

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201990780** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(51) Int. Cl. *C07H 19/10* (2006.01)
C07H 1/06 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.12.15

(54) ТВЕРДАЯ ФОРМА СОЕДИНЕНИЯ 4'-ТИО-2'-ФТОРНУКЛЕОЗИД ФОСФАМИДА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 201611199468.3

(32) 2016.12.22

(33) CN

(86) PCT/CN2017/116396

(87) WO 2018/113592 2018.06.28

(71) Заявитель:

**СЫЧУАНЬ КЭЛУНЬ-БАЙОТЕК
БАЙОФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(CN)**

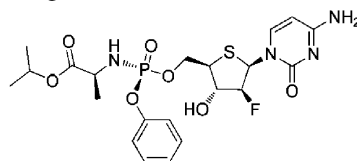
(72) Изобретатель:

**Ян Чэнси, Лян Юйфын, Чжоу
Цзяньфын, Гэ Цзяньхуа, Тянь Цян,
Чжао Минлянь, Цзэн Хун, Чжао Фулу,
Хань Цзяньфын, Ван Личунь, Ван
Цзини (CN)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к твердой форме соединения формулы (I), способу получения твердой формы, фармацевтической композиции, включающей твердую форму, и применению твердой формы в лечении заболевания, включающего патологическую пролиферацию клеток, или вирусного инфекционного заболевания.



Формула (I)

201990780

A1

A1

201990780

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-554460EA/011

ТВЕРДАЯ ФОРМА СОЕДИНЕНИЯ 4'-ТИО-2'-ФТОРНУКЛЕОЗИД ФОСФАМИДА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к твердой форме (S)-изопропил 2-(((S)-((2R,3S,4S,5R)-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (далее называемое как "соединение формулы (I)"), способу получения твердой формы, фармацевтической композиции, включающей твердую форму, и применению твердой формы для лечения заболеваний с патологической пролиферацией клеток или вирусного инфекционного заболевания.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Искусственно синтезированные аналоги нуклеозидов являются важным классом химиотерапевтических лекарственных средств для опухолей, и обычно их называют как антиметаболиты, такие как гемцитабин, азациитидин, децитабин, цитарабин, флударабин, кладрибин, 6-азауридин, тиазофурин и атромид, и др., уже доступны на рынке. Механизмом является главным образом ингибирование синтеза ДНК и РНК посредством воздействия на ферментативную систему опухолевых клеток.

4'-тионуклеозид относится к аналогу нуклеозидов с атомом кислорода в фуранозном цикле, замещенном атомом серы. Синтетический процесс для 4'-тионуклеозидов является длинным и трудным, что существенно ограничивает исследование таких соединений. В US 6147058 описано соединение 4'-тионуклеозида, которое проявляет ингибирующую активность в модели рака ободочной кишки в модели голых мышей. Показано, что указанное соединение имеет лучший эффект в ингибировании опухолевого роста с меньшей токсичностью, чем таковая гемцитабина (Cancer Let. 1999, 144, 177-182). Такое соединение также ингибирует рак поджелудочной железы и яичника в модели голых мышей, и его ингибирующая активность и безопасность выше таковой гемцитабина

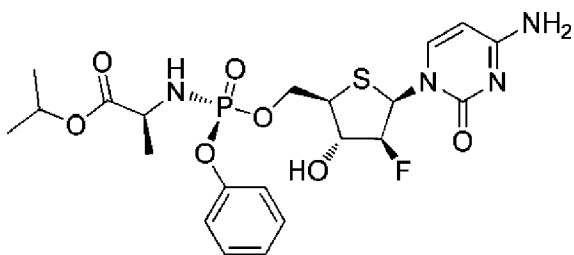
(Int. J. Cancer, 2005, 114, 1002-1009). В US 5128458 и US 5128458 описан 2',3'-дидеокси-4'-тиорибонуклеотид с хорошими эффектами в лечении и вирусных инфекционных заболеваний (таких как ВИЧ, гепатит В или С) и заболеваний с патологической пролиферацией клеток.

К настоящему времени, проблемы, такие как низкая пероральная биодоступность, быстрый метаболизм, множество нежелательных явлений и склонность к резистентности к лекарственным средствам, и др. встречаются в разработке лекарственных средств 4'-тионуклеозида, что затрудняет их появление на рынке. Подход с использованием пролекарств был разработан для преодоления таких проблем тионуклеозидных лекарственных средств. В настоящее время множество фармацевтических компаний все еще работают в разработке методов для лечения раков посредством использования других пролекарств (G. Xu, H. L. McLeod, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 3314-3324; M. Rooseboom, J. N. M. Commandeur, N. P. E. Vermeulen, Pharmacol. Rev., 2004, 56, 53-102; W. D. Wu, J. Sigmond, G. J. Peters, R. F. Borch, J. Med. Chem. 2007, 50, 3743-3746).

Следовательно, обнаружение нового 4'-тио-2'-фторнуклеозид фосфорамидного соединения с превосходными физико-химическими свойствами, высокой биодоступностью и/или менее склонного к резистентности к лекарственному средству, и разработка его кристаллической формы, подходящей для получения фармацевтического препарата, крайне желательны в области медицины.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Аспект настоящего изобретения обеспечивает кристаллические формы соединения по формуле (I) ((S)-изопропил 2-(((S)-((2R,3S,4S,5R)-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) амино) пропаноата):



Формула (I).

Предпочтительные кристаллические формы по настоящему изобретению не только оказывают превосходный эффект в профилактике или лечении заболеваний с патологической пролиферацией клеток или вирусных инфекционных заболеваний, но также имеют другие преимущества. Например, предпочтительные кристаллические формы соединения формулы (I) настоящего изобретения обладают превосходными физическими свойствами (включая растворимость, скорость растворения, устойчивость к свету, низкую гигроскопичность, устойчивость к высокой температуре, устойчивость к высокой влажности, текучесть и подобное), и предпочтительные кристаллические формы по настоящему изобретению могут обладать превосходными свойствами в отношении биодоступности, физической и/или химической стабильности и простоты получения. Предпочтительные кристаллические формы по настоящему изобретению имеют хорошие порошковые свойства, являются более подходящими и удобными для массовой продукции и для решения проблем скорости метаболизма, существенно сниженной токсичности в результате накопления лекарственного средства, улучшенной безопасности и эффективного обеспечения качества и эффективности фармацевтических продуктов.

Предпочтительные кристаллические формы соединения формулы (I) по настоящему изобретению проявляют хорошую химическую и термическую стабильность и, следовательно, являются более предпочтительными для достаточного растворения при получении композиций и их введения, и могут сохранять адекватную биологическую активность. Более того, предпочтительные кристаллические формы соединения по формуле (I) по настоящему изобретению имеют высокую биодоступность и обеспечивают терапевтически эффективную дозировку соединения по формуле (I)

in vivo.

Предпочтительные кристаллические формы соединения по формуле (I) по настоящему изобретению проявляют отсутствие или небольшую деградацию при хранении или транспортировке при температуре окружающей среды, и предпочтительные кристаллические формы соединения по формуле (I) по настоящему изобретению тают или десольватируются при температуре выше 50°C при проведении в дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК (DSC)). Такое свойство делает предпочтительные кристаллические формы по настоящему изобретению более подходящими для стандартных способов получения композиции.

Предпочтительные кристаллические формы соединения по формуле (I) по настоящему изобретению измельчали и затем пропускали через сита 500 мкм и 250 мкм для получения мелкого порошка, порошковый рентгеноструктурный анализ (XRPD)) не показал изменения кристаллических форм. Это показывает, что предпочтительные кристаллические формы по настоящему изобретению имеют хорошую стабильность, их легко получить и они являются более подходящими для получения композиций.

Анализы с использованием метода добавления антирастворителя показали, что предпочтительные кристаллические формы соединения формулы (I) по настоящему изобретению являются более стабильными в водных фармацевтических композициях и, следовательно, предпочтительные кристаллические формы по настоящему изобретению являются более предпочтительными для разработки в качестве препаратов контролируемого высвобождения или препаратов длительного высвобождения.

Предпочтительные кристаллические формы соединения формулы (I) по настоящему изобретению имеют хорошую фотостабильность, обеспечивая надежность кристаллических форм (например, кристаллической формы А) во время хранения и транспортировки, посредством этого обеспечивая безопасность лекарственного средства. Более того, кристаллические формы (например, кристаллическая форма А) не требуют специальной упаковочной обработки для защиты от действия света, таким образом уменьшая

затраты. Кристаллические формы (например, кристаллическая форма А) не деградируют под воздействием света, таким образом улучшая безопасность лекарственного средства и сохраняя эффективность при длительном хранении. Пациент, который принимает кристаллические формы (например, кристаллическую форму А), не будет иметь реакции фоточувствительности при воздействии света.

Предпочтительные кристаллические формы соединения формулы (I) по настоящему изобретению имеют хорошую текучесть и форму частиц, а также достоверно улучшенную липкость, что может существенно снизить время фильтрации, укоротить цикл продукции, и сохранить затраты во время процессов рецептирования.

Другой аспект настоящего изобретения обеспечивает способ получения кристаллических форм по настоящему изобретению, выбираемый из группы, состоящей из способа газо-жидкостной проницаемости, способа медленного испарения при комнатной температуре, способа кристаллизации, индуцированной полимером, способа газoadсорбционной проницаемости, способа медленного охлаждения, способа добавления антирастворителя, способа перемешивания суспензии при комнатной температуре и способа перемешивания суспензии при высокой температуре.

Другой аспект настоящего изобретения обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую одну или более из кристаллических форм по настоящему изобретению и одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

Другой аспект настоящего изобретения обеспечивает применение кристаллических форм по настоящему изобретению в получении лекарственного препарата для профилактики или лечения заболеваний с патологической пролиферацией клеток или вирусного инфекционного заболевания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Кристаллическая форма и способ ее получения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую форму А соединения по формуле (I), и кристаллическая форма А характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики углов дифракции (2θ)

около $10,5 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$ и $17,9 \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения по формуле (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $10,5 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $15,8 \pm 0,2^\circ$, $17,9 \pm 0,2^\circ$, $18,3 \pm 0,2^\circ$ и $21,3 \pm 0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающе характерные пики с углами дифракции (2θ) около $10,5 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $15,8 \pm 0,2^\circ$, $17,9 \pm 0,2^\circ$, $18,3 \pm 0,2^\circ$, $21,3 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, $24,2 \pm 0,2^\circ$ и $26,8 \pm 0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^\circ$) $\pm 0,2^\circ$
5,3
7,8
8,7
10,5
13,5
15,2
15,8
16,4
17,4
17,9
18,3
19,2
19,9
20,3
20,6
21,3
22,3
23,3
23,6

24,2
25,0
25,8
26,4
26,8
27,9
28,6
28,9
30,2

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^{\circ}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Интенсивность%
5,3	29,7
7,8	5,9
8,7	8,3
10,5	100,0
13,5	21,8
15,2	1,9
15,8	12,2
16,4	4,6
17,4	2,4
17,9	27,8
18,3	6,2
19,2	2,7
19,9	1,1
20,3	0,8
20,6	3,1
21,3	18,6
22,3	5,1
23,3	2,9
23,6	3,9
24,2	11,1
25,0	1,4

25,8	2,0
26,4	5,0
26,8	6,1
27,9	4,1
28,6	2,3
28,9	4,9
30,2	1,0

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^{\circ}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность%
5,3	16,8	29,7
7,8	11,3	5,9
8,7	10,2	8,3
10,5	8,4	100,0
13,5	6,6	21,8
15,2	5,8	1,9
15,8	5,6	12,2
16,4	5,4	4,6
17,4	5,1	2,4
17,9	5,0	27,8
18,3	4,9	6,2
19,2	4,6	2,7
19,9	4,5	1,1
20,3	4,4	0,8
20,6	4,3	3,1
21,3	4,2	18,6
22,3	4,0	5,1
23,3	3,8	2,9
23,6	3,8	3,9
24,2	3,7	11,1
25,0	3,6	1,4
25,8	3,5	2,0
26,4	3,4	5,0

26,8	3,3	6,1
27,9	3,2	4,1
28,6	3,1	2,3
28,9	3,1	4,9
30,2	3,0	1,0

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения по формуле (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики с углами дифракции (2θ) по существу такие же, как показано на фиг. 1. В наиболее предпочтительных вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения формулы (I) имеет положения пиков по существу такие же, как показано на фиг. 1.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения формулы (I) имеет график ДСК, включающий характерный пик на около $155,7 \pm 0,2^\circ$ (температура начала разложения).

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения формулы (I) имеет график ДСК, включающий характерный пик при температуре по существу такой же как показано на фиг. 2. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения положение характерного пика в графике ДСК кристаллической формы А соединения по формуле (I) является по существу таким же, как показано на фиг. 2.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения по формуле (I) находится в несольватированной форме. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А соединения по формуле (I) находится в безводной кристаллической форме.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую форму В соединения формулы (I), и кристаллическая форма В характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $7,0 \pm 0,2^\circ$, $14,0 \pm 0,2^\circ$ и $21,1 \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения

кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $6,2\pm0,2^\circ$, $7,0\pm0,2^\circ$, $13,2\pm0,2^\circ$, $14,0\pm0,2^\circ$, $21,1\pm0,2^\circ$ и $26,2\pm0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $6,2\pm0,2^\circ$, $7,0\pm0,2^\circ$, $9,3\pm0,2^\circ$, $13,2\pm0,2^\circ$, $14,0\pm0,2^\circ$, $15,5\pm0,2^\circ$, $18,7\pm0,2^\circ$, $21,1\pm0,2^\circ$ и $26,2\pm0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения по формуле (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^\circ$) $\pm 0,2^\circ$
6,2
7,0
9,3
11,8
12,5
13,2
14,0
14,7
15,5
16,5
17,4
18,7
19,7
21,1
22,9
23,4
23,7
24,3
26,2
26,5
27,5

29,4
33,3
35,2

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения формуле (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий пики со следующими углами дифракции (2θ):

2θ ($^{\circ}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Интенсивность%
6,2	100,0
7,0	15,3
9,3	36,7
11,8	3,5
12,5	10,1
13,2	13,3
14,0	31,2
14,7	2,7
15,5	8,8
16,5	5,6
17,4	6,8
18,7	9,8
19,7	10,4
21,1	52,5
22,9	4,0
23,4	8,5
23,7	5,2
24,3	5,9
26,2	10,0
26,5	12,7
27,5	5,1
29,4	1,0
33,3	1,7
35,2	2,6

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ (°) $\pm$ 0,2°	Межплоскостное расстояние (d- расстояние)	Интенсивность%
6,2	14,1	100,0
7,0	12,6	15,3
9,3	9,5	36,7
11,8	7,5	3,5
12,5	7,1	10,1
13,2	6,7	13,3
14,0	6,3	31,2
14,7	6,0	2,7
15,5	5,7	8,8
16,5	5,4	5,6
17,4	5,1	6,8
18,7	4,7	9,8
19,7	4,5	10,4
21,1	4,2	52,5
22,9	3,9	4,0
23,4	3,8	8,5
23,7	3,8	5,2
24,3	3,7	5,9
26,2	3,4	10,0
26,5	3,4	12,7
27,5	3,2	5,1
29,4	3,0	1,0
33,3	2,7	1,7
35,2	2,6	2,6

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при углах дифракции (2θ) по существу такие же, как показано на фиг. 3. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 3.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения формулы (I) имеет график

ДСК, включающий характерный пик при около $125,3 \pm 0,2^\circ$ (температура начала разложения).

