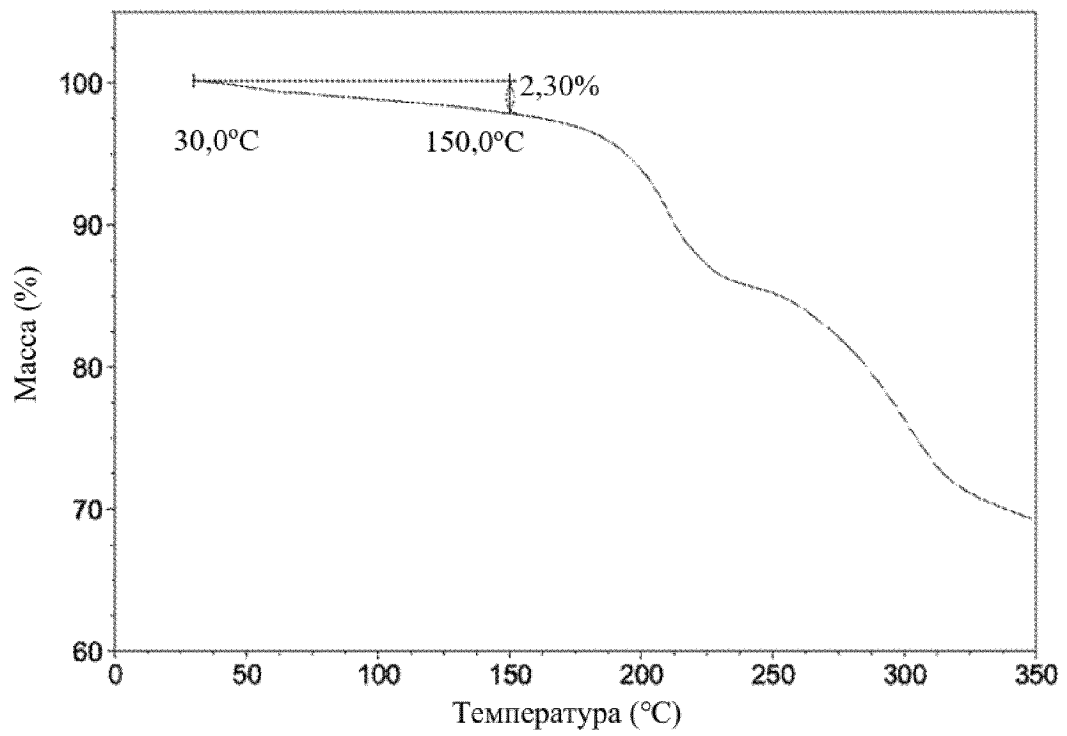
Фигура 37



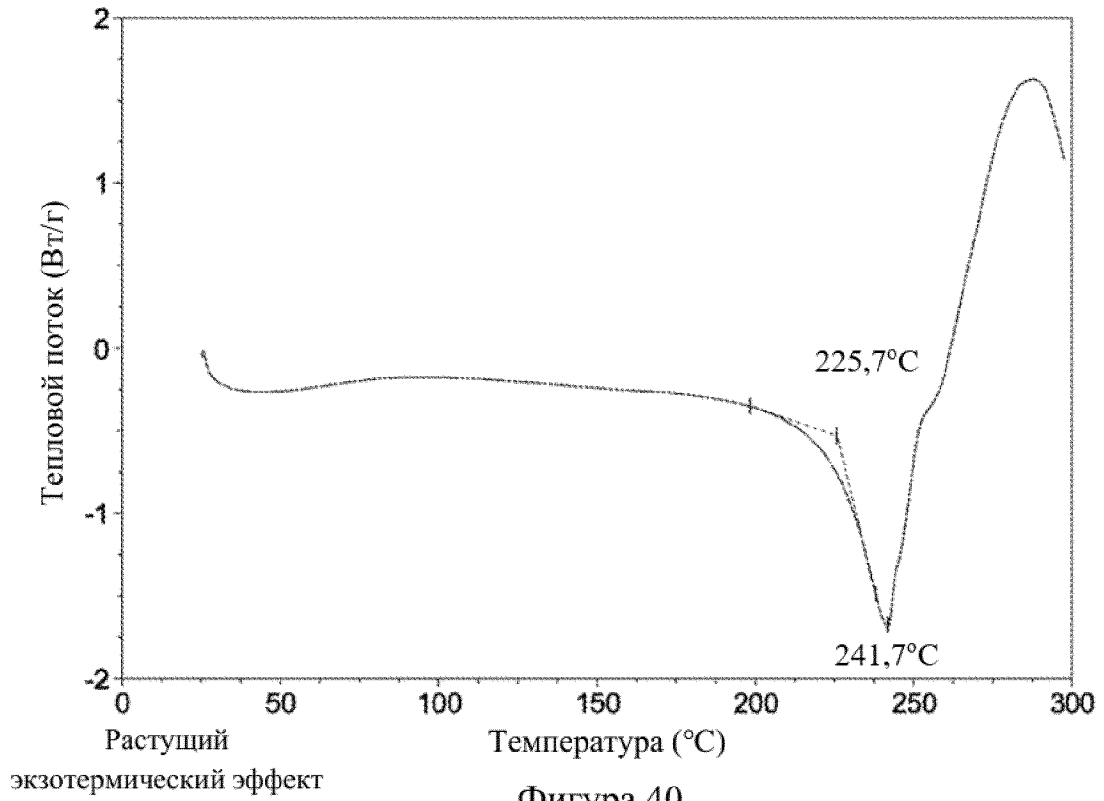
Импульсы



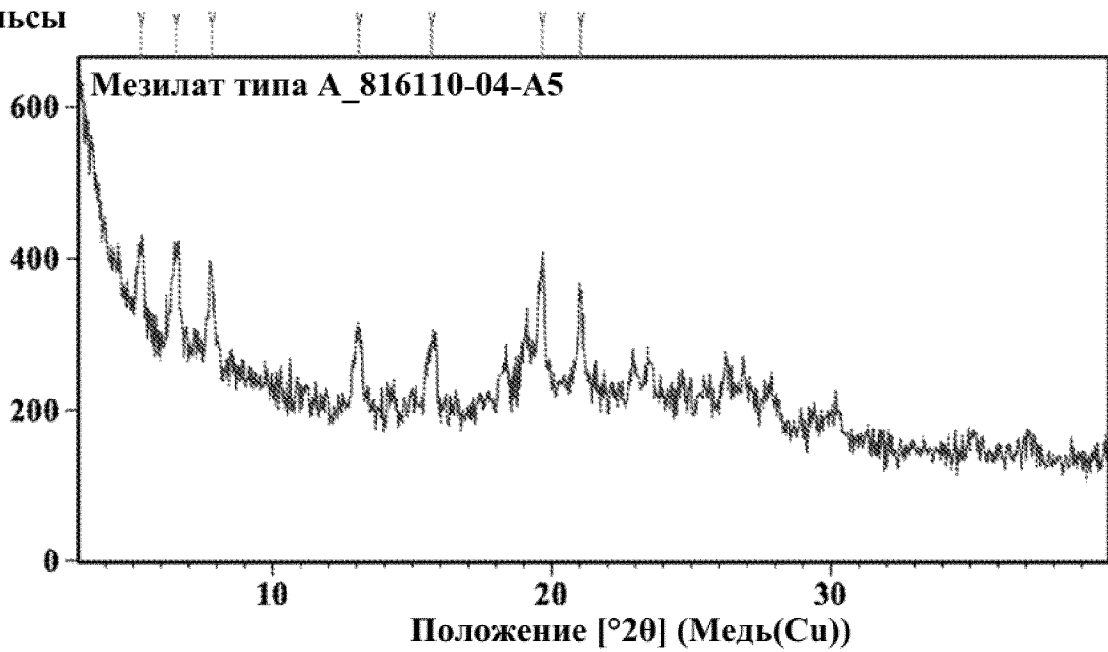
Фигура 38