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения формулы (I) имеет график ДСК, включающий характерный пик при температуре по существу такой же, как показано на фиг. 4. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения положение характерных пиков в графике ДСК кристаллической формы В соединения по формуле (I) является по существу таким же, как показано на фиг. 4.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения формулы (I) находится в несольватированной форме. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма В соединения формулы (I) находится в безводной кристаллической форме.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую форму С соединения формулы (I), и кристаллическая форма С характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $8,6 \pm 0,2^\circ$, $17,2 \pm 0,2^\circ$ и $21,0 \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,1 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $17,2 \pm 0,2^\circ$, $18,0 \pm 0,2^\circ$ и $21,0 \pm 0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,1 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $17,2 \pm 0,2^\circ$, $18,0 \pm 0,2^\circ$, $18,6 \pm 0,2^\circ$, $21,0 \pm 0,2^\circ$, $24,9 \pm 0,2^\circ$ и $26,0 \pm 0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ):

$2\theta \text{ (}^\circ\text{)} \pm 0,2^\circ$

4,7
8,6
10,1
13,3
14,1
14,4
16,1
16,6
17,2
18,0
18,6
19,7
21,0
24,9
26,0
26,8
29,3

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^{\circ}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Интенсивность%
4,7	0,8
8,6	100,0
10,1	5,2
13,3	2,0
14,1	3,3
14,4	5,2
16,1	2,8
16,6	2,6
17,2	12,4
18,0	6,0
18,6	4,2
19,7	1,7
21,0	17,1

24,9	3,9
26,0	4,4
26,8	1,8
29,3	2,6

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^\circ$) $\pm$ 0,2 $^\circ$	Межплоскостное расстояние (d- расстояние)	Интенсивность%
4,7	18,7	0,8
8,6	10,3	100,0
10,1	8,8	5,2
13,3	6,7	2,0
14,1	6,3	3,3
14,4	6,2	5,2
16,1	5,5	2,8
16,6	5,3	2,6
17,2	5,2	12,4
18,0	4,9	6,0
18,6	4,8	4,2
19,7	4,5	1,7
21,0	4,2	17,1
24,9	3,6	3,9
26,0	3,4	4,4
26,8	3,3	1,8
29,3	3,0	2,6

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при углах дифракции (2θ) по существу такие же, как показано на фиг. 5. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма С соединения формулы (I) имеет положения пиков ПРСА по существу такие же, как показано на фиг. 5.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение

обеспечивает кристаллическую форму D соединения формулы (I), и кристаллическая форма D характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий характерные пики при углах дифракции (2θ) около $10,2\pm0,2^\circ$, $18,8\pm0,2^\circ$ и $20,4\pm0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $10,2\pm0,2^\circ$, $15,4\pm0,2^\circ$, $16,9\pm0,2^\circ$, $18,2\pm0,2^\circ$, $18,8\pm0,2^\circ$ и $20,4\pm0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $10,2\pm0,2^\circ$, $14,3\pm0,2^\circ$, $15,4\pm0,2^\circ$, $16,9\pm0,2^\circ$, $18,2\pm0,2^\circ$, $18,8\pm0,2^\circ$, $20,4\pm0,2^\circ$, $25,0\pm0,2^\circ$ и $28,6\pm0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения формуле (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^\circ$) $\pm 0,2^\circ$
8,3
10,2
13,4
14,3
15,4
16,9
17,6
18,2
18,8
19,2
20,4
23,0
25,0
25,8
27,2
28,6

31,2

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^{\circ}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Интенсивность %
8,3	5,1
10,2	100,0
13,4	4,2
14,3	3,4
15,4	8,9
16,9	7,2
17,6	5,6
18,2	10,4
18,8	20,9
19,2	4,3
20,4	12,8
23,0	3,0
25,0	1,8
25,8	1,9
27,2	1,4
28,6	6,1
31,2	0,6

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^{\circ}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность %
8,3	10,7	5,1
10,2	8,7	100,0
13,4	6,6	4,2
14,3	6,2	3,4
15,4	5,8	8,9
16,9	5,3	7,2

17,6	5,0	5,6
18,2	4,9	10,4
18,8	4,7	20,9
19,2	4,6	4,3
20,4	4,5	12,8
23,0	3,9	3,0
25,0	3,6	1,8
25,8	3,4	1,9
27,2	3,3	1,4
28,6	3,1	6,1
31,2	2,9	0,6

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики с углами дифракции (2θ) по существу такими же, как показано на фиг. 6. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой по существу такой же, как показано на фиг. 6.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения формулы (I) по настоящему изобретению имеет график ДСК, включающий характерный пик при около $144,2 \pm 0,2^\circ$ (температура начала разложения).

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения формулы (I) имеет график ДСК, включающий характерный пик при температуре по существу такой же, как показано на фиг. 7. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения положение характерных пиков в графике ДСК кристаллической формы D соединения формулы (I) является по существу таким же, как показано на фиг. 7.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения по формуле (I) по настоящему изобретению находится в несольватированной форме. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма D соединения по формуле (I) по настоящему

изобретению находится в безводной кристаллической форме.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую форму Е соединения формулы (I), и кристаллическая форма Е характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $4,0 \pm 0,2^\circ$, $6,8 \pm 0,2^\circ$ и $8,0 \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $4,0 \pm 0,2^\circ$, $6,8 \pm 0,2^\circ$, $8,0 \pm 0,2^\circ$, $11,6 \pm 0,2^\circ$, $18,6 \pm 0,2^\circ$ и $19,8 \pm 0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения по формуле (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $4,0 \pm 0,2^\circ$, $6,8 \pm 0,2^\circ$, $8,0 \pm 0,2^\circ$, $11,6 \pm 0,2^\circ$, $18,6 \pm 0,2^\circ$, $19,8 \pm 0,2^\circ$, $23,8 \pm 0,2^\circ$, $29,6 \pm 0,2^\circ$ и $33,9 \pm 0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^\circ$) $\pm 0,2^\circ$
4,0
6,8
8,0
11,6
18,6
19,8
23,8
29,6
33,9

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ (°) $\pm 0,2^\circ$	Интенсивность%
4,0	100,0
6,8	83,9
8,0	84,9
11,6	27,8
18,6	26,8
19,8	31,3
23,8	16,2
29,6	0,5
33,9	1,1

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ (°) $\pm 0,2^\circ$	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность%
4,0	21,9	100,0
6,8	13,0	83,9
8,0	11,0	84,9
11,6	7,7	27,8
18,6	4,8	26,8
19,8	4,5	31,3
23,8	3,7	16,2
29,6	3,0	0,5
33,9	2,7	1,1

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при углах дифракции (2θ) по существу такие же, как показано на фиг. 8. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения формулы (I) имеет положения пиков ПРСА по существу такие же, как показано на фиг. 8.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения по формуле (I) по настоящему изобретению имеет график ДСК, включающий характерные пики при

около $96,6 \pm 0,2^\circ$ (температура начала разложения).

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения формулы (I) имеет график ДСК, включающий характерный пик при температуре по существу такой же, как показано на фиг. 9. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения положение характерного пика в графике ДСК кристаллической формы Е соединения по формуле (I) является по существу таким же, как показано на фиг. 9.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма Е соединения по формуле (I) по настоящей заявке является сольватом, образованным соединением по формуле (I) с тетрагидрофураном.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую форму F соединения формулы (I), и кристаллическая форма F характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $6,7 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$ и $20,4 \pm 0,2^\circ$.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $5,8 \pm 0,2^\circ$, $6,7 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $17,8 \pm 0,2^\circ$ и $20,4 \pm 0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) около $5,8 \pm 0,2^\circ$, $6,7 \pm 0,2^\circ$, $9,4 \pm 0,2^\circ$, $11,7 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $17,8 \pm 0,2^\circ$, $20,4 \pm 0,2^\circ$ и $27,3 \pm 0,2^\circ$.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ):

2θ ($^\circ$) $\pm 0,2^\circ$
3,1
5,8

6,7
9,4
10,5
11,7
13,5
14,2
14,9
15,6
17,1
17,8
19,3
20,4
20,5
24,0
24,5
25,4
26,5
27,3
29,1
30,9
32,7
34,3
36,2
37,1

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^{\circ}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Интенсивность %
3,1	23,9
5,8	23,0
6,7	61,8
9,4	7,9
10,5	8,0
11,7	6,6

13,5	94,9
14,2	10,1
14,9	1,8
15,6	2,3
17,1	9,1
17,8	9,3
19,3	4,9
20,4	100,0
20,5	92,4
24,0	10,3
24,5	5,5
25,4	6,6
26,5	3,9
27,3	4,4
29,1	1,2
30,9	0,6
32,7	0,7
34,3	1,7
36,2	1,0
37,1	2,4

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ):

2θ ($^{\circ}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность%
3,1	28,3	23,9
5,8	15,2	23,0
6,7	13,2	61,8
9,4	9,4	7,9
10,5	8,5	8,0
11,7	7,6	6,6
13,5	6,6	94,9
14,2	6,2	10,1
14,9	6,0	1,8

15,6	5,7	2,3
17,1	5,2	9,1
17,8	5,0	9,3
19,3	4,6	4,9
20,4	4,4	100,0
20,5	4,3	92,4
24,0	3,7	10,3
24,5	3,6	5,5
25,4	3,5	6,6
26,5	3,4	3,9
27,3	3,3	4,4
29,1	3,1	1,2
30,9	2,9	0,6
32,7	2,7	0,7
34,3	2,6	1,7
36,2	2,5	1,0
37,1	2,4	2,4

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения формулы (I) характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей пики при углах дифракции (2θ) по существу такие же, как показано на фиг. 10. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения по формуле (I) имеет положение пика pPCA по существу такое же, как показано на фиг. 10.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения по формуле (I) по настоящему изобретению имеет график ДСК, включающий характерный пик при около $121,9 \pm 0,2^\circ$ (температура начала разложения).

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения по формуле (I) имеет график ДСК, включающий характерный пик при температуре по существу такой же, как показано на фиг. 11. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения положение характерного пика в графике ДСК кристаллической формы F соединения по формуле (I) является по существу таким же как показано на фиг. 11.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма F соединения по формуле (I) по настоящему изобретению является сольватом, образованным соединением по формуле (I) с тетрагидрофураном.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ получения любой из кристаллических форм A-F, как упомянуто выше, и способ включает, без ограничения, способ газожидкостной проницаемости, способ медленного испарения при комнатной температуре, способ кристаллизации, индуцированной высокомолекулярным полимером, способ газoadсорбционной проницаемости, способ медленного охлаждения, способ добавления антирастворителя, способ перемешивания суспензии при комнатной температуре и способ перемешивания суспензии при высокой температуре, и др.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму получают посредством способа газожидкостной проницаемости, включающего растворение соединения по формуле (I) в растворяющем растворителе в первом сосуде для получения прозрачного раствора (раствор можно фильтровать, если необходимо, для получения прозрачного раствора), добавление антирастворителя во второй сосуд, помещение первого открытого сосуда во второй сосуд, герметизацию второго сосуда и позволение ему стоять и фильтрацию осажденного твердого вещества для получения кристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения хороший растворитель включает, без ограничения, органические растворители, такие как спирты, кетоны, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины и ароматические углеводороды), простые эфиры (включая цепочечные эфиры и циклические эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны) и органические кислоты, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, и др., специфически такие как ацетон, уксусная кислота, метанол, этанол, тетрагидрофуран или хлороформ или смешанный растворитель, образованный двумя или более из вышеуказанных растворителей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения

антирастворитель включает, без ограничения, органические растворители, такие как кетоны, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины и ароматические углеводороды), простые эфиры (включая цепочечные эфиры и циклические эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны)), сложные эфиры и нитрилы, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, такие как дихлорметан, хлороформ, метил трет-бутиловый эфир, толуол, н-гексан, ацетонитрил, 2-метилтетрагидрофуран, этилацетат, бутанон или подобные, или смешанный растворитель, образованный двумя или более из вышеуказанных растворителей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соотношение масса/объем (мг/мл) соединения по формуле (I) к растворяющему растворителю составляет около (10-50):1. В некоторых вариантах осуществления изобретения объемное соотношение хорошего растворителя к антирастворителю составляет 1:(2-10). В некоторых вариантах осуществления изобретения, герметизация и отстаивание второго сосуда может проводиться при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, способ получения кристаллической формы по настоящему изобретению и результаты проиллюстрированы далее:

Растворяющий растворитель	Антирастворитель	Твердая кристаллическая форма
Этанол	2-метилтетрагидрофуран	Кристаллическая форма В
Хлороформ	бутанон	Кристаллическая форма В

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму получают посредством способа медленного испарения при комнатной температуре, включающего растворение соединения по формуле (I) в растворителе в сосуде для получения прозрачного раствора (раствор может быть отфильтрован, если необходимо для получения прозрачного раствора), герметизацию (например, парафильмом) сосуда, оставляя небольшое отверстие или щель, позволяя прозрачному сосуду стоять и выпаривание растворителя, для получения кристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель включает, без ограничения, органические

растворители, такие как спирты, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины и ароматические углеводороды), простые эфиры (включая цепочечные эфиры и циклические эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофуран) и диоксаны)), кетоны, нитрилы или сложные эфиры, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, специфически такие как метанол, этанол, изопропанол, трихлорметан (хлороформ), тетрагидрофуран, ацетон, метил трет-бутиловый эфир, этилацетат или ацетонитрил, или смешанный растворитель, полученный из двух или более вышеуказанных растворителей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соотношение масса/объем (мг/мл) соединения по формуле (I) к растворителю составляет (5-20):1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, отстаивание можно осуществлять при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы по настоящему изобретению проиллюстрирован как указано далее

Растворитель	Твердая кристаллическая форма
этанол	кристаллическая форма В
хлороформ	кристаллическая форма D
изопропанол:ацетонитрил (1:5)	кристаллическая форма А

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму получают способом кристаллизации, индуцированной высокомолекулярным полимером, включающим получение прозрачного раствора соединения по формуле (I) в растворителе в сосуде (раствор можно фильтровать, если необходимо для получения прозрачного раствора), добавление высокомолекулярного полимера, герметизации сосуда, оставляя небольшое отверстие или щель в пробке, позволяя прозрачному раствору стоять и испарять растворитель, для получения кристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель включает, без ограничения, органические растворители, такие как спирты, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины и ароматические

углеводороды), простые эфиры (включая цепочечные эфиры и циклические эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны)), кетоны, нитрилы или сложные эфиры, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, особенно такие как метанол, этанол, изопропанол, трихлорметан (хлороформ), тетрагидрофуран, ацетон, метил трет-бутиловый эфир, этилацетат, ацетонитрил, или смешанный раствор, образованный двумя или более из вышеуказанных растворителей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, высокомолекулярным полимером может быть смесь или множество высокомолекулярных полимеров (смешанных высокомолекулярных полимеров), которые могут быть смешаны в любом соотношении, с условием, что они могут быть использованы для получения кристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, смешанным высокомолекулярным полимером является, например, смешанный высокомолекулярный полимер А: смесь поливинилпирролидона, поливинилового спирта, поливинилхлорида, поливинилацетата, гидроксипропилметицеллюлозы, и метилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения смешанным высокомолекулярным полимером является, например, смешанный высокомолекулярный полимер В: смесь поликапролактона, полиэтиленгликоля, полиметилметакрилата, альгината натрия и гидроксиэтилцеллюлозы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения отстаивание проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления изобретения смешанным высокомолекулярным полимером является смесь каждого из компонентов в равных количествах. В некоторых вариантах осуществления изобретения, массовое соотношение соединения по формуле (I) к смешанному высокомолекулярному полимеру составляет (5-10):1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, массовое/объемное соотношение (мг/мл) соединения по формуле (I) к растворителю составляет (5-20):1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы по настоящему изобретению и результаты проиллюстрированы далее:

Растворитель	Высокомолекулярный полимер	Твердая кристаллическая форма
ацетон	Смешанный высокомолекулярный полимер А	кристаллическая форма В
ацетонитрил/тетрагидрофуран, 1:5	Смешанный высокомолекулярный полимер В	кристаллическая форма Г

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическую форму получают посредством способа газoadсорбционной проницаемости, включающего помещение первого сосуда, содержащего соединение по формуле (I), во второй сосуд, содержащий растворитель, где соединение по формуле (I) в твердой форме не находится в прямом контакте с растворителем, герметизацию второго сосуда и получение кристаллической формы при стоянии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, растворитель включает, без ограничения, неорганические растворители (например, воду) и органические растворители, такие как кетоны, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины и ароматические углеводороды), простые эфиры, (включая цепочечные эфиры и циклические эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны)), нитрилы и сложные эфиры, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, такие как дихлорметан, ацетонитрил, тетрагидрофуран, ацетон, этилацетат, метил трет-бутиловый эфир, толуол или хлороформ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения массово/объемное соотношение (мг/мл) соединения по формуле (I) к растворителю составляет около (1-10):1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы по настоящему изобретению и результаты проиллюстрированы далее:

Растворитель	Твердая кристаллическая форма
ацетонитрил	кристаллическая форма А
тетрагидрофуран	кристаллическая форма Г
этилацетат	кристаллическая форма А