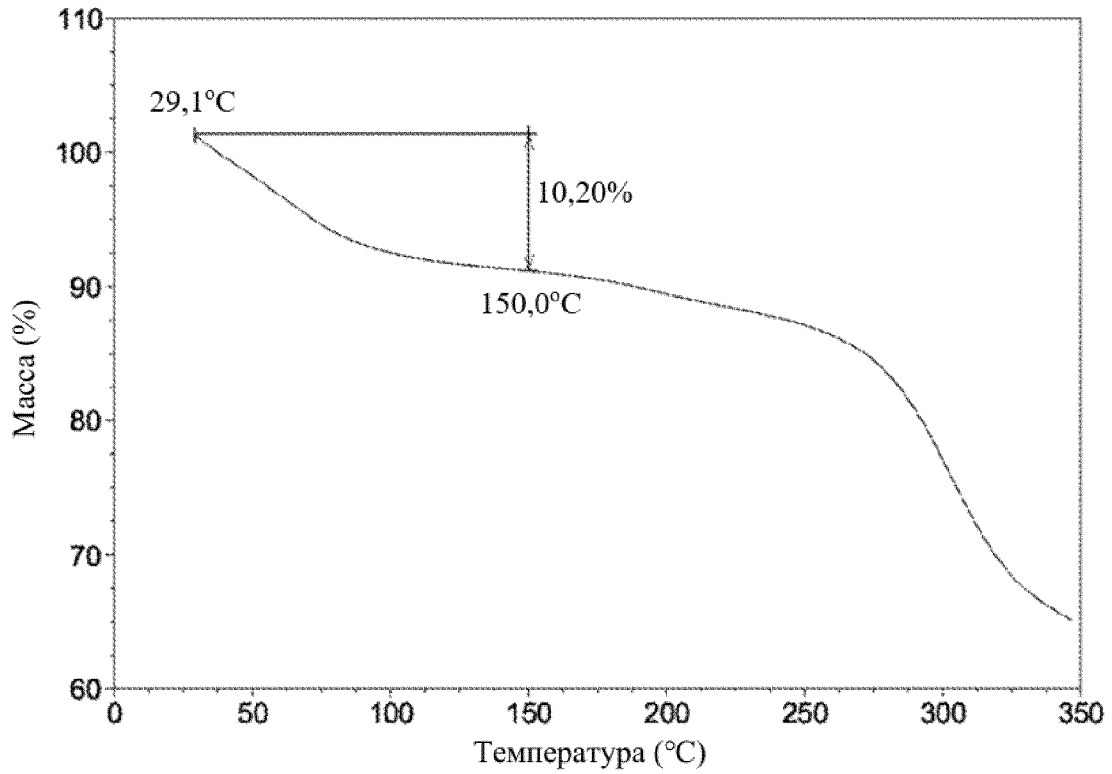


Фигура 39

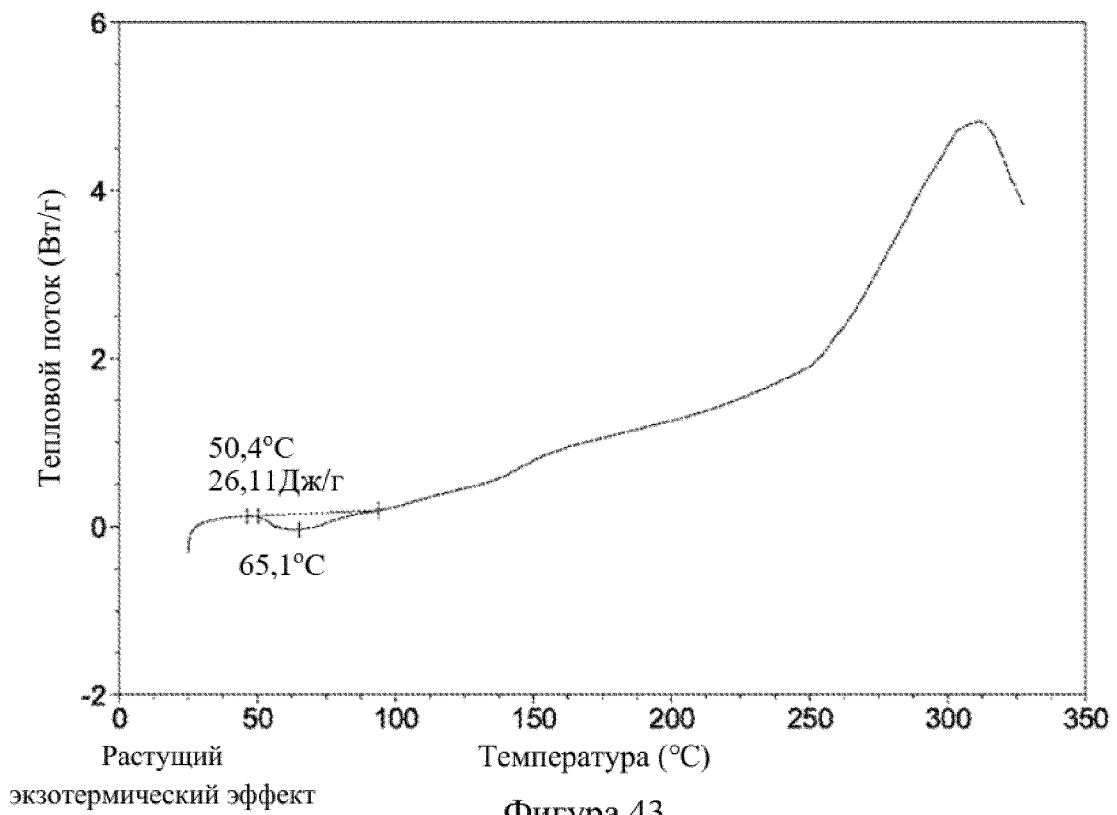


Импульсы



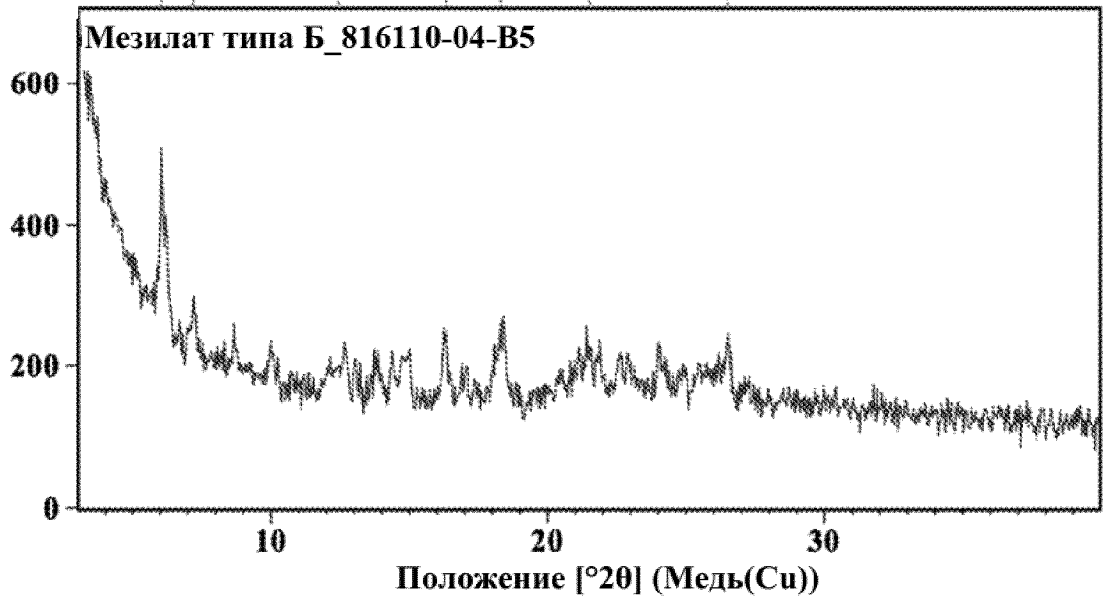


Фигура 42

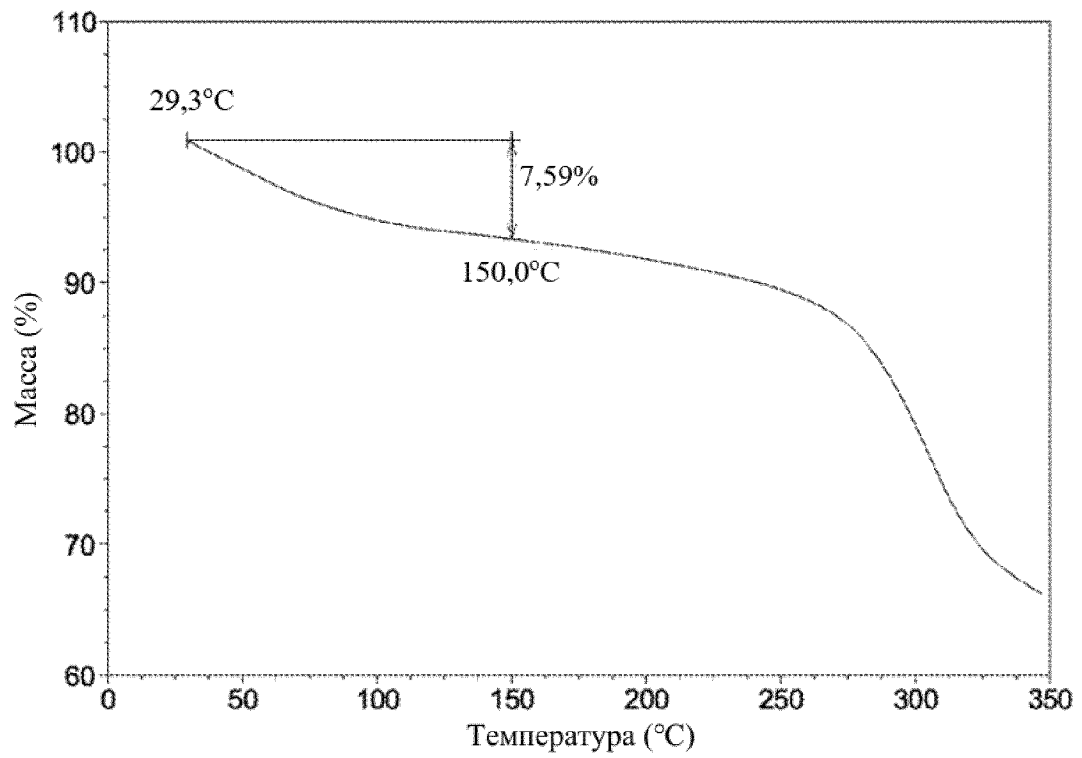


Фигура 43

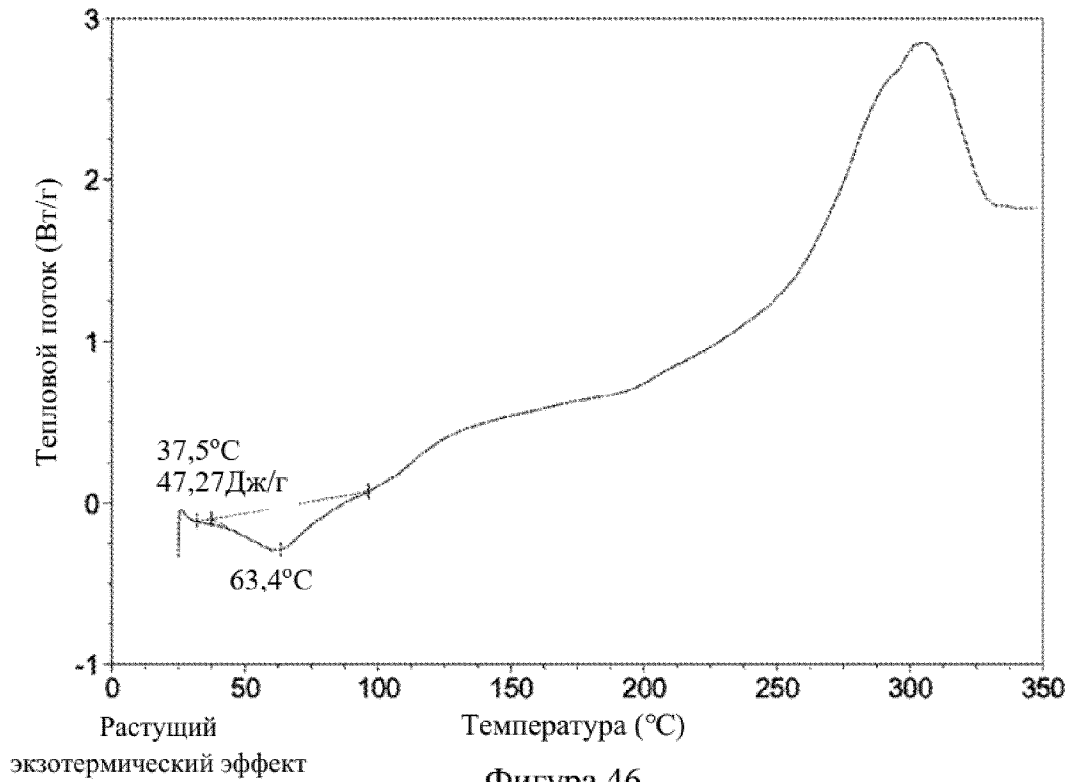
Импульсы



Фигура 44

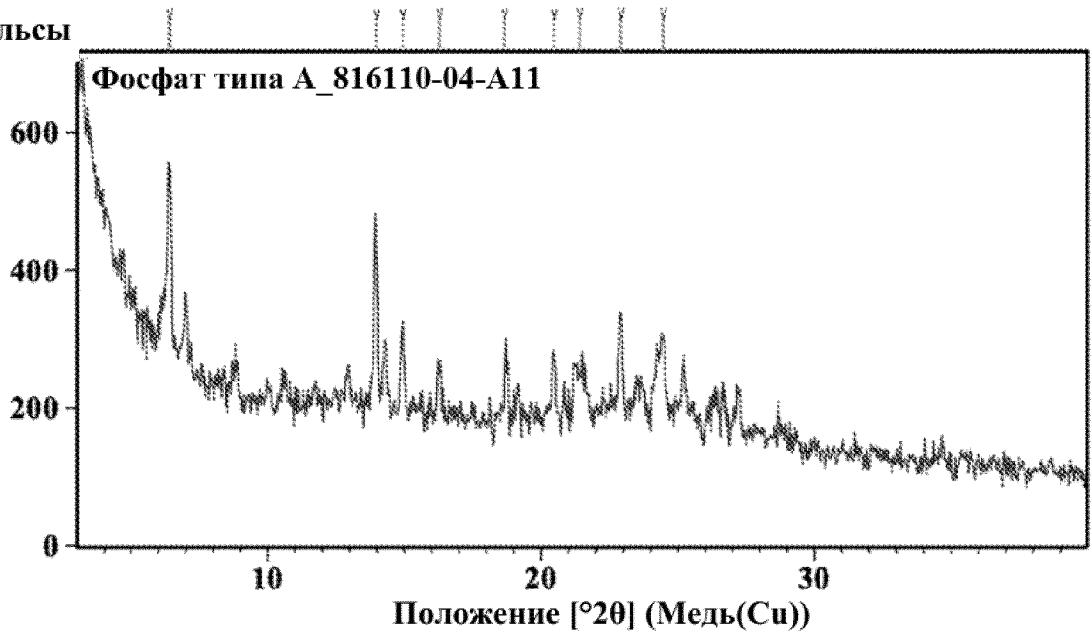