толуол	кристаллическая форма А
хлороформ	кристаллическая форма F

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическую форму получают посредством способа медленного охлаждения, включающего добавление соединения по формуле (I) к растворителю, нагреванием, и перемешиванием для растворения соединения, позволяя полученному прозрачному раствору (раствор может быть отфильтрован, если необходимо, для получения прозрачного раствора) стоять и медленно охлаждаться для получения кристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель включает, без ограничения, неорганические растворители (например, воду) и органические растворители, такие как спирты, кетоны, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины, и ароматические углеводороды), простые эфиры (включая цепочечные простые эфиры и циклические простые эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны)), нитрилы и сложные эфиры имеющие от 1 до 10 атомов углерода, особенно такие как изопропанол, ацетон, хлороформ, ацетонитрил, тетрагидрофуран, метанол, н-гексан или этилацетат, или смешанный растворитель, образованный двумя или более растворителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, медленное охлаждение относится к, например, скорости снижения температуры, например, 0,1-0,5°C/минуту, например, 0,1-0,3°C/минуту, и предпочтительно 0,1°C/минуту. В некоторых вариантах осуществления изобретения, температура нагревания составляет, например, 30-80°C, например, 50°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения температура в конце охлаждения представляет собой комнатную температуру или 0-10°C, например, 5°C.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, массовое/объемное соотношение (мг/мл) соединения по формуле (I) к растворителю составляет (10-50):1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы по настоящему изобретению и результаты

проиллюстрированы далее:

Растворитель	Твердая кристаллическая форма
изопропанол	кристаллическая форма В
тетрагидрофуран	кристаллическая форма F

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму получают способом добавления антирастворителя, включающим, без ограничения, растворение соединения по формуле (I) в хорошем растворителе для получения прозрачного раствора (раствор может быть отфильтрован, если необходимо, для получения прозрачного раствора), затем добавление к нему антирастворителя и перемешивание (перемешивание можно проводить при комнатной температуре или при нагревании (например, нагревание до 30–60°C, предпочтительно 50°C)) для возможности осаждения кристаллической формы или оставления раствора стоять (например, при комнатной температуре) (предпочтительно, медленно испаряя растворители в то же время) для возможности осаждения кристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения хороший растворитель включает, без ограничения, органические растворители, такие как спирты, кетоны, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины, и ароматические углеводороды), простые эфиры (включая цепочечные простые эфиры и циклические простые эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны)), сульфоны, амиды и органические кислоты, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, такие как метанол, этанол, ацетон, тетрагидрофуран, уксусная кислота, хлороформ, диметилсульфоксид или диметилацетамид. В некоторых вариантах осуществления изобретения антирастворитель включает, без ограничения, неорганические растворители (например, вода) и органические растворители (например, кетоны, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины и ароматические углеводороды), простые эфиры (включая цепочечные простые эфиры и циклические простые эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны)), сложные эфиры и нитрилы, имеющие от 1 до 10 атомов углерода), такие как n-

гексан, н-гептан, циклопентилметилловый эфир, ацетонитрил, метилизобутилкетон, 2-метилтетрагидрофуран, диоксан, изопропилацетат, дихлорметан, толуол, ацетонитрил, бутанон, метил трет-бутиловый эфир, этилизопропионат, диметилкарбонат и этилацетат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, объемное соотношение хорошего растворителя к антирастворителю составляет $(0,2-1):(1-20)$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, массовое/объемное соотношение (мг/мл) соединения по формуле (I) к хорошему растворителю составляет $(10-80):1$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы по настоящему изобретению и результаты проиллюстрированы далее:

Растворяющий растворитель	Антирастворитель	Твердая кристаллическая форма
метанол	толуол	кристаллическая форма D
	этилацетат	кристаллическая форма B
	Циклопентилметилловый эфир	кристаллическая форма C
этанол	н-гексан	кристаллическая форма A
ацетон	толуол	кристаллическая форма D

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическую форму получают способом перемешивания суспензии при комнатной температуре, включающим, без ограничения, добавление соединения по формуле (I) к растворителю для получения суспензии, перемешивание суспензии с последующим выделением для получения кристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, растворитель включает, без ограничения, неорганические растворители (например, вода) и органические растворители (например, спирты, кетоны, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины, и ароматические углеводороды), простые эфиры (включая цепочечные простые эфиры и циклические простые эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны)), сложные эфиры, нитрилы и органические кислоты, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, такие

как н-пропанол, изопропанол, ацетон, метилизобутилкетон, изопропилацетат, ацетонитрил, н-гексан, н-гептан, дихлорметан, метил трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилкарбонат, этилацетат, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, уксусная кислота, толуол, хлороформ, циклопентилметилловый эфир), или смешанный растворитель из двух или более, выбираемых из вышеуказанных растворителей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, соотношение масса/объем (мг/мл) соединения по формуле (I) к растворителю составляет (20-250):1, предпочтительно (20-200):1, более предпочтительно (20-150):1, и наиболее предпочтительно (20-100):1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы по настоящему изобретению и результаты проиллюстрированы далее:

Растворитель	Твердая кристаллическая форма
изопропанол	кристаллическая форма В
ацетон	кристаллическая форма А
метил трет-бутиловый эфир	кристаллическая форма А
изопропанол/н-гексан, 1:1	кристаллическая форма В
тетрагидрофуран/ацетонитрил, 1:1	кристаллическая форма А

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кристаллическую форму получают способом перемешивания суспензии при высокой температуре, включающим, без ограничения, добавление соединения по формуле (I) к растворителю для получения суспензии, перемешивание суспензии при нагревании (например, нагревании до 30-100°C, и предпочтительно 50°C или 80°C), с последующим выделением для получения кристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, растворитель включает, без ограничения, неорганические растворители (например, вода) и органические растворители (например, спирты, кетоны, углеводороды (включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины, и ароматические углеводороды), простые эфиры (включая цепочечные простые эфиры и циклические простые эфиры (такие как фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны)), сложные эфиры, нитрилы и азот-

содержащие гетероциклы, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, такие как ацетон, метилизобутилкетон, изопропилацетат, диметилкарбонат, дихлорметан, ацетонитрил, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, хлороформ, н-гексан, диоксан, N-метилпирролидон, циклопентилметилэфир, толуол и анизол).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соотношение масса/объем (мг/мл) соединения по формуле (I) к растворителю составляет (15-100):1, и предпочтительно (20-100):1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, температура нагревания составляет 50-80°C. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения кристаллической формы по настоящему изобретению и результаты проиллюстрированы далее:

Растворитель	Температура	Твердая кристаллическая форма
изопропилацетат	50°C	кристаллическая форма А
дихлорметан		кристаллическая форма В
2-метилтетрагидрофуран		кристаллическая форма D
вода	80°C	кристаллическая форма А
анизол		кристаллическая форма D

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если не определено иначе в контексте, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, как обычно понимает специалист в области техники. Ссылки на методики, используемые в настоящем описании, относятся к методикам, которые обычно понимают в области техники, включая варианты таких методик или замены эквивалентными методиками, которые очевидны специалисту в области техники. Тогда как считают, что большинство следующих терминов легко понимает специалист в области техники, следующие определения тем не менее представлены для лучшей иллюстрации настоящего изобретения.

Термины "содержит", "включает", "включать", "имеет", или "относится к", а также другие вариации, используемые в настоящем описании, являются включительными или открытыми и не исключают дополнительные, неописанные элементы или стадии способа.

Слово "около", как используется в настоящем описании, относится к, как понимает специалист в области техники, диапазону в рамках приемлемой стандартной ошибки значения, например, $\pm 0,05$, $\pm 0,1$, $\pm 0,2$, $\pm 0,3$, ± 1 , ± 2 или ± 3 , и др.

Термин "твердая форма", как используется в настоящем описании, включает все твердые формы соединений по формуле (I), такие как кристаллическая форма или аморфная форма.

Термин "аморфный", как используется в настоящем описании, относится к любому твердому веществу, которое не имеет порядка в трех измерениях. В некоторых обстоятельствах аморфные твердые вещества могут быть характеризованы известными методиками, включая ПРСА кристаллографию, ядерный магнитный резонанс твердого состояния (тсЯМР (ssNMR)) спектроскопию, ДСК, или некоторые комбинации таких методик. Как проиллюстрировано ниже, аморфные твердые вещества имеют диффузные графики ПРСА, обычно включающие один или два широких пика (т.е. пики, имеющие ширину основания около $5^\circ 2\theta$ или более).

Термин "кристаллическая форма" или "кристалл", как используется в настоящем описании, относится к любому твердому веществу, демонстрирующему трехмерный порядок, которое в противоположность аморфному твердому веществу, дает график ПРСА с точно определенными пиками.

Термин "порошковая рентгеновская дифрактограмма (график ПРСА)", как используется в настоящем описании, относится к экспериментально наблюдаемой дифрактограмме или параметрам, полученным из нее. Графики ПРСА обычно характеризуются положениями пиков (абсцисса) и интенсивностью пиков (ордината). График ПРСА в настоящем изобретении предпочтительно получают на рентгеновском порошковом дифрактометре PANalytical Empyrean и X'Pert3, и пропускающий тип предпочтительно получают на рентгеновском порошковом дифрактометре PANalytical Empyrean.

Термин " 2θ ", как используется в настоящем описании, относится к положению пиков в градусах на основании экспериментальных установок эксперимента рентгеновской дифракции и представляет собой обычные единицы абсцисс в дифрактограммах.

Экспериментальная стадия требует, что, если отражение преломляется, когда входящий луч образует угол тета (θ) с определенной плоскостью решетки, отраженный луч записывают при угле 2θ . Необходимо понимать, что ссылки в настоящем описании на специфические значения 2θ для специфической твердой формы обозначают значения 2θ (в градусах), которые измеряют с использованием экспериментальных условий рентгеновской дифракции, как описано в настоящем описании. Например, как описано в настоящем описании, Cu-K α (K α 1 (A): 1,540598 и K α 2 (?): 1.544426 A) использовали как источник излучения.

Термин "график дифференцирующей сканирующей калориметрии (ДСК)" как используется в настоящем описании, относится к кривой, записанной на дифференцирующем сканирующем калориметре. График ДСК в настоящей заявке предпочтительно получают на дифференцирующем сканирующем калориметре TAQ 200/2000.

Как используется в настоящем описании, термин "по существу такой же" в отношении положений пиков рентгеновской дифракции обозначает, что принимают во внимание типичное положение пиков и вариабельность интенсивности. Например, специалист в области техники понимает, что положения пиков (2θ) будут демонстрировать некоторую вариабельность, обычно такую как от 0,1 до 0,2 градуса, как на приборе, используемом для измерения дифракции. Кроме того, специалист в области техники понимает, что относительная интенсивность пика будет демонстрировать вариабельность между приборами, а также вариабельность из-за степени кристаллизации, предпочтительной ориентации, поверхности полученного образца и других факторов, известных специалисту в области техники, и должны приниматься только как количественные меры. Сходным образом, как используется в настоящем описании "по существу такой же" со ссылкой на график ДСК также включает вариабельности, ассоциированные с такими аналитическими методиками, которые известны специалисту в области техники. Например, график дифференцирующей сканирующей калориметрии будет обычно иметь вариабельность до $\pm 0,2^\circ\text{C}$ для четко определенных пиков

и даже больше для широких линий (например, до $\pm 1^\circ$).

Спектр жидкостного ядерного магнитного резонанса в настоящей заявке является предпочтительно получаемым на спектрометре ядерного магнитного резонанса Bruker 400M, с DMSO-d₆ в качестве растворителя, если не указано иначе.

Данные поляризационной микроскопии в настоящей заявке предпочтительно получают на прямом микроскопе Axio Lab. A1 при комнатной температуре.

Термин "углеводороды", как используется в настоящем описании, предпочтительно обозначает углеводороды, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, включая алканы, галогенированные алканы, алкены, алкины, и ароматические углеводороды, специфически включая, без ограничения, дихлорметан, трихлорметан (хлороформ), н-гексан, н-гептан и толуол.

Термин "спирты", как используется в настоящем описании, предпочтительно обозначает спирты, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, включая, без ограничения, метанол, этанол, 1-пропанол (н-пропанол), 2-пропанол (изопропанол), 1-бутанол, 2-бутанол и трет-бутанол.

Термин "простые эфиры", как используется в настоящем описании предпочтительно обозначает простые эфиры, имеющие от 2 до 6 атомов углерода, включая цепочечные простые эфиры и циклические простые эфиры (e.g., фураны (включая тетрагидрофураны) и диоксаны), особенно включая, без ограничения, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диоксан, циклопентил метиловый эфир, анизол и диметоксиэтан.

Термин "нитрилы", как используется в настоящем описании, предпочтительно обозначает нитрилы, имеющие от 2 до 6 атомов углерода, включая, без ограничения, ацетонитрил и пропионитрил.

Термин "кетонный растворитель", как используется в настоящем описании, предпочтительно обозначает кетоны, имеющие от 2 до 6 атомов углерода, включая, без ограничения, ацетон, бутанон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, и диэтилкетон.

Термин "сложные эфиры", как используется в настоящем

описании, предпочтительно обозначает сложные эфиры, имеющие от 3 до 10 атомов углерода, включая, без ограничения, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, этилизопропионат, диметилкарбонат и бутилацетат.

Термин "органические кислоты, как используется в настоящем описании, предпочтительно обозначает органические кислоты, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, включая, без ограничения, муравьиную кислоту и уксусную кислоту.

Термин "сульфоны", как используется в настоящем описании, предпочтительно обозначает сульфоны или сульфоксиды, имеющие от 2 до 10 атомов углерода, включая, без ограничения, диметилсульфоксид.

Термин "амиды", как используется в настоящем описании, предпочтительно обозначает амиды, имеющие от 1 до 10 атомов углерода, включая, без ограничения диметилформамид или диметилацетамид.

Термин "азот-содержащие гетероциклы", как используется в настоящем описании, предпочтительно обозначают азот-содержащие гетероциклы, имеющие от 3 до 10 атомов углерода и по меньшей мере один атом азота, включая, без ограничения, N-метилпирролидон.

Числовые диапазоны (например, "1-10") и их поддиапазоны (например, "2-10", "2-6", "3-10"), и др., как используется в настоящем описании, охватывают любую точку в числовом диапазоне (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10).

Полученная его солевая или кристаллическая форма могут быть восстановлены способами, включая отстаивание, центрифугирование, выпаривание, гравитационное фильтрование, фильтрование с отсасыванием, или любую другую методику для восстановления твердого вещества под давлением или при пониженном давлении. Восстановленное твердое вещество может быть необязательно высушено. "Сушку" в настоящем изобретении проводят при пониженном давлении (предпочтительно в вакууме) до снижения остаточного растворителя в пределах, данных в руководствах International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

("ICH"). Остаточное содержание растворителя зависит от типа растворителя, но не превосходит выше 5000 ч/млн, или предпочтительно около 4000 ч/млн, или более предпочтительно около 3000 об/мин. Сушку можно проводить в полочной сушилке, вакуумной печи, сушильном шкафу, конусообразной вакуумной сушке, ротационной вакуумной сушке, сушилке в псевдоожиженном слое, вращательной круговой сушилке, или подобных. Сушку можно проводить при температуре менее чем около 100°C, менее чем около 80°C, менее чем около 60°C, менее чем около 50°C, менее чем около 30°C, или любых других подходящих температурах, при атмосферном давлении или при пониженном давлении (предпочтительно в вакууме) в течение любого желаемого периода (например, около 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 24 часов или в течение ночи) до достижения желаемого результата, пока соль не теряет в качестве. Сушку можно проводить любое желаемое количество раз до достижения продукта желаемого качества. Высушенный продукт может необязательно быть подвергнут процедуре уменьшения размера для получения желаемых размеров частиц. Измельчение или микронизация могут быть проведены до сушки или после завершения сушки продукта. Методики которые могут быть использованы для уменьшения размера частиц включают, без ограничения, шаровую, роллерную и молотковую мельницу и размол на струйной мельнице.

Термин "безводная кристаллическая форма", как используется в настоящем описании, предпочтительно обозначает кристаллическую форму, где молекулы воды не содержатся в качестве структурного элемента.

Фармацевтическая композиция и ее применение

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую любую одну или более кристаллических форм А, В, С, D, Е или F соединения по формуле (I) по настоящему изобретению и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение кристаллической формы А, В, С, D, Е или F соединения по формуле (I) по настоящему изобретению в

получении лекарственного препарата для профилактики или лечения заболевания с патологической пролиферацией клеток или вирусного инфекционного заболевания.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую форму А, В, С, D, Е или F соединения по формуле (I) по настоящему изобретению для применения в профилактике или лечении заболевания с патологической пролиферацией клеток или вирусного инфекционного заболевания.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ профилактики или лечения заболевания с патологической пролиферацией клеток или вирусного инфекционного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, предпочтительно млекопитающему профилактически или терапевтически эффективного количества любой одной или более кристаллических форм А, В, С, D, Е или F соединения по формуле (I) по настоящему изобретению.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения заболевания с патологической пролиферацией клеток включают опухоли и/или раки и связанные состояния в пищеводе, желудке, кишечнике, прямой кишке, полости рта, глотке, гортани, легком, толстой кишке, молочной железе, матке, эндометрии, яичнике, предстательной железе, яичках, мочевом пузыре, почке, печени, поджелудочной железе, костях, соединительной ткани, коже, глазу, головном мозге и центральной нервной системе, а также рак щитовидной железы, лейкоз, болезнь Ходжкина, лимфома и миелома.

Как используется в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемый носитель" в настоящем изобретении относится к разбавителю, вспомогательному материалу, вспомогательному веществу или носителю, с которым вводят лекарственное средство, и в рамках озвученного медицинского суждения является подходящим для контакта с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергического ответа, или других проблем или осложнений, в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Фармацевтически приемлемый носитель, который может быть использован в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включает, без ограничения стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая таковые нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и подобные. Вода является примерным носителем, когда фармацевтическую композицию вводят внутривенно. Физиологические солевые растворы, а также водные растворы декстрозы и глицерина также могут быть использованы в качестве жидких носителей, особенно для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические вспомогательные вещества включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, мальтозу, мел, силикагель, стеарат натрия, глицерилмоностеарат, тальк, хлорид натрия, высушенное снятое молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и подобные. Композиция, если желательно, также может содержать минимальные количества увлажняющих или эмульгирующих агентов, или pH буферов. Пероральные композиции могут включать стандартные носители, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, карбонат магния, и др. фармацевтического качества. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в, например, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990).

Композиция по настоящему изобретению может действовать системно и/или местно. Так ее можно вводить посредством подходящего пути, такого как посредством инъекции, внутривенного, интраартериального, подкожного, интраперитонеального, внутримышечного или трансдермального введения, или вводиться посредством перорального, буккального, нахального, чресслизистого, местного, в качестве глазной композиции или посредством ингаляции.

Для указанных путей введения композицию по настоящему изобретению можно вводить в подходящей лекарственной форме.

Лекарственная форма может быть твердой, полутвердой, жидкой или газообразной композицией, специфически включая, без

ограничения, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, пастилки, твердые конфеты, порошки, спреи, кремы, бальзамы, суппозитории, гели, пасты, лосьоны, мази, водные суспензии, инъекционные растворы, суспензии, эликсиры и сиропы.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена любым способом, хорошо известным в области техники, например, посредством смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, процессов лиофилизации или подобного.

Как используется в настоящем описании термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству вводимого соединения, которое в некоторой степени будет облегчать один или более симптомов расстройства, которое лечат.

Схемы введения можно регулировать для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, может быть введен одиночный болюс, отдельные разделенные дозы могут быть введены с течением времени, или доза может быть пропорционально снижена или увеличена, в соответствии с потребностями терапевтической ситуации. Необходимо отметить, что дозы могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое облегчают, и могут включать одну или множество доз. Необходимо дополнительно понимать, что для любого определенного субъекта специфические схемы введения необходимо регулировать с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным мнением человека, вводящего или наблюдающего за введением композиции.

Вводимое количество соединения по настоящему изобретению будет зависеть от пациента, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, расположения соединения и решения назначающего врача. Обычно эффективная дозировка находится в диапазоне от около 0,0001 до около 50 мг на кг массы тела в сутки, например, от около 0,01 до около 10 мг/кг/сутки, в одной или разделенных дозах. Для человека массой 70 кг это будет количество от около 0,007 мг до около 3500 мг/сутки, например, от около 0,7 мг до около 700 мг/сутки. В некоторых

обстоятельствах уровень дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона может быть более чем адекватен, тогда как в других случаях, еще большие дозы могут быть использованы, не вызывая какого-либо побочного эффекта, с условием, что такие более высокие дозы сначала делят на несколько небольших доз для введения на протяжении суток.

Содержание или дозировка соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции составляет от около 0,01 мг до около 1000 мг, соответственно 0,1-500 мг, предпочтительно 0,5-300 мг, более предпочтительно 1-150 мг, особенно предпочтительно 1-50 мг, например, 1,5 мг, 2 мг, 4 мг, 10 мг, и 25 мг, и др.

Если не указано иначе, термин "лечение" или "терапия", как используется в настоящем описании, обозначает обратное развитие, облегчение, ингибирование прогрессирования или профилактику расстройства, состояния или заболевания, к которому применяется указанный термин, или одного или более симптомов такого расстройства, состояния или заболевания.

Как используется в настоящем описании термин "субъект" включает человека или нечеловекообразное животное. Примерный субъект человек включает человека, имеющего заболевание (такое как описанное в настоящем описании) (называемого как пациент), или обычного субъекта. Термин «нечеловекообразное животное», как используется в настоящем описании, включает всех позвоночных, таких как немлекопитающие (например, птицы, амфибии, рептилии) и млекопитающие, такие как нечеловекообразные приматы, домашний скот и/или домашние животные (такие как овца, собака, кошка, корова, свинья и подобные).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1 представляет собой график ПРСА кристаллической формы А соединения формулы (I).

Фиг. 2 представляет собой график ДСК кристаллической формы А соединения формулы (I).

Фиг. 3 представляет собой график ПРСА кристаллической формы В соединения формулы (I).

Фиг. 4 представляет собой график ДСК кристаллической формы В соединения формулы (I).

Фиг. 5 представляет собой график ПРСА кристаллической формы С соединения формулы (I).

Фиг. 6 представляет собой график ПРСА кристаллической формы D соединения формулы (I).

Фиг. 7 представляет собой график ДСК кристаллической формы D соединения формулы (I).

Фиг. 8 представляет собой график ПРСА кристаллической формы Е соединения формулы (I).

Фиг. 9 представляет собой график ДСК кристаллической формы Е соединения формулы (I).

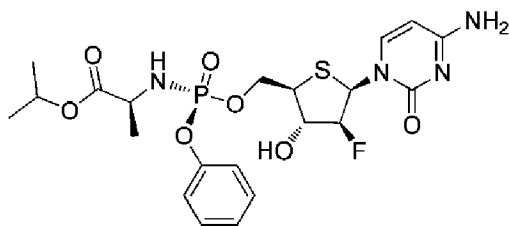
Фиг. 10 представляет собой график ПРСА кристаллической формы F соединения формулы (I).

Фиг. 11 представляет собой график ДСК кристаллической формы F соединения формулы (I).

Настоящее изобретение объясняется более подробно ниже со ссылками на примеры, которые используются только для иллюстрации технических решений настоящего изобретения, и не предназначены для ограничения его рамок, и специалист в области техники может сделать некоторые необязательные улучшения и коррекцию, которые все еще попадают в рамки настоящего изобретения.

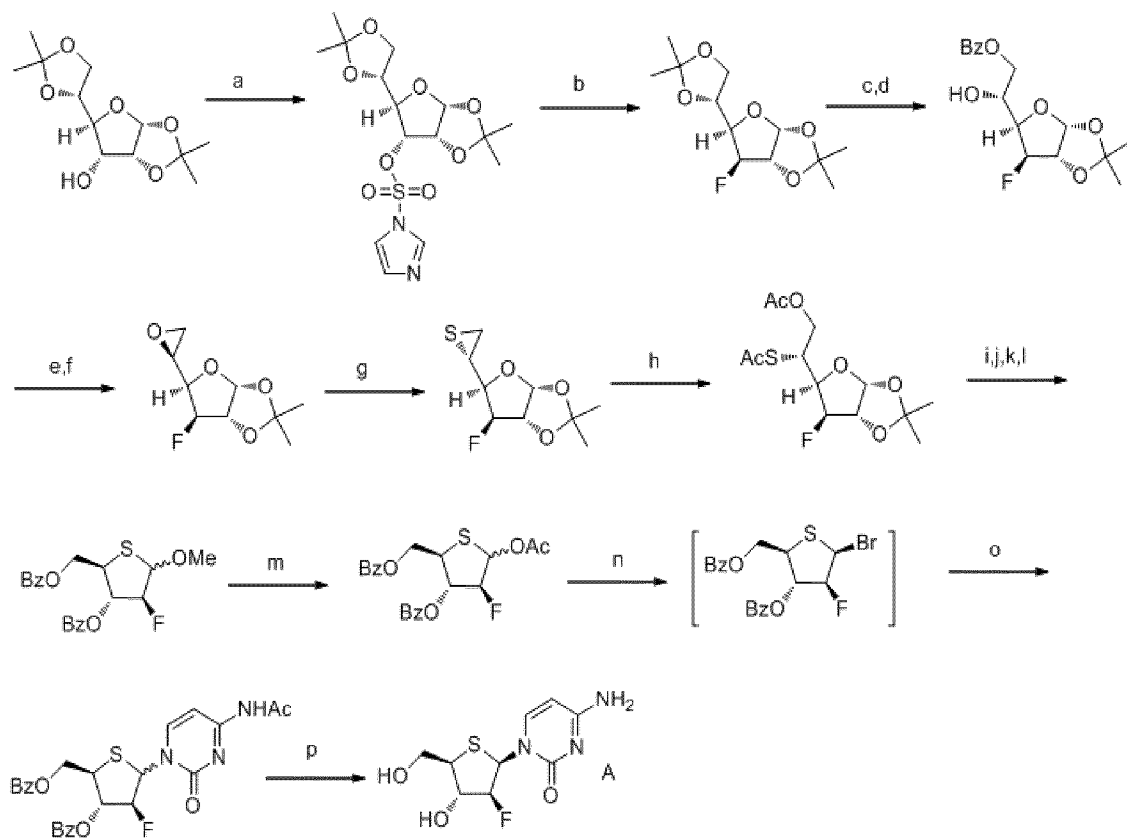
Пример 1

Получение соединения по формуле (I) ((S)-изопропил 2-(((S)-((2R,3S,4S,5R)-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат)



Формула (I)

(1) Получение 1-((2R,3S,4S,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидротиофен-2-ил)цитозина (Соединение А)



(a) SO_2Cl_2 , имидазол, DCM; (b) KF, 2-метоксилэтанол, обратный сток; (c) 2M HCl, THF; (d) BzCl, пиридин, DCM; (e) MsCl, пиридин; (f) NaOMe, MeOH; (g) тиомочевина, MeOH, обратный сток; (h) AcOK, Ac_2O , AcOH, обратный сток; (i) 90% TFA; (j) NaIO_4 , MeOH, H_2O ; (k) HCl, MeOH, обратный сток; (l) BzCl, пиридин; (m) H_2SO_4 , Ac_2O , AcOH; (n) HBr, AcOH, DCM; (o) силилированный N-ацетилцитозин, 80°C ; (p) водн. NH_3 , MeOH, ВЭЖХ разделение.

Соединение А, используемое в настоящем примере, получали способом как в литературе (J. Org. Chem. 1999, 64, 7912-7920).

(2) (S)-изопропил-2-(((S)-(пентафторфенокси) (фенокси) фосфорил) амино) пропаноат (соединение В)

Указанное в заголовке соединение получали способом как в литературе (J. Org. Chem. 2011, 76, 8311-8319), данные характеристики, как описано в литературе.

(3) Получение соединения по формуле (I)

Соединение А (1 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл), и воздух заменяли аргоном три раза. Трет-Бутилмагния хлорид (1,0 моль/л, 1,2 ммоль) добавляли по

каплям при -10°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, и реагировали в течение 0,5 ч после нагревания до комнатной температуры. Раствор соединения В (1,2 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли по каплям. Реакцию проводили при 30°C в течение 15 ч, затем гасили добавлением по каплям метанола (10 мл), концентрировали и очищали колоночной хроматографией для получения соединения по формуле I.

ИЭР-МС: 531,1 (M+1)

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 7,86 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,31-7,17 (м, 5H), 6,56 (дд, $J=4$ Гц, 14 Гц, 1H), 6,09-6,03 (м, 2H), 5,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,03-4,87 (м, 2H), 4,36-4,32 (м, 2H), 4,14-4,12 (м, 1H), 3,80-3,78 (м, 1H), 1,23 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,17 (д, $J=5,2$ Гц, 6H),

^{31}P -ЯМР (CD_3OD , 162 МГц): δ 3,29.

Единственный кристалл полученного соединения по формуле (I) культивировали и подвергали рентгеновской дифракции единственного кристалла и результаты показали, что полученным соединением было (S)-изопропил 2-(((S)-(((2R,3S,4S,5R)-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат.

(S)-изопропил 2-(((S)-(((2R,3S,4S,5R)-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокситетрагидротиофен-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат дополнительно характеризовали и характеристики были следующими:

^{31}P -ЯМР (CD_3OD , 162 МГц): δ 3,57

Пример 2: Способ перемешивания суспензии комнатной температуры

15,5 мг соединения по формуле (I) взвешивали и добавляли в 1,5 мл стеклянный флакон, добавляли 0,3 мл ацетонитрила и полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500 об/мин) при 20°C в течение около 2 дней, с последующим центрифугированием для получения кристаллической формы А.

Полученную кристаллическую форму А подвергали ПРСА анализу, полученный график ПРСА показан на фиг. 1, и значимые данные

показаны в таблице ниже.

2 θ (°)	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность %
5,3	16,8	29,7
7,8	11,3	5,9
8,7	10,2	8,3
10,5	8,4	100,0
13,5	6,6	21,8
15,2	5,8	1,9
15,8	5,6	12,2
16,4	5,4	4,6
17,4	5,1	2,4
17,9	5,0	27,8
18,3	4,9	6,2
19,2	4,6	2,7
19,9	4,5	1,1
20,3	4,4	0,8
20,6	4,3	3,1
21,3	4,2	18,6
22,3	4,0	5,1
23,3	3,8	2,9
23,6	3,8	3,9
24,2	3,7	11,1
25,0	3,6	1,4
25,8	3,5	2,0
26,4	3,4	5,0
26,8	3,3	6,1
27,9	3,2	4,1
28,6	3,1	2,3
28,9	3,1	4,9
30,2	3,0	1,0

Полученную кристаллическую форму А подвергали ДСК анализу и полученный график показан на фиг. 2. В соответствии с этим анализом образец имел острый эндотермический пик при 155,67°C (температура начала разложения).

Пример 3: Способ газоадсорбционной проницаемости

Около 15 мг соединения по формуле (I) взвешивали и добавляли в 3 мл флакон и около 4 мл этилацетата добавляли в другой 20 мл флакон. 3 мл открытый флакон помещали в 20 мл флакон, который затем герметизировали. Твердое вещество собирали после того, как флакон оставляли стоять при комнатной температуре в течение 6 дней. Образец ПРСА и график ДСК полученной кристаллической формы были по существу такими же, как в примере 2, показывая, что получена кристаллическая форма А.

Пример 4: Способ перемешивания суспензии при комнатной температуре

Около 15 мг соединения по формуле (I) взвешивали и добавляли в 1,5 мл стеклянный флакон, добавляли 0,2 мл дихлорметана и полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500 об/мин) при комнатной температуре в течение около 4 дней, с последующим центрифугированием, для получения твердого вещества. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как таковые в примере 2, показывая, что получена кристаллическая форма А.

Пример 5: Способ перемешивания суспензии при высокой температуре

Около 15 мг соединения по формуле (I) взвешивали и добавляли в 1,5 мл стеклянный флакон, 0,3 мл воды добавляли и полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500 об/мин) при 50°C в течение около 4 дней, с последующим центрифугированием для получения твердого вещества. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как таковые в примере 2, показывая, что получена кристаллическая форма А.

Пример 6: Способ газожидкостной проницаемости

Соединение по формуле (I) в количествах, как показано в таблице ниже, взвешивали, растворяли в растворителях в объемах как показано в таблице ниже, и надосадочную жидкость получали фильтрацией и переносили в 3 мл флакон. Около 4,0 мл антирастворителя добавляли в другой 20 мл флакон и 3 мл открытый

флакон, содержащий надосадочную жидкость, помещали в 20 мл флакон. 20 мл флакон герметизировали и оставляли стоять при комнатной температуре. Когда наблюдали осаждение твердого вещества, проводили выделение для получения кристаллической формы В.