Фигура 45

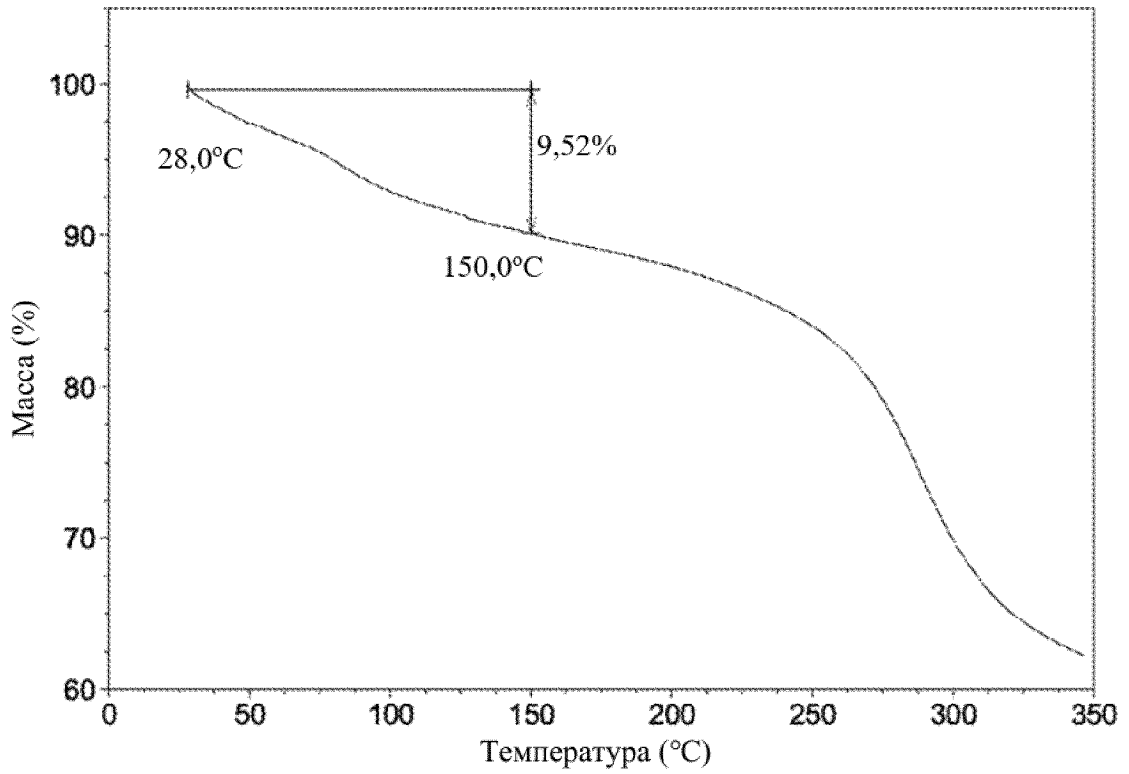


Фигура 46

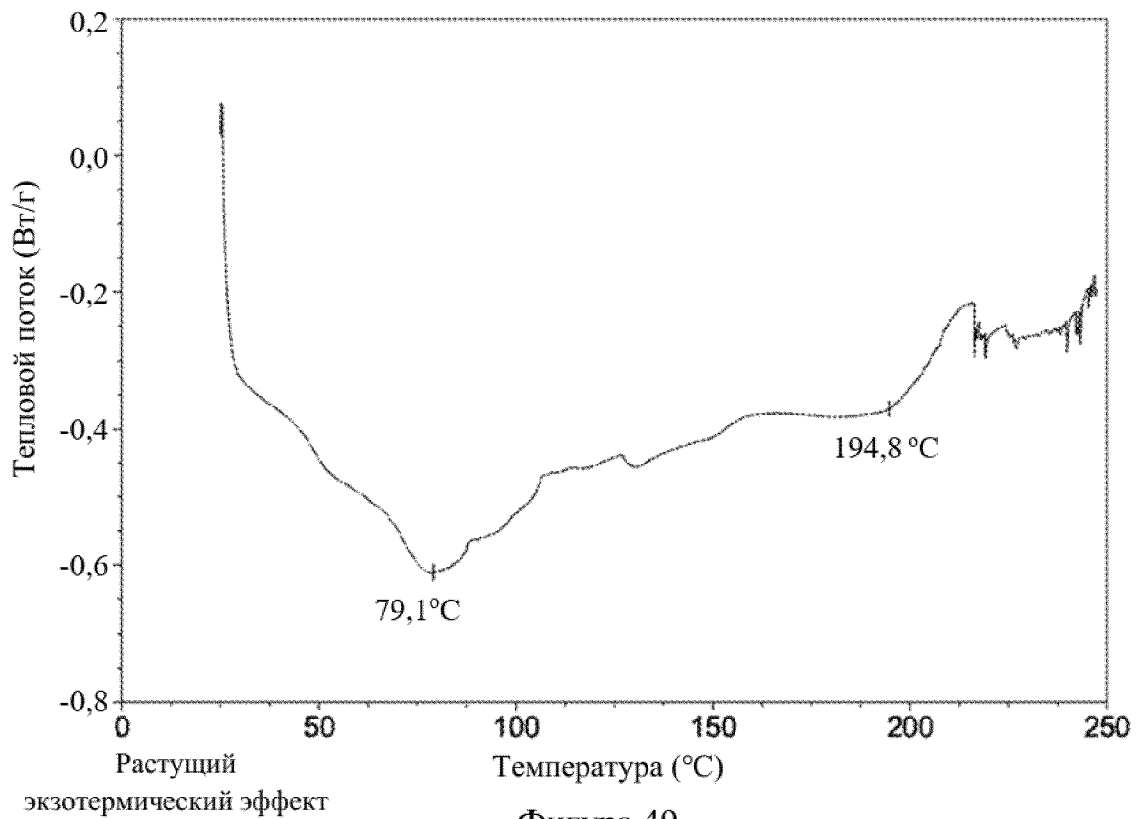
Импульсы



Фигура 47

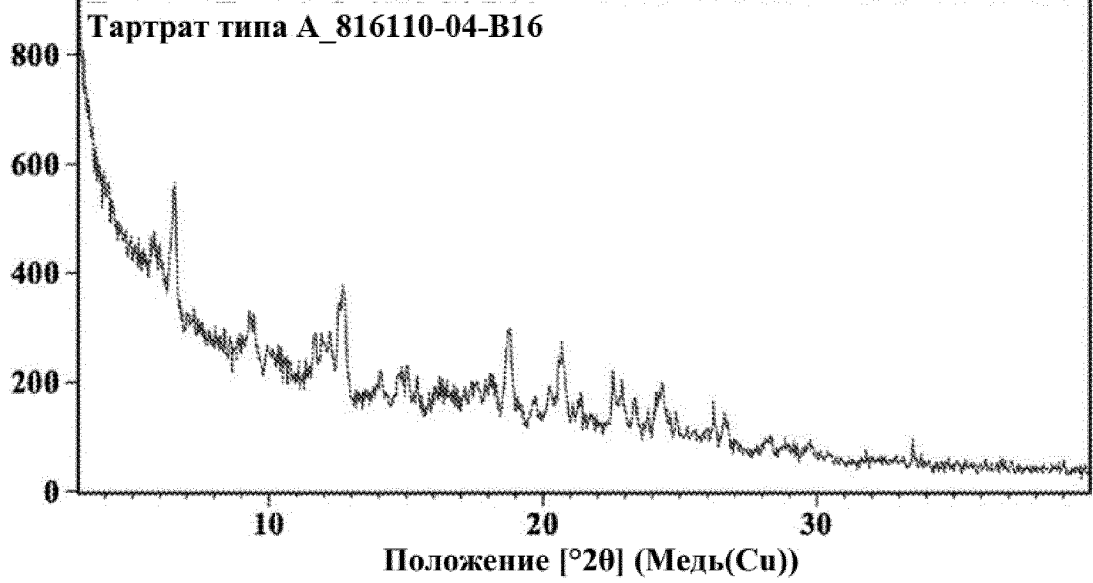