Получение кристаллической формы В посредством способа газожидкостной проницаемости

№	Масса исходного материала (мг)	Растворяющий растворитель	Объем растворяющего растворителя (мл)	Анти-растворитель	Осаждение твердого вещества или нет	Полученная кристаллическая форма
1	14,9	ацетон	1,0	метил трет-бутиловый эфир	Да	кристаллическая форма В
2	15,4	тетрагидрофуран	1,0	этилацетат	Да	кристаллическая форма В

Полученную кристаллическую форму В подвергали ПРСА анализу, полученный график ПРСА показан на фиг. 3, и значимые данные показаны в таблице ниже.

2θ (°)	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность %
6,2	14,1	100,0
7,0	12,6	15,3
9,3	9,5	36,7
11,8	7,5	3,5
12,5	7,1	10,1
13,2	6,7	13,3
14,0	6,3	31,2
14,7	6,0	2,7
15,5	5,7	8,8
16,5	5,4	5,6
17,4	5,1	6,8
18,7	4,7	9,8
19,7	4,5	10,4
21,1	4,2	52,5

22,9	3,9	4,0
23,4	3,8	8,5
23,7	3,8	5,2
24,3	3,7	5,9
26,2	3,4	10,0
26,5	3,4	12,7
27,5	3,2	5,1
29,4	3,0	1,0
33,3	2,7	1,7
35,2	2,6	2,6

Полученную кристаллическую форму В подвергали анализу ДСК и полученный график показан на фиг. 4. В соответствии с указанным анализом образец имел узкий эндотермический пик при 125,3°C (температура начала разложения).

Пример 7: Способ медленного охлаждения

19,8 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 3 мл флакон, добавляли 0,5 мл изопропанола, и раствор перемешивали при 50°C в течение около 1 часа. Затем надосадочную жидкость получали фильтрацией и помещали в биологический инкубатор (инкубатор охлаждали с 50°C до 5°C со скоростью 0,1°C/мин, и затем выдерживали при постоянной температуре 5°C). В этот момент твердое вещество не осаждалось. Растворитель в надосадочной жидкости медленно испарялся при комнатной температуре для возможности осаждения твердого вещества, и полученное твердое вещество выделяли. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как таковые в примере 6, показывая, что получена кристаллическая форма В.

Пример 8: Способ медленного испарения при комнатной температуре

Около 15,0 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 3 мл флакон, и 1,5 мл ацетона добавляли для получения прозрачного раствора (или получения прозрачного раствора после фильтрации). Флакон, содержащий прозрачный раствор герметизировали парафильмом, в котором делали 5–6 мелких отверстий, и затем оставляли для медленного испарения.

Полученное твердое вещество собирали. График ПРСА и ДСК график полученного твердого вещества были по существу такими же, как показано в примере 6, демонстрируя, что получена кристаллическая форма В.

Пример 9: Способ перемешивания суспензии при комнатной температуре

15,5 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 1,5–3,0 мл стеклянный флакон, добавляли 0,2 мл изопропанола и полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500 об/мин) при комнатной температуре в течение около 3–4 дней до центрифугирования для выделения твердого вещества. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такие же, как таковые в примере 6, показывая, что получена кристаллическая форма В.

Пример 10: Способ перемешивания суспензии при комнатной температуре

235,8 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 1,5–3,0 мл стеклянный флакон, и 1,0 мл смешанного растворителя изопропанол/н-гептан (об/об, 2:1) добавляли для получения суспензии. Полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500 об/мин) при комнатной температуре в течение около 3–4 дней, и подвергали центрифугированию для получения твердого вещества. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества по существу были такими же, как таковые в примере 6, показывая, что получена кристаллическая форма В.

Пример 11: Способ перемешивания суспензии при высокой температуре

15,5 мг соединения по формуле (I) взвешивали и добавляли в 1,5 мл стеклянный флакон, добавляли 0,3 мл диметилкарбоната и полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500 об/мин) при 50°C в течение около 4 дней до центрифугирования для получения твердого вещества. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как таковые в примере 6, показывая, что получена кристаллическая форма В.

Пример 12: способ добавления антирастворителя

Соединение по формуле (I) в количествах, как показано в таблице ниже, взвешивали, добавляли в 3 мл флакон, растворяли в соответствующем количестве хорошего растворителя, показанном в таблице ниже и фильтровали в 20 мл флакон. Соответствующий антирастворитель, показанный в таблице ниже, добавляли по каплям к прозрачному раствору при перемешивании до осаждения твердого вещества. Если твердое вещество не осаждалось после добавления около 10,0 мл антирастворителя, прозрачный раствор перемешивали при 5°C в течение ночи; если все еще не наблюдали осаждения твердого вещества, прозрачному раствору позволяли стоять при комнатной температуре и медленно испаряться. Осажденное твердое вещество выделяли центрифугированием. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как таковые в примере 6, демонстрируя, что получена кристаллическая форма В.

Получение кристаллической формы В способом добавления антирастворителя

№	Масса исходного материала (мг)	Растворяющий растворитель	Объем растворяющего растворителя (мл)	Антирастворитель	Объем антирастворителя (мл)	Осаждение твердого вещества или нет	Полученная кристаллическая форма
1	20,0	этанол	0,5	этилизопропионат	10,0	Да	кристаллическая форма В
2	15,0	ацетон	1,0	диметилкарбонат	10,0	Да	кристаллическая форма В
3	15,0	ацетон	1,0	н-гептан	1,0	Да	кристаллическая форма В
4	15,0	хлороформ	1,0	этилацетат	10,0	Да	кристаллическая форма В

Пример 13: Способ кристаллизации, индуцированной высокомолекулярным полимером

15,0 мг соединения по формуле (I) взвешивали и добавляли во флакон, содержащий 1,5 мл ацетона для получения прозрачного раствора. Затем 1,8 мг смешанного высокомолекулярного полимера (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилхлорид, поливинилацетат, гидроксипропилметилцеллюлоза и метилцеллюлоза, смешанные в равных количествах) добавляли во флакон и флакон герметизировали парафильмом, в котором протыкали 5-6 мелких отверстий. Флакон испаряли при комнатной температуре для получения твердого вещества при выделении. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как в примере 6, показывая, что получена кристаллическая форма В.

Пример 14: Способ кристаллизации, индуцированной высокомолекулярным полимером

15,0 мг соединения по формуле (I) взвешивали и добавляли во флакон, содержащий 1,5 л ацетон для получения прозрачного раствора. Затем 2,1 мг смешанного высокомолекулярного полимера (поликапролактон, полиэтиленгликоль, полиметилметакрилат, альгинат натрия и гидроксипропилметилцеллюлоза, смешанные в равных количествах) во флакон, и флакон герметизировали парафильмом, в котором протыкали 5-6 мелких отверстий. Флакон выпаривали при комнатной температуре для получения твердого вещества при выделении. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как таковые в примере 6, показывая, что получена кристаллическая форма В.

Пример 15: Способ добавления антирастворителя

20 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 3 мл флакон и растворяли в 0,5 мл метанола. Прозрачный раствор фильтровали в 20 мл флакон и циклопентилметилловый эфир (антирастворитель) добавляли к нему по каплям при перемешивании. Конечный объем добавленного антирастворителя составил 10,0 мл, и прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов до осаждения твердого вещества и центрифугировали для получения кристаллической формы С.

Полученную кристаллическую форму С подвергали ПРСА анализу, полученный график ПРСА показан на фиг. 5, и значимые данные

показаны в таблице ниже.

2θ (°)	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность%
4,7	18,7	0,8
8,6	10,3	100,0
10,1	8,8	5,2
13,3	6,7	2,0
14,1	6,3	3,3
14,4	6,2	5,2
16,1	5,5	2,8
16,6	5,3	2,6
17,2	5,2	12,4
18,0	4,9	6,0
18,6	4,8	4,2
19,7	4,5	1,7
21,0	4,2	17,1
24,9	3,6	3,9
26,0	3,4	4,4
26,8	3,3	1,8
29,3	3,0	2,6

Пример 16: Способ медленного испарения при комнатной температуре

14,8 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 3 мл флакон, и 1,5 мл смешанного растворителя хлороформ/этилацетат (об/об, 3:1) добавляли для получения прозрачного раствора (или получения прозрачного раствора после фильтрации). Флакон, содержащий прозрачный раствор, герметизировали парафильмом, в котором протыкали 5-6 мелких отверстий. Флакон медленно испаряли при комнатной температуре. Кристаллическую форму D получали.

Полученную кристаллическую форму D подвергали ПРСА анализу, полученный график ПРСА показан на фиг. 6, и значимые данные показаны в таблице ниже.

2θ (°)	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность%
8,3	10,7	5,1

10,2	8,7	100,0
13,4	6,6	4,2
14,3	6,2	3,4
15,4	5,8	8,9
16,9	5,3	7,2
17,6	5,0	5,6
18,2	4,9	10,4
18,8	4,7	20,9
19,2	4,6	4,3
20,4	4,5	12,8
23,0	3,9	3,0
25,0	3,6	1,8
25,8	3,4	1,9
27,2	3,3	1,4
28,6	3,1	6,1
31,2	2,9	0,6

Полученную кристаллическую форму D подвергали ДСК анализу и полученный график показан на фиг. 7. В соответствии с указанным анализом образец имел эндотермический пик при 144,2°C (температура начала разложения).

Пример 17: Способ перемешивания суспензии при комнатной температуре

235,8 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 3 мл стеклянный флакон и 1,0 мл 2-метилтетрагидрофурана добавляли туда для получения суспензии. Полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500 об/мин) при комнатной температуре в течение около 3 дней до того, как твердое вещество выделяли центрифугированием. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как таковые в примере 16, показывая, что получена кристаллическая форма D.

Пример 18: Способ добавления антирастворителя

14,9 мг соединения по формуле (I) взвешивали, растворяли в 1,0 мл ацетона для получения прозрачного раствора и 0,3 мл 2-метилтетрагидрофурана добавляли для получения суспензии. Полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500

об/мин) при 50°C в течение около 4 дней до того, как твердое вещество выделяли центрифугированием. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такие же, как в примере 16, показывая, что получена кристаллическая форма D.

Пример 19: Способ добавления антирастворителя

15,6 мг соединения по формуле (I) взвешивали и растворяли в 1,0 мл ацетона для получения прозрачного раствора. 0,3 мл анизол добавляли для получения суспензии, и полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500 об/мин) при 80°C в течение около 4 дней до того, как твердое вещество выделяли центрифугированием. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как таковые в примере 16, показывая, что получена кристаллическая форма D.

Пример 20: Способ перемешивания суспензии при высокой температуре

19,1 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 1,5 мл стеклянный флакон, и затем 1,0 мл тетрагидрофурана (до того насыщенного образцом кристаллической формы A) добавляли для получения суспензии. Полученную суспензию перемешивали магнитной мешалкой (500 об/мин) при 50°C в течение около 1 суток до того, как кристаллическую форму E выделяли центрифугированием.

Полученную кристаллическую форму E подвергали анализу ПРСА, полученный график ПРСА показан на фиг. 8, и значимые данные представлены в таблице ниже.

2 θ (°)	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность%
4,0	21,9	100,0
6,8	13,0	83,9
8,0	11,0	84,9
11,6	7,7	27,8
18,6	4,8	26,8
19,8	4,5	31,3
23,8	3,7	16,2
29,6	3,0	0,5
33,9	2,7	1,1

Полученную кристаллическую форму Е подвергали ДСК анализу и полученный график показан на фиг. 9. В соответствии с этим анализом образец имел острый эндотермический пик при 96,6°C (температура начала разложения).

Пример 21: Способ медленного испарения при комнатной температуре

65,3 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 3 мл флакон, и 2,0 мл тетрагидрофурана добавляли для получения прозрачного раствора (или получения прозрачного раствора после фильтрации). Флакон, содержащий прозрачный раствор, герметизировали парафильмом, в котором протыкали 5-6 мелких отверстий. Флакон медленно испаряли при комнатной температуре. Полученным твердым веществом была кристаллическая форма F.

Полученную кристаллическую форму F подвергали ПРСА анализу, полученный график ПРСА показан на фиг. 10, и значимые данные представлены в таблице ниже.

2 θ (°)	Межплоскостное расстояние (d-расстояние)	Интенсивность%
3,1	28,3	23,9
5,8	15,2	23,0
6,7	13,2	61,8
9,4	9,4	7,9
10,5	8,5	8,0
11,7	7,6	6,6
13,5	6,6	94,9
14,2	6,2	10,1
14,9	6,0	1,8
15,6	5,7	2,3
17,1	5,2	9,1
17,8	5,0	9,3
19,3	4,6	4,9
20,4	4,4	100,0
20,5	4,3	92,4
24,0	3,7	10,3
24,5	3,6	5,5
25,4	3,5	6,6

26,5	3,4	3,9
27,3	3,3	4,4
29,1	3,1	1,2
30,9	2,9	0,6
32,7	2,7	0,7
34,3	2,6	1,7
36,2	2,5	1,0
37,1	2,4	2,4

Полученную кристаллическую форму F подвергали анализу ДСК и полученный график показан на фиг. 11. В соответствии с таким анализом образец имел острый эндотермический пик при 121,9°C (температура начала разложения).

Пример 22: Способ медленного охлаждения

20,1 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 3 мл флакон, добавляли 1,0 мл тетрагидрофурана, и перемешивали при 50°C в течение около 0,5 часов до того, как надосадочную жидкость собирали фильтрацией. Полученную надосадочную жидкость помещали в биологический инкубатор (инкубатор охлаждали с 50°C до 5°C со скоростью 0,1°C/мин, и затем хранили при постоянной температуре 5°C), и твердое вещество выделяли. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такие же, как таковые в примере 21, показывая, что получена кристаллическая форма F.

Пример 23: Способ газоадсорбционной проницаемости

14,8 мг соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 3 мл флакон и около 4,0 мл тетрагидрофурана добавляли в другой 20 мл флакон. 3 мл открытый флакон, содержащий соединение по формуле (I), помещали в 20 мл флакон и затем герметизировали. Твердое вещество выделяли после того, как флакон оставляли стоять при комнатной температуре в течение 6 дней. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как в Примере 21, показывая, что получена кристаллическая форма F.

Пример 24: Способ индукции высокомолекулярным полимером

15,1 мг соединения по формуле (I) взвешивали и добавляли во

флакон, содержащий 1,5 мл смешанного растворителя ацетонитрила/тетрагидрофурана (об/об, 1:5) для получения прозрачного раствора. Около 2 мг смешанного высокомолекулярного полимера (поликапролактон, полиэтиленгликоль, полиметилметакрилат, альгинат натрия и гидроксиэтилцеллюлоза, смешанные в равных количествах) добавляли во флакон и флакон герметизировали парафильмом, в котором протыкали 5–6 мелких отверстий. Флакон испаряли при комнатной температуре для получения твердого вещества при выделении. График ПРСА и график ДСК полученного твердого вещества были по существу такими же, как в Примере 21, показывая, что получена кристаллическая форма F.

Экспериментальные примеры

Экспериментальный пример 1 Исследование равновесной растворимости

Около 2,0–5,0 мг каждой из кристаллической формы А, кристаллической формы В и кристаллической формы D соединения по формуле (I) взвешивали, добавляли в 3 мл флакон и добавляли 1,0 мл деионизированной воды. Полученную суспензию затем помещали в ротационный инкубатор (скорость вращения составила 25 об/мин), и уравнивали в биохимическом инкубаторе при 25°C в течение 24 часов перед тем, как получали 0,8 мл суспензии. Суспензию центрифугировали (6000 об/мин, 15 минут), надосадочную жидкость определяли ВЭЖХ в отношении растворимости и график ПРСА твердого вещества определяли.

Результаты теста показали, что растворимость кристаллической формы А и кристаллической формы В соединения по формуле (I) в воде при 25°C после 24 часов составляли соответственно около 1,0 мг/мл и 1.8 мг/мл, т.е., растворимость была хорошей. Между тем, кристаллическая форма А и кристаллическая форма В не подвергались трансформации кристалла и кристаллическая форма D подвергалась трансформации кристалла после диспергирования в воде в течение 24 часов.