Фигура 48

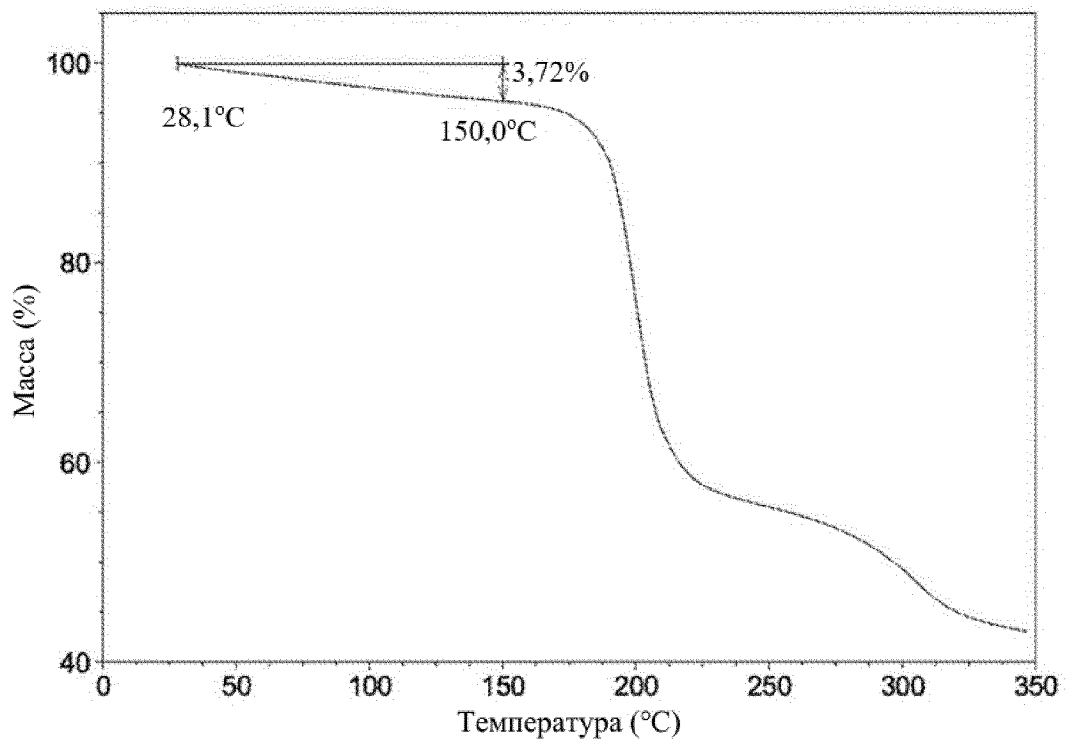


Фигура 49

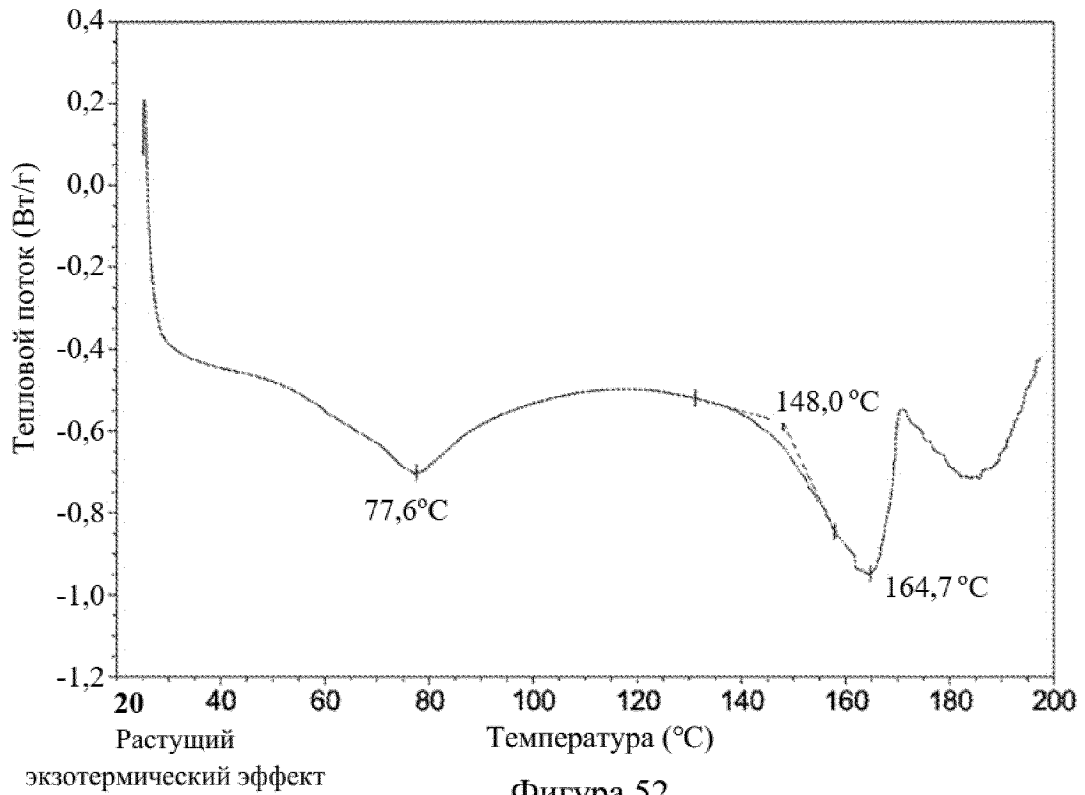
Импульсы



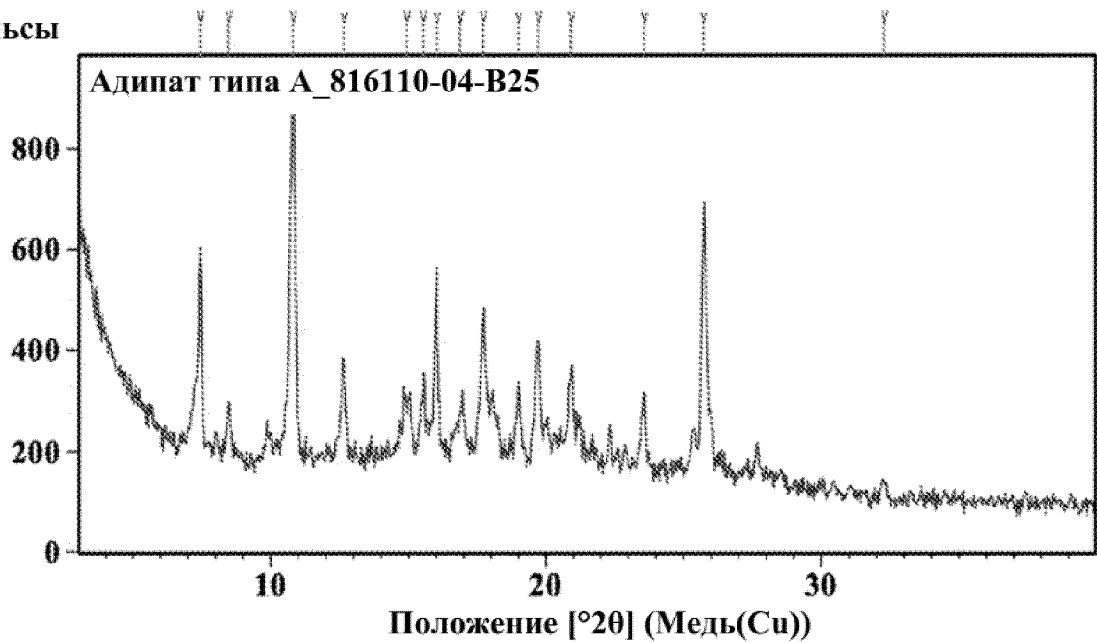