Экспериментальный пример 2 Стабильность твердого состояния

Подходящее количество кристаллической формы А соединения по

формуле (I) взвешивали в виде тестируемого образца и оставляли в открытом контейнере в течение 8 дней в условиях 40°C/75% ОВ (ОВ обозначает относительную влажность). График ПРСА тестируемого образца после обработки определяли и чистоту оценивали ВЭЖХ.

Результаты теста показали, что кристаллическая форма А не подвергается трансформации кристаллов после оставления в открытом контейнере в течение 8 дней в условиях 40°C/75% ОВ, и относительная чистота образца составила 99,9%. Как таковая, кристаллическая форма А соединения по формуле (I) имеет хорошую стабильность твердого вещества при 40°C/75% ОВ.

Экспериментальный пример 3 Световой эксперимент

Кристаллическую форму А соединения по формуле (I) помещали в условия интенсивности света 4500 лк, 25°C, и ОВ 25% в течение 30 дней и образцы получали в 0, 5, 11 и 30 сутки соответственно, для отслеживания изменений в свойствах образцов. Специфическое оптическое вращение измеряли с помощью поляриметра, измеряли потерю при высыхании и общее количество примесей оценивали посредством ВЭЖХ.

Результаты теста показали, что в условиях интенсивности света 4500 лк, 25°C, и ОВ 25% в течение 30 дней, кристаллическая форма А была все еще белым порошком с отсутствием изменений во внешнем виде; вариации в специфическом оптическом вращении в течение периода от 0 суток 30 суток не превосходили 3°. Потерю при сушке измеряли в различные временные точки и потерю при сушке % был не более чем 1,0%; и общее содержание примесей определяли посредством ВЭЖХ в различные временные точки оставались по существу неизменными.

Может быть видно, что тот факт, что кристаллическая форма А соединения по формуле (I) имеет хорошую фотостабильность, может гарантировать надежность кристаллической формы А при хранении и транспортировке, посредством этого подтверждая безопасность лекарственного средства. Кроме того, кристаллическая форма А не требует специфической упаковочной обработки для предотвращения воздействия света, таким образом уменьшая затраты. Кристаллическая форма А не деградирует под воздействием света,

таким образом улучшая безопасность лекарственного средства и эффективность при длительном хранении. У пациента, принимающего кристаллическую форму А, не развивается реакция фоточувствительности из-за воздействия солнечного света.

Экспериментальный пример 4 Эксперимент при высокой температуре

Кристаллической форме А соединения по формуле (I) позволяли стоять при высокой температуре 60°C в течение 30 дней, и образцы получали в 0, 5, 10, и 30 сутки, соответственно, для отслеживания изменений в свойствах образцов. Специфическое оптическое вращение измеряли с помощью полариметра, измеряли потерю при сушке и общее количество примесей оценивали ВЭЖХ.

Результаты теста показали, что после стояния при высокой температуре 60°C в течение 30 дней, кристаллическая форма А все еще была белым порошком с отсутствием изменения внешнего вида; вариации специфического оптического вращения в течение периода с 0 суток до 30 суток не превосходили 2°. Потери при сушке измеряли в различные временные точки и потери при сушке в % были не более чем 1,07%; и общее количество примесей, определяемое посредством ВЭЖХ в различных временных точках, оставалось по существу неизменным.

Как таковая, кристаллическая форма А соединения по Формуле (I) имеет хорошую устойчивость к высокой температуре (термическую стабильность).

Экспериментальный пример 5 Эксперимент при высокой влажности

Кристаллическую форму А соединения по Формуле (I) помещали в условия высокой влажности 25°C и ОВ 75% в течение 30 дней, и образцы получали в 0, 5, 10, и 30 сутки, соответственно, для оценки изменений свойств образцов. Специфическую оптическую ротацию измеряли с помощью полариметра, измеряли потери при сушке и общее количество примесей оценивали ВЭЖХ.

Результаты теста показали, что в условиях высокой влажности 25°C и ОВ 75% в течение 30 дней, кристаллическая форма А все еще была белым порошком с отсутствием изменений внешнего вида;

вариации в специфическом оптическом вращении в течение периода от 0 суток до 30 суток не превосходили 1° . Потери при сушке измеряли в различные временные точки и % потери при сушке был не более чем 1,0%; и общее содержание примесей, определяемое ВЭЖХ в различные временные точки, оставалось по существу неизменным.

Как таковая, кристаллическая форма А соединения по Формуле (I) имеет хорошую устойчивость к высокой влажности (т.е. высокую стабильность в условиях высокой влажности) и низкую гигроскопичность.

Кристаллические формы В-Г по настоящему изобретению также имеют хорошую стабильность при высокой температуре, хорошую устойчивость к высокой влажности и/или свойства устойчивости к свету.

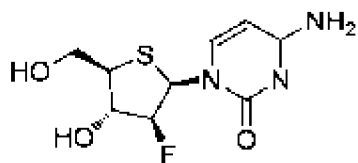
Экспериментальный пример 6 Взаимоотношения стабильности

Равное количество каждой из кристаллических форм А, В и D (8 мг каждая) взвешивали и соответственно добавляли к раствору H_2O (0,3 мл), предварительно насыщенному образцом кристаллической формы А, при комнатной температуре и полученную суспензию суспендировали при комнатной температуре в течение около 4 дней до выделения твердого вещества. Влажные и сухие образцы соответственно подвергали определению спектра ВЭЖХ. Результаты показали, что и кристаллические формы В и D преобразовывались в кристаллическую форму А при комнатной температуре. Это показало, что кристаллическая форма А была более стабильной при комнатной температуре.

Экспериментальный пример 7 Фармакокинетический эксперимент у мышей

Кристаллическую форму А соединения по Формуле (I) рецептировали в виде суспензии в 0,5% кроксиметилцеллюлозы натрия (СМС-Na), и мышам ICR вводили посредством однократного кормления через зонд для исследования фармакокинетических характеристик. Разовые дозы кормления составили 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг, соответственно. Кристаллическая форма А при поступлении в организм быстро метаболизировалась, как фармакологически активный метаболит I:

Структура активного метаболита I:



Фармакокинетические параметры каждый рассчитывали в соответствии с кривой концентрация-время метаболита I в плазме. Результаты показаны в таблице 1:

Таблица 1. Фармакокинетические параметры метаболита I после введения посредством разового кормления мышам

Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (нг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)
2	211	239
4	284	332
8	633	796

Как может быть видно из таблицы 1 максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) метаболита I после введения посредством разового кормления мышам в дозе 2 мг/кг составила 211 нг/мл, и количество экспозиции ($AUC_{0-\infty}$) составило 239 нг·ч/мл; в дозе 4 мг/кг, $C_{\max}$ составило 284 нг/мл, и $AUC_{0-\infty}$ составило 332 нг·ч/мл; и в дозе 8 мг/кг, $C_{\max}$ составило 633 нг/мл, и $AUC_{0-\infty}$ составило 796 нг·ч/мл. Может быть видно, что активный метаболит кристаллической формы А соединения по Формуле (I) по настоящему изобретению имел превосходную концентрацию и вид в крови.

Экспериментальный Пример 8 Фармакокинетический эксперимент у собак биглей

Кристаллическую форму А соединения по Формуле (I) рецептировали в виде суспензии в 0,5% СМС-Na, и вводили посредством разового кормления собакам биглям. Разовая доза кормления составила 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг и 0,4 мг/кг, соответственно. Кристаллическая форма А, при попадании в организм, быстро метаболизировалась в виде фармакологически активного метаболита I, и фармакокинетические параметры каждый

рассчитывали в соответствии с кривой концентрация-время метаболита I в плазме. Результаты показаны в таблице 2:

Таблица 2. Фармакокинетические параметры метаболита I после введения посредством кормления собак биглей

Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (нг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)
0,1	45,3	296
0,2	81,6	567
0,4	164	1120

Как может быть видно из таблицы 2, максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) метаболита I после введения разовым кормлением собак биглей в дозе 0,1 мг/кг составила 45,3 нг/мл, и воздействие ($AUC_{0-\infty}$) составило 296 нг·ч/мл; в дозе 0,2 мг/кг, $C_{\max}$ составила 81,6 нг/мл, и $AUC_{0-\infty}$ составило 567 нг·ч/мл; и в дозе 0,4 мг/кг, $C_{\max}$ составила 164 нг/мл, и $AUC_{0-\infty}$ составила 1120 нг·ч/мл. Активный метаболит кристаллической формы А соединения по Формуле (I) по настоящему изобретению показал превосходную концентрацию в крови и воздействие.

Экспериментальный пример 9 Эксперимент экскреции лекарственного средства у мышей

Кристаллическую форму А, имеющую радиоизотоп ($[^{14}\text{C}]$ кристаллическая форма А), рецептируют в виде суспензии в 0,5% карбоксиметилцеллюлозы натрия (СМС-Na), и мышам ICR вводили разовым кормлением через зонд в дозе 117 мКи/4,08 мг/кг $[^{14}\text{C}]$ кристаллической формы А. Характеристики абсорбции и экскреции кристаллической формы А исследовали посредством измерения восстановления радиоактивности в моче и фекалиях.

В соответствии с измерением восстановление радиоактивности в моче в течение 0-120 часов после интрагастрального введения $[^{14}\text{C}]$ кристаллической формы А мышам составило 78,7%. Это показывает, что доля лекарственного ингредиента, абсорбируемого в крови посредством перорального введения составило по меньшей мере 78,7%, то есть абсолютная биодоступность кристаллической

формы А при интрагастральном введении составила выше 78,7%. Может быть видно, что кристаллическая форма А имеет хорошую пероральную абсорбцию и подходит для получения в виде пероральной композиции.

Экскреция радиоактивных материалов после интрагастрального введения [^{14}C] кристаллической формы А мышам преимущественно фокусировалась в течение 48 часов после введения и радиоактивные вещества, экскретируемые в мочу и фекалии в течение этого периода, составляли 84,5% вводимого количества, показывая, что экскреция кристаллической формы А является полной и угроза безопасности из-за накопления лекарственного средства невелика.

Экспериментальный пример 10 Стабильность фармацевтической композиции

Обычные вспомогательные материалы, такие как соответствующее количество порошка целлюлозы, добавляли к кристаллической форме А для получения смешанного порошка, который хранили при свете ($4500\text{лк} \pm 500\text{лк}$), высокой температуре (60°C), высокой влажности (92,5%), соответственно, в течение 30 дней. Общее содержание примесей в смешанном порошке и вариации в скорости растворения в течение 30 минут измеряли и результаты показаны в следующей таблице:

Таблица 3. Результаты теста на стабильность фармацевтической композиции

Тестируемый параметр	День 0	Свет $4500\text{лк} \pm 500\text{лк}$	Высокая температура 60°C	Высокая влажность 92,5%
		30 дней	30 дней	30 дней
Общее количество примесей (%)	0,4	0,5	0,9	0,6
Степень растворения	97,1	97,5	93,4	96,7

(%)				
-----	--	--	--	--

Результаты показали, что после того как смешанный порошок, полученный из кристаллической формы А и обычных вспомогательных материалов, хранили в условиях света, высокой температуры (60°C) и высокой влажности (92,5%), соответственно, в течение 30 дней, общее содержание примесей поддерживалось ниже 0,9%, и степень растворения поддерживалась выше 93% в течение 30 минут. Было подтверждено, что кристаллическая форма А является подходящей для получения в виде фармацевтической композиции, имеющей хорошую стабильность и свойства растворимости. Другие кристаллические формы по настоящему изобретению также имели хорошую стабильность композиции.

Экспериментальный пример 11 Порошковые свойства фармацевтической композиции

Кристаллическую форму А и микрокристаллическую целлюлозу смешивали в массовом соотношении 1:3, и затем угол внутреннего трения смешанного порошка измеряли посредством способа фиксированной трубы. В частности трубу фиксировали на определенной высоте (Н), и смешанный порошок помещали в трубу и позволяли естественно стекать вниз в кучу до того как верхушка циркулярного конуса достигнет выхода трубы. Радиус (r) поверхности конического дна измеряли, угол внутреннего трения рассчитывали. Угол внутреннего трения = $\arcsin (H/r)$.

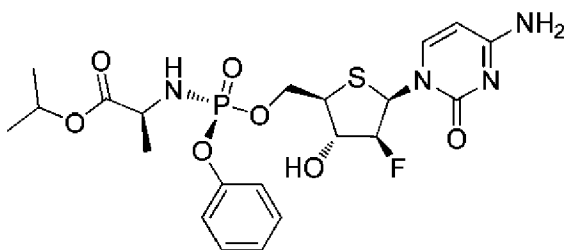
Результаты показали, что угол внутреннего трения смешанного порошка находится в диапазоне 36-40 градусов, что подтвердило, что порошок, образованный смешиванием кристаллической формы А и обычных вспомогательных материалов, может соответствовать требованиям к смешанному порошку исходных и вспомогательных материалов в продукции и подходит для промышленного производства фармацевтической композиции. Другие кристаллические формы по настоящему изобретению также имели хорошие порошковые свойства.

Вышеуказанные специфические варианты осуществления изобретения описывают настоящее изобретение в дополнительных подробностях. Однако, рамки вышеупомянутого объекта настоящего изобретения не должны рассматриваться как ограниченные

вышеуказанными примерами, и технические решения, используемые на основании описания настоящего изобретения, находится в рамках настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А соединения Формулы (I):

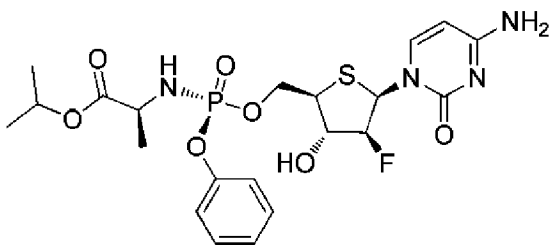


Формула (I)

кристаллическая форма А характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $10,5\pm0,2^\circ$, $13,5\pm0,2^\circ$ и $17,9\pm0,2^\circ$, предпочтительно включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $10,5\pm0,2^\circ$, $13,5\pm0,2^\circ$, $15,8\pm0,2^\circ$, $17,9\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$ и $21,3\pm0,2^\circ$, и наиболее предпочтительно включающий характерные пики при углах дифракции (2θ) $10,5\pm0,2^\circ$, $13,5\pm0,2^\circ$, $15,8\pm0,2^\circ$, $17,9\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $21,3\pm0,2^\circ$, $22,3\pm0,2^\circ$, $24,2\pm0,2^\circ$ и $26,8\pm0,2^\circ$.

2. Способ получения кристаллической формы А соединения по Формуле (I) по п. 1, выбираемый из группы, состоящей из способа газoadсорбционной проницаемости, способа добавления антирастворителя, способа медленного испарения при комнатной температуре, способа перемешивания суспензии при комнатной температуре и способа перемешивания суспензии при высокой температуре.

3. Кристаллическая форма В соединения Формулы (I):



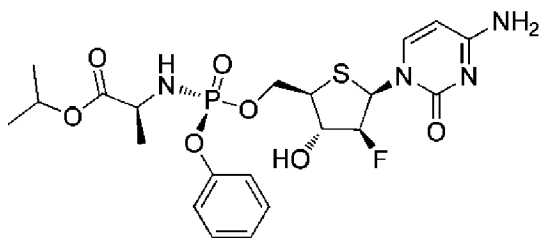
Формула (I)

кристаллическая форма В характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $7,0\pm0,2^\circ$, $14,0\pm0,2^\circ$ и $21,1\pm0,2^\circ$, предпочтительно включающей

характерные пики при углах дифракции (2θ) $6,2\pm0,2^\circ$, $7,0\pm0,2^\circ$, $13,2\pm0,2^\circ$, $14,0\pm0,2^\circ$, $21,1\pm0,2^\circ$ и $26,2\pm0,2^\circ$, и наиболее предпочтительно включающий характерные пики при углах дифракции (2θ) $6,2\pm0,2^\circ$, $7,0\pm0,2^\circ$, $9,3\pm0,2^\circ$, $13,2\pm0,2^\circ$, $14,0\pm0,2^\circ$, $15,5\pm0,2^\circ$, $18,7\pm0,2^\circ$, $21,1\pm0,2^\circ$ и $26,2\pm0,2^\circ$.

4. Способ получения кристаллической формы В соединения по Формуле (I) по п. 3, выбираемый из группы, состоящей из способа газожидкостной проницаемости, способа медленного охлаждения, способа медленного испарения при комнатной температуре, способа перемешивания суспензии при комнатной температуре, способа перемешивания суспензии при высокой температуре, способа добавления антирастворителя и способа кристаллизации, индуцированной высокомолекулярным полимером.

5. Кристаллическая форма С соединения Формулы (I):



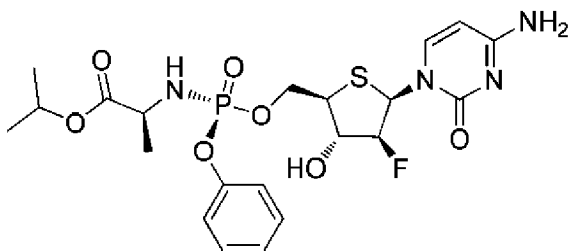
Формула (I)

кристаллическая форма С характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $8,6\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$ и $21,0\pm0,2^\circ$, предпочтительно включающий характерные пики при углах дифракции (2θ) $8,6\pm0,2^\circ$, $10,1\pm0,2^\circ$, $14,4\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$, $18,0\pm0,2^\circ$ и $21,0\pm0,2^\circ$, и наиболее предпочтительно включающий характерные пики при углах дифракции (2θ) $8,6\pm0,2^\circ$, $10,1\pm0,2^\circ$, $14,4\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$, $18,0\pm0,2^\circ$, $18,6\pm0,2^\circ$, $21,0\pm0,2^\circ$, $24,9\pm0,2^\circ$ и $26,0\pm0,2^\circ$.

6. Способ получения кристаллической формы С соединения Формулы (I) по п. 5, где способом является способ добавления антирастворителя, включающий растворение соединения Формулы (I) в хорошем растворителе для получения прозрачного раствора, затем добавление к нему антирастворителя, и перемешивание для возможности осаждения кристаллической формы С, или испарение

растворителя для возможности осаждения кристаллической формы С.

7. Кристаллическая форма D соединения Формулы (I):

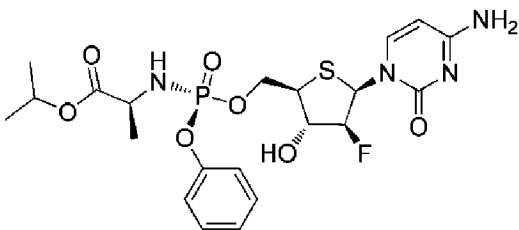


Формуле (I)

кристаллическая форма D характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $10,2 \pm 0,2^\circ$, $18,8 \pm 0,2^\circ$ и $20,4 \pm 0,2^\circ$, предпочтительно включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $10,2 \pm 0,2^\circ$, $15,4 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $18,8 \pm 0,2^\circ$ и $20,4 \pm 0,2^\circ$, и наиболее предпочтительно включающий характерные пики при углах дифракции (2θ) $10,2 \pm 0,2^\circ$, $14,3 \pm 0,2^\circ$, $15,4 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $18,8 \pm 0,2^\circ$, $20,4 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$ и $28,6 \pm 0,2^\circ$.

8. Способ получения кристаллической формы D соединения Формулы (I) по п. 7, выбираемый из группы, состоящей из способа добавления антирастворителя, способа медленного испарения при комнатной температуре, способа перемешивания суспензии при комнатной температуре и способа перемешивания суспензии при высокой температуре.

9. Кристаллическая форма E соединения Формулы (I):



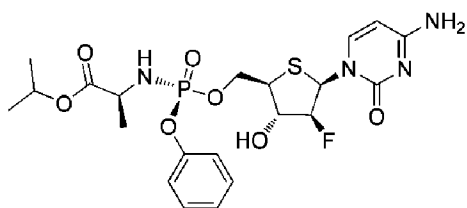
Формула (I)

кристаллическая форма E характеризуется порошковой дифрактограммой, включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $4,0 \pm 0,2^\circ$, $6,8 \pm 0,2^\circ$ и $8,0 \pm 0,2^\circ$, предпочтительно включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $4,0 \pm 0,2^\circ$, $6,8 \pm 0,2^\circ$,

$8,0\pm0,2^\circ$, $11,6\pm0,2^\circ$, $18,6\pm0,2^\circ$ и $19,8\pm0,2^\circ$, и наиболее предпочтительно включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $4,0\pm0,2^\circ$, $6,8\pm0,2^\circ$, $8,0\pm0,2^\circ$, $11,6\pm0,2^\circ$, $18,6\pm0,2^\circ$, $19,8\pm0,2^\circ$, $23,8\pm0,2^\circ$, $29,6\pm0,2^\circ$ и $33,9\pm0,2^\circ$.

10. Способ получения кристаллической формы Е соединения Формулы (I) по п. 9, где способом является перемешивание суспензии при высокой температуре, включающий добавление соединения Формулы (I) к растворителю для получения суспензии, перемешивание суспензии при нагревании с последующим выделением для получения кристаллической формы Е.

11. Кристаллическая форма F соединения Формулы (I):



Формула (I)

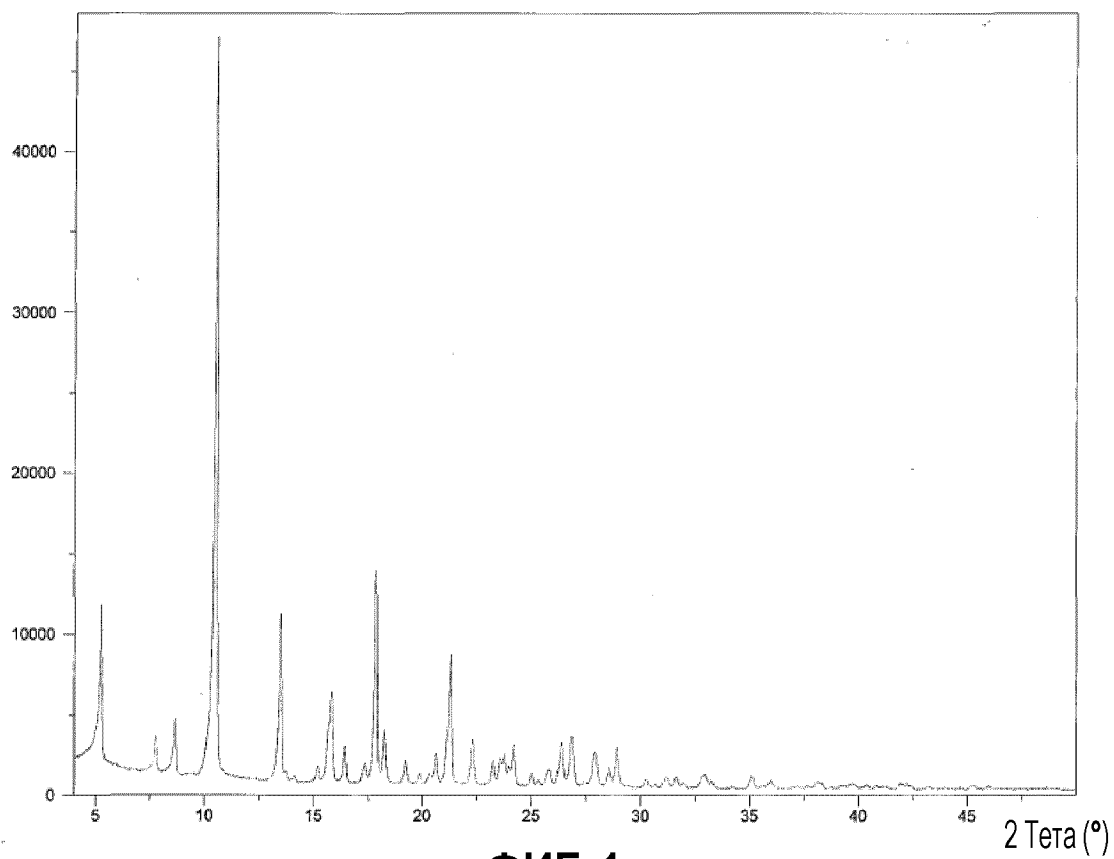
кристаллическая форма F характеризуется порошковой дифрактограммой, включающий характерные пики при углах дифракции (2θ) $6,7\pm0,2^\circ$, $13,5\pm0,2^\circ$ и $20,4\pm0,2^\circ$, предпочтительно включающей характерные пики при углах дифракции (2θ) $5,8\pm0,2^\circ$, $6,7\pm0,2^\circ$, $13,5\pm0,2^\circ$, $14,2\pm0,2^\circ$, $17,8\pm0,2^\circ$ и $20,4\pm0,2^\circ$, и наиболее предпочтительно включающий характерные пики при углах дифракции (2θ) $5,8\pm0,2^\circ$, $6,7\pm0,2^\circ$, $9,4\pm0,2^\circ$, $11,7\pm0,2^\circ$, $13,5\pm0,2^\circ$, $14,2\pm0,2^\circ$, $17,8\pm0,2^\circ$, $20,4\pm0,2^\circ$ и $27,3\pm0,2^\circ$.

12. Способ получения А кристаллической формы F соединения Формулы (I) по п. 11, выбираемый из группы, состоящей из способа медленного испарения при комнатной температуре, способа медленного охлаждения, способа газадсорбционной проницаемости и способа кристаллизации, индуцированной высокомолекулярным полимером.

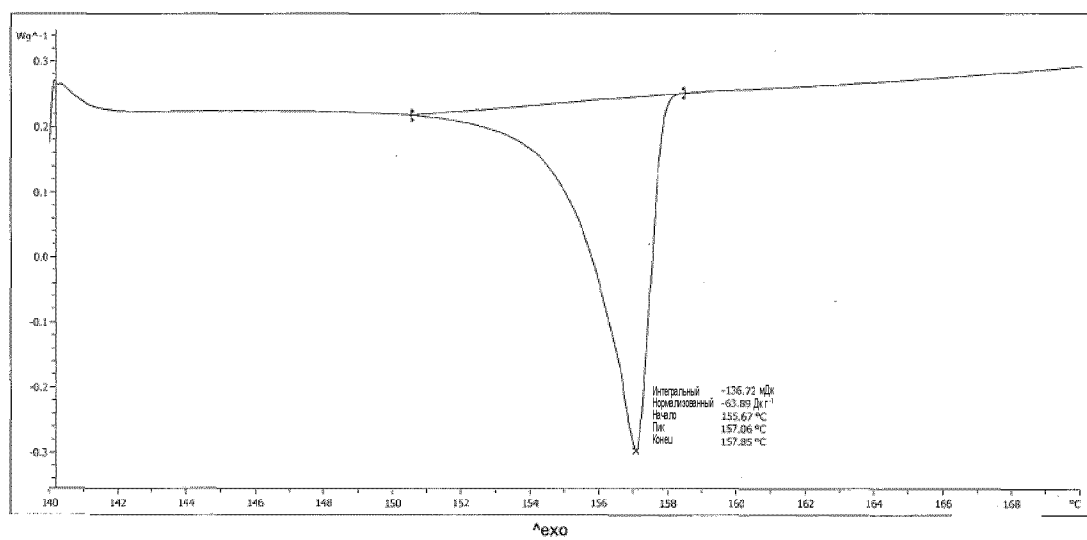
13. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллические формы А, В, С, D, Е или F соединения Формулы (I) по любому из пп. 1, 3, 5, 7, 9 и 11 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

14. Применение кристаллических форм А, В, С, D, Е или F соединения по Формуле (I) по любому из пп. 1, 3, 5, 7, 9 и 11 для получения лекарственного препарата для профилактики или лечения заболевания с патологической пролиферацией клеток или вирусного инфекционного заболевания.