Фигура 50



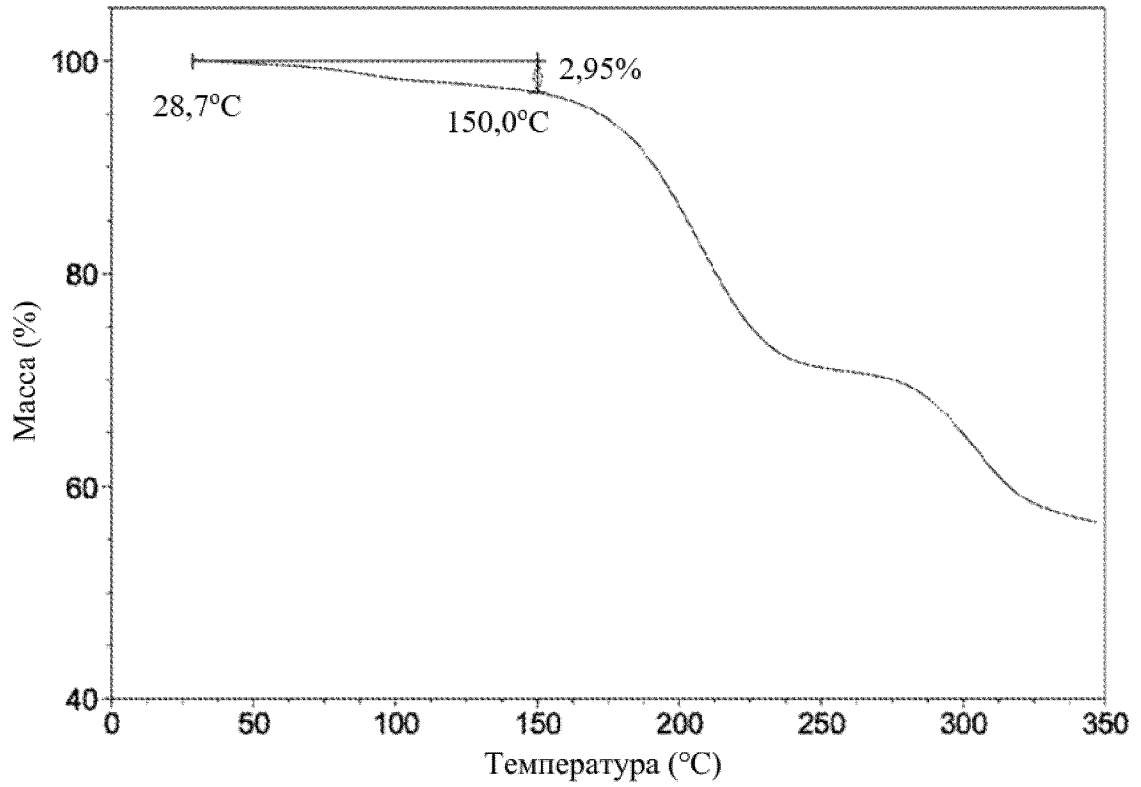
Фигура 51



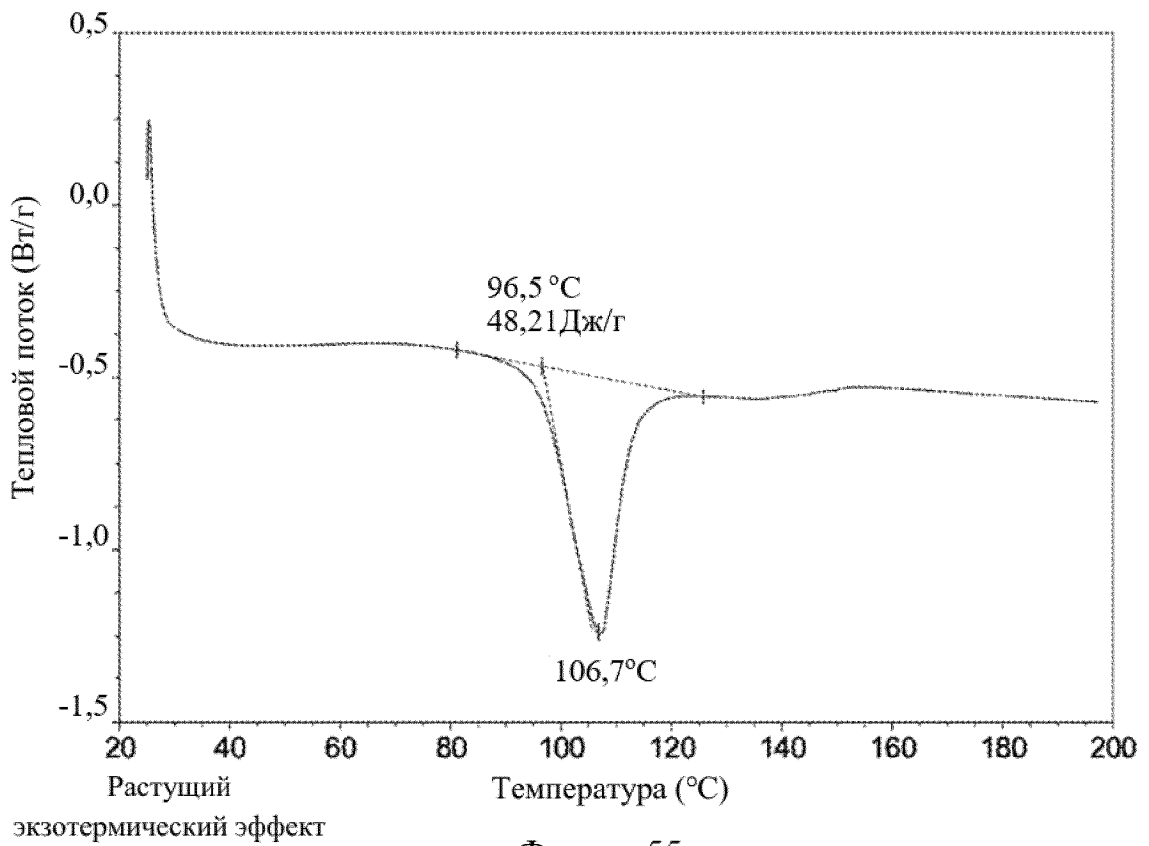
Импульсы



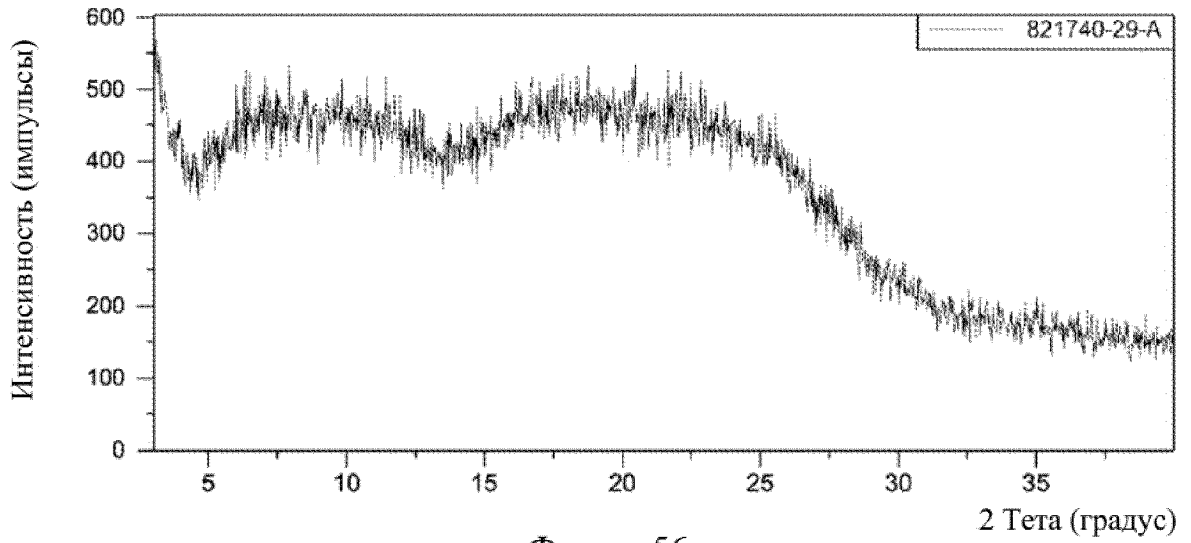