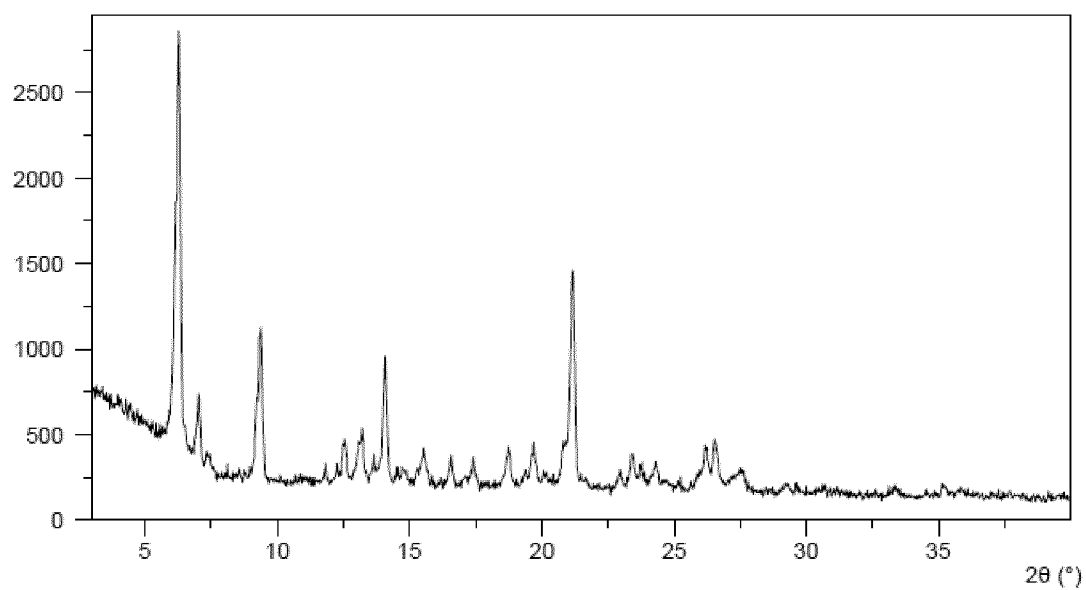
По доверенности



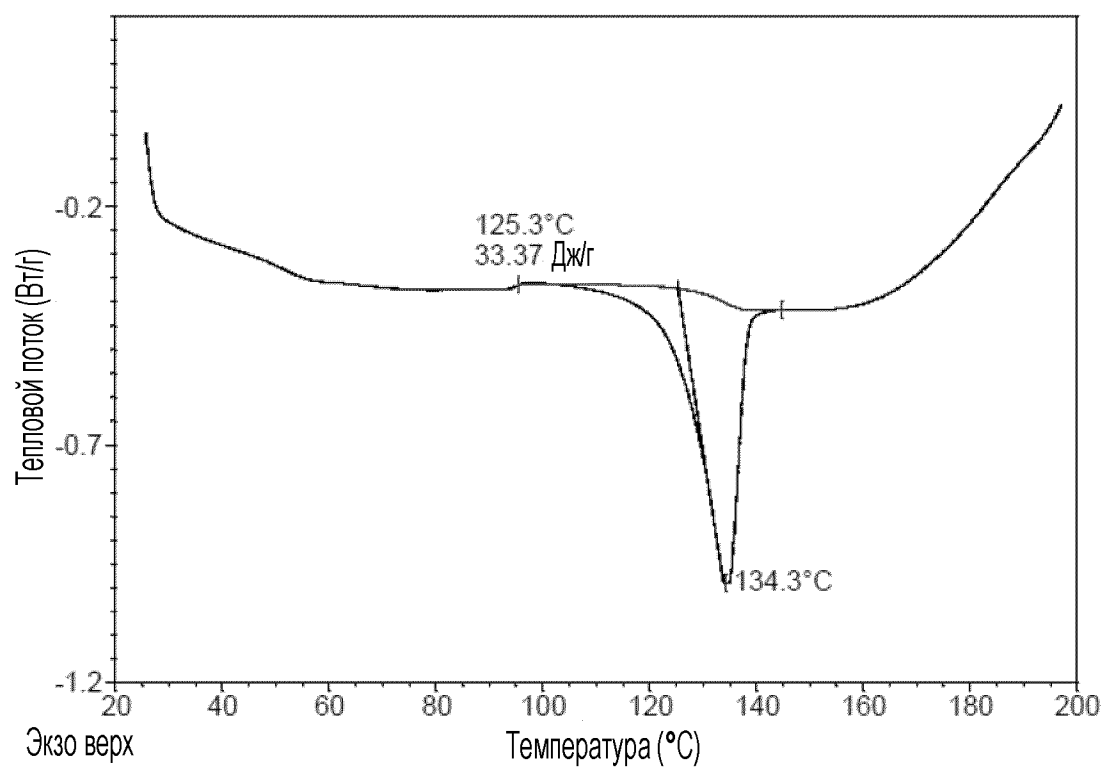
ФИГ.1



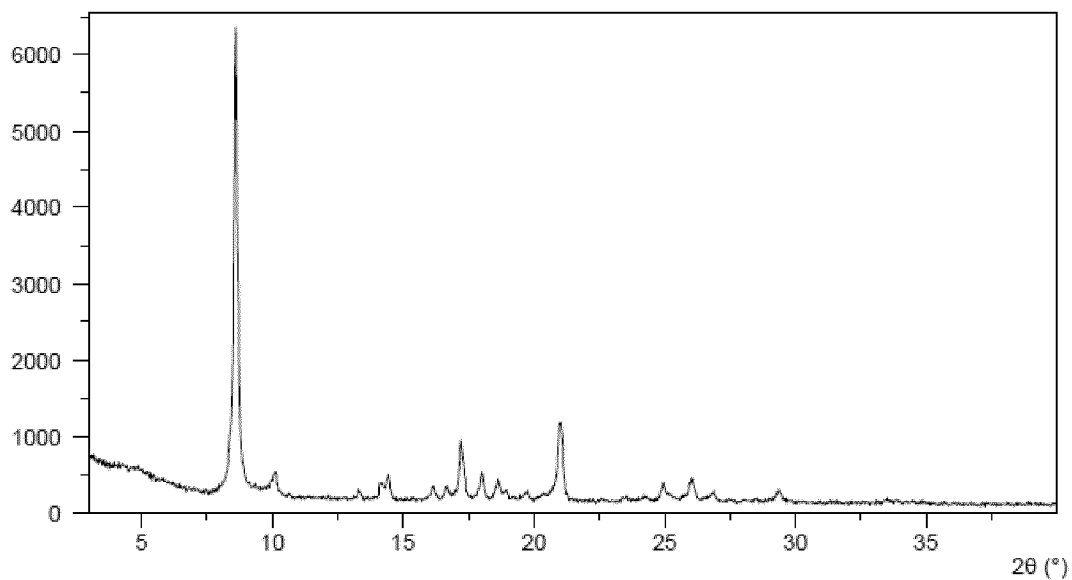
ФИГ.2



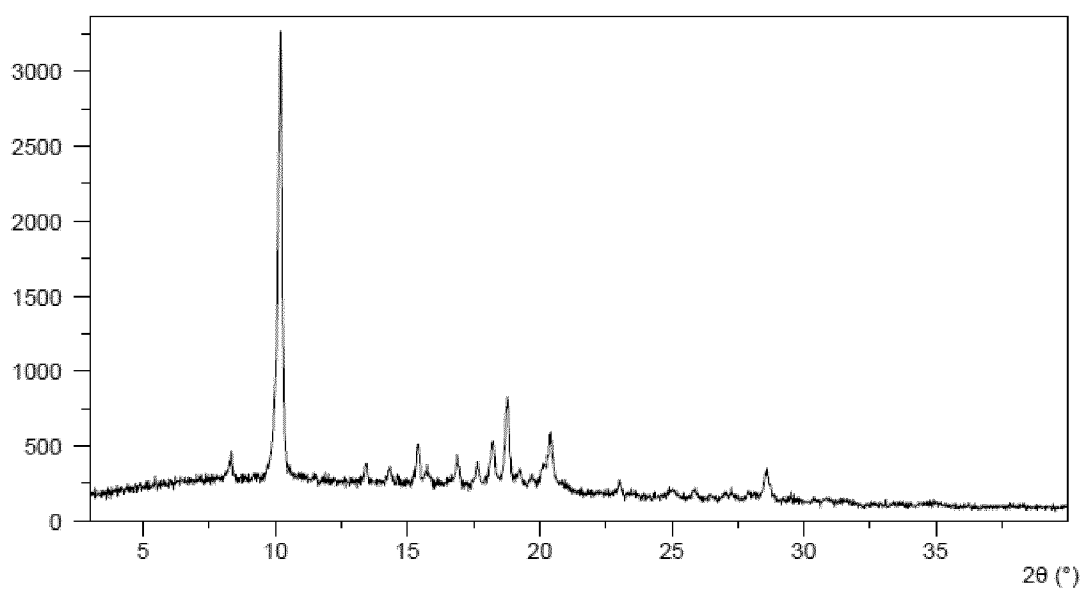
ФИГ. 3



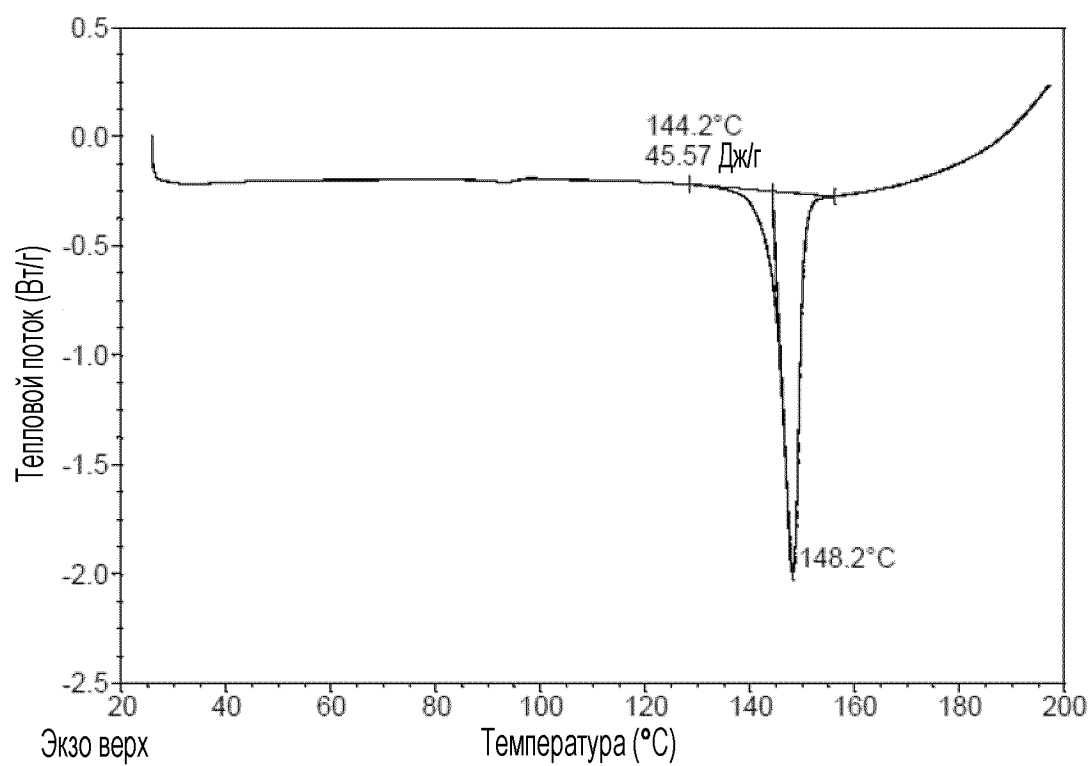
ФИГ. 4



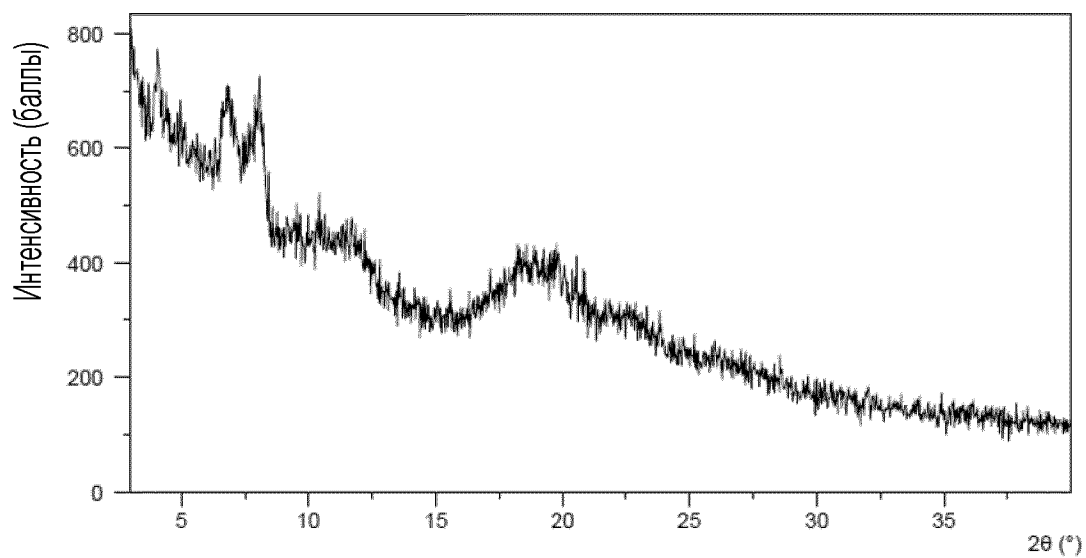
ФИГ. 5



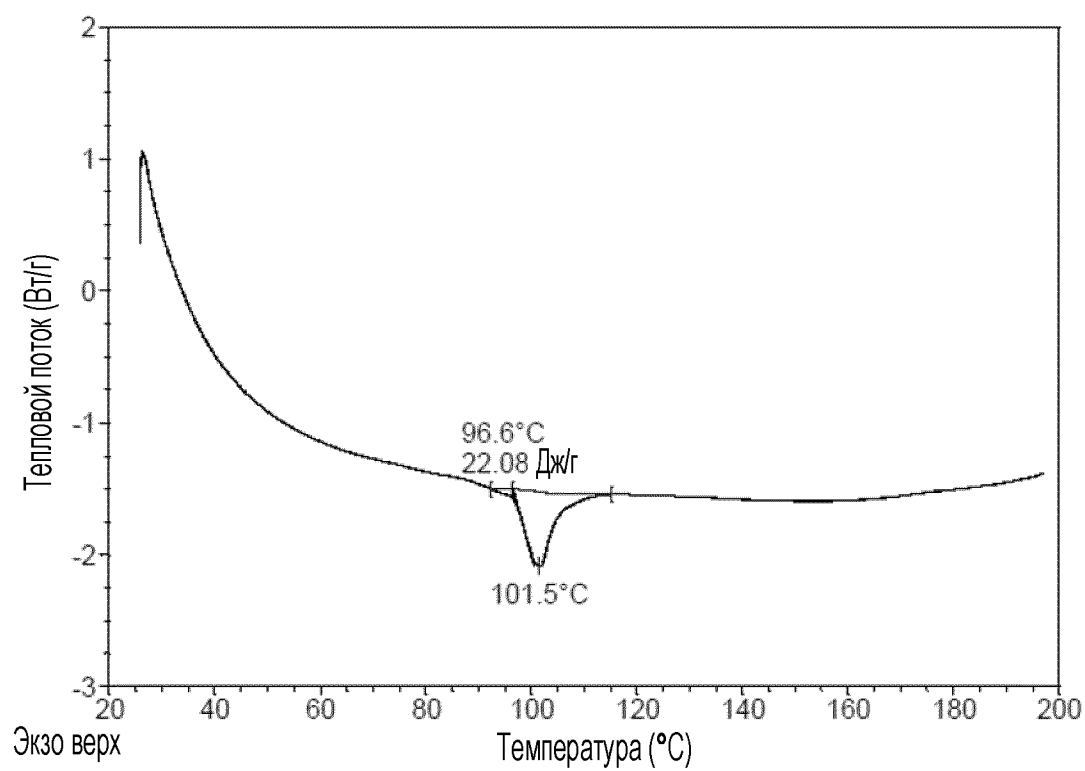
ФИГ. 6



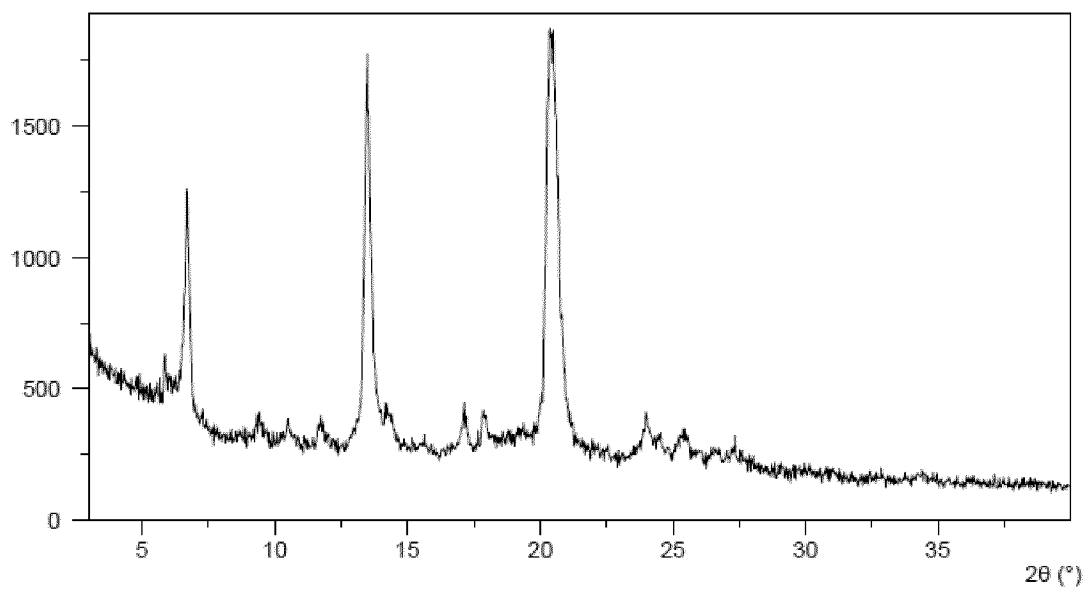
ФИГ.7



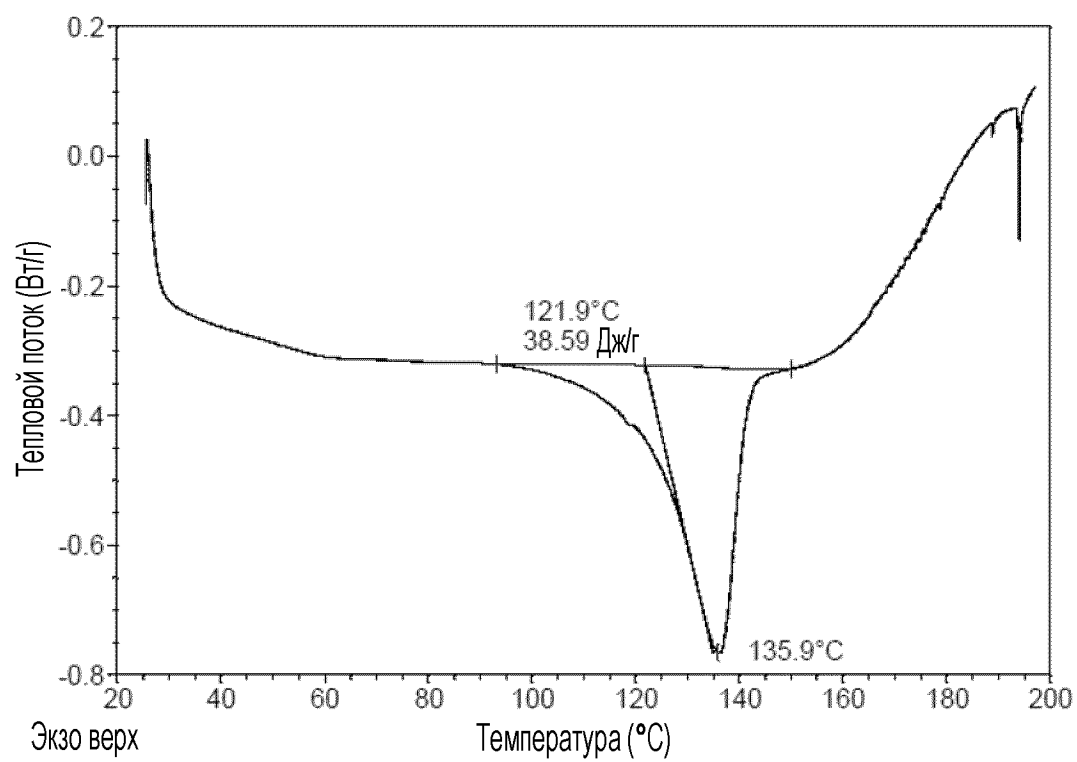
ФИГ.8



ФИГ. 9



ФИГ. 10

**ФИГ. 11**