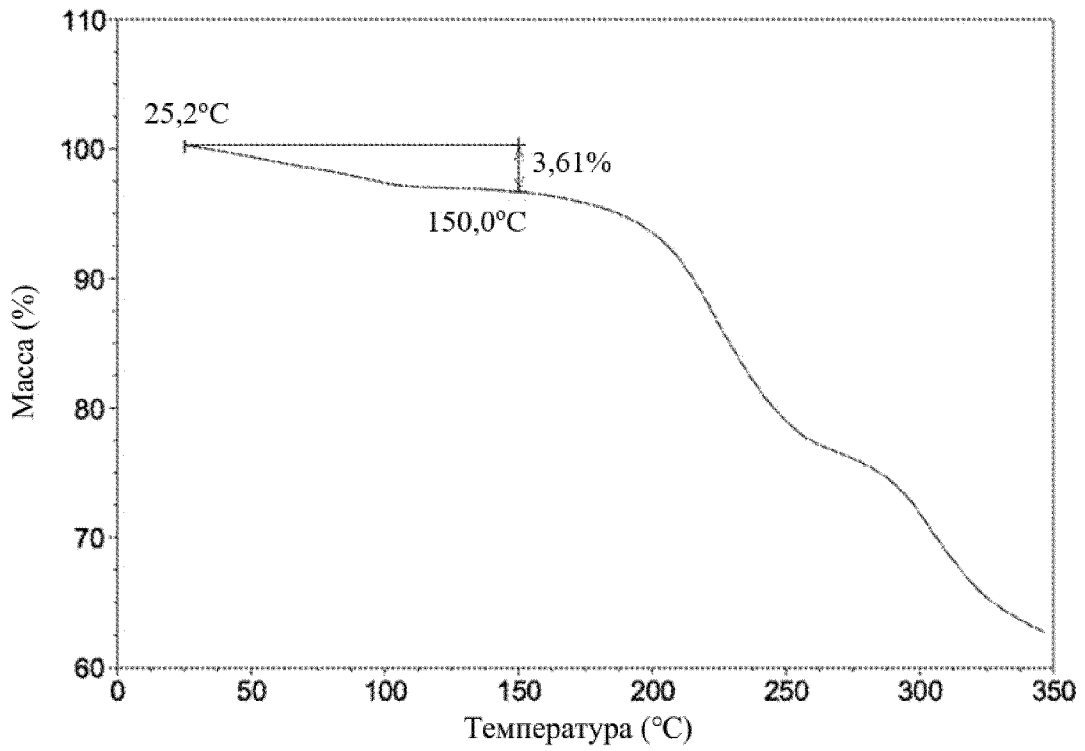
Фигура 54



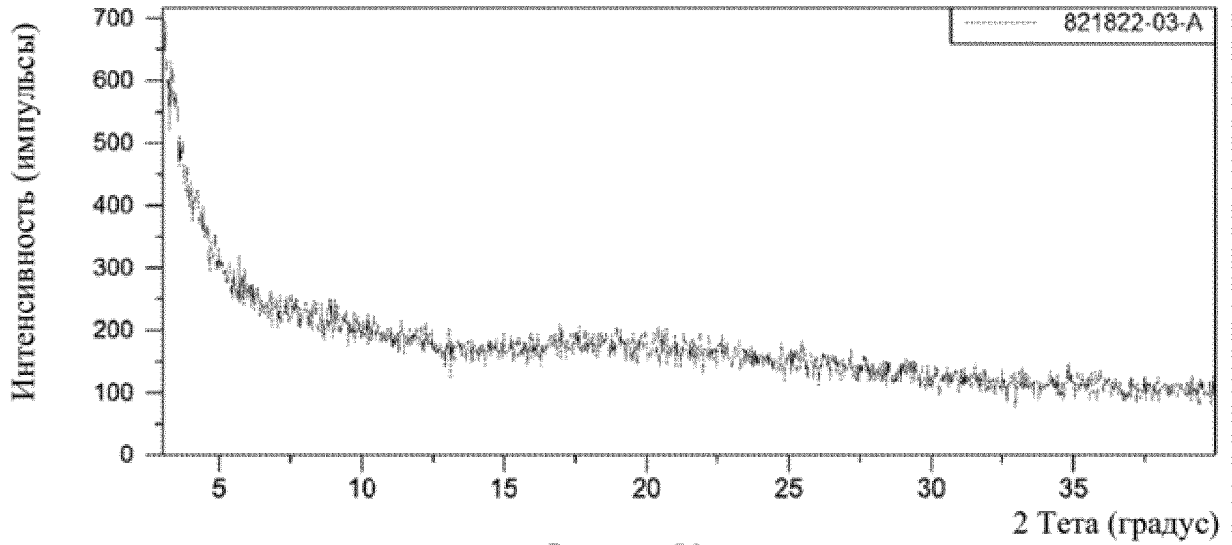
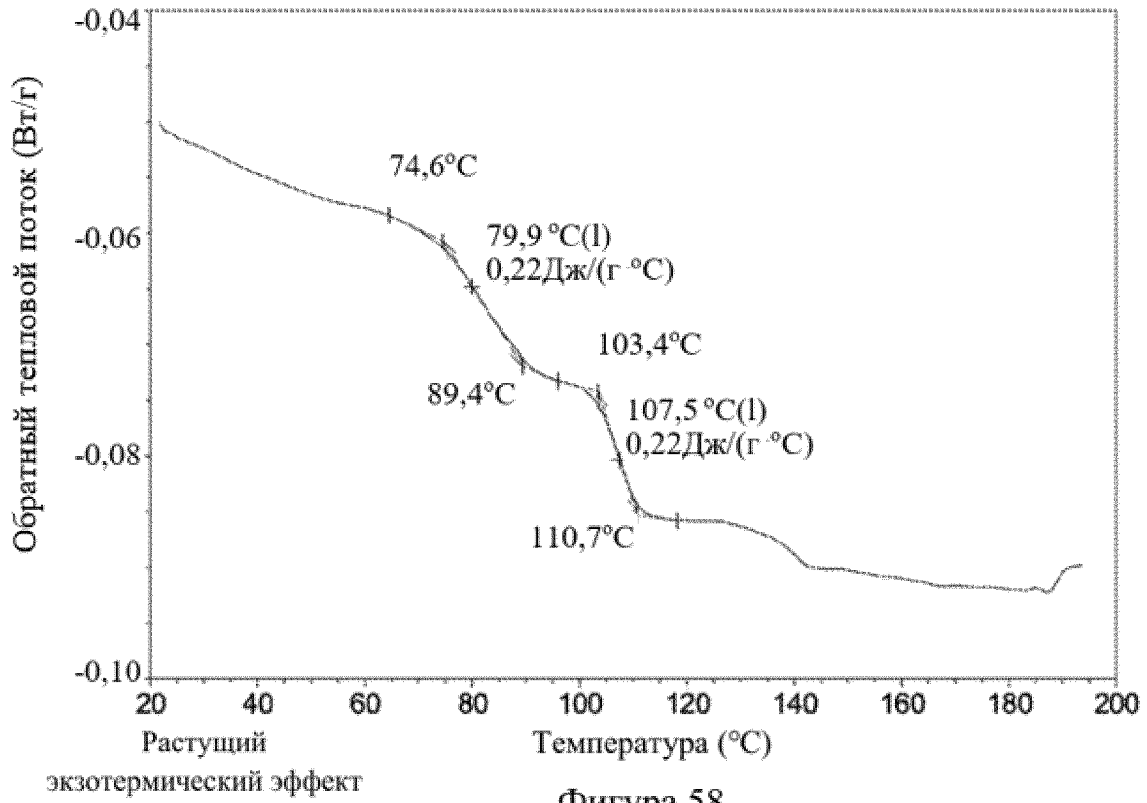
Фигура 55

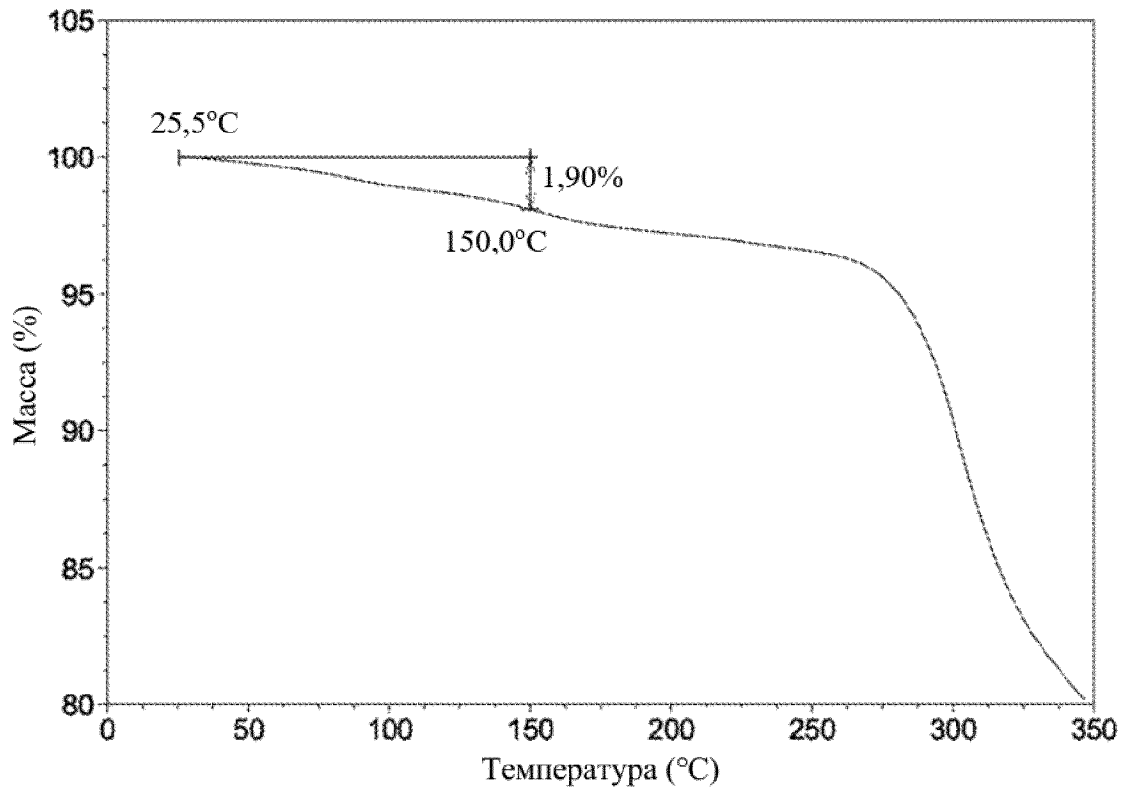


Фигура 56

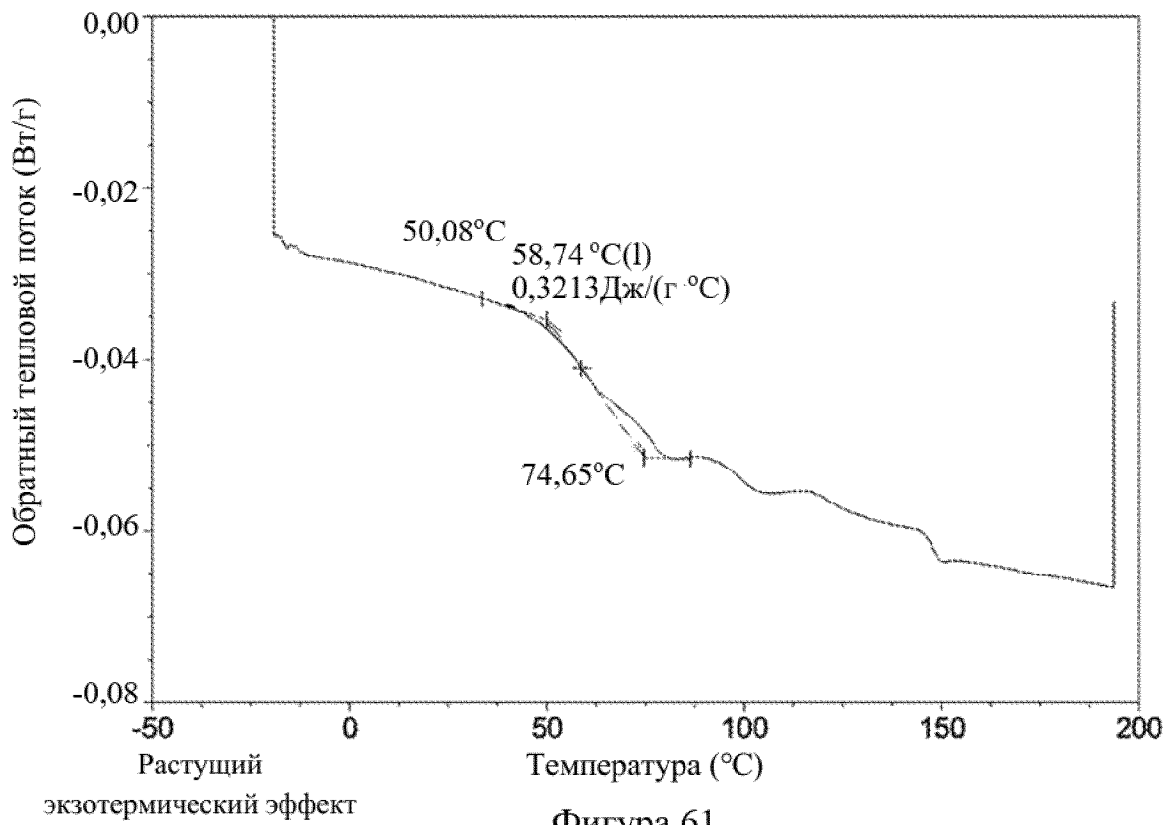


Фигура 57





Фигура 60



Растущий экзотермический эффект

Фигура 61