

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034730**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

<b>(45)</b> Дата публикации и выдачи патента <b>2020.03.13</b>	<b>(51)</b> Int. Cl. <i>C07D 405/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/517</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/02</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>A61P 19/02</i> (2006.01) <i>A61P 27/02</i> (2006.01)
<b>(21)</b> Номер заявки <b>201790275</b>	
<b>(22)</b> Дата подачи заявки <b>2015.09.07</b>	

**(54) ФОРМА I СОЕДИНЕНИЯ 6-((6,7-ДИМЕТОКСИХИНАЗОЛИН-4-ИЛ)ОКСИ)-N,2-ДИМЕТИЛБЕНЗОФУРАН-3-КАРБОКСАМИДА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, ПРИМЕНЕНИЕ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ**

<b>(31)</b> 201410456350.9	<b>(56)</b> CN-A-101575333 WO-A2-2009137797
<b>(32)</b> 2014.09.10	
<b>(33)</b> CN	
<b>(43)</b> 2017.10.31	
<b>(86)</b> PCT/CN2015/089035	
<b>(87)</b> WO 2016/037550 2016.03.17	
<b>(71)(73)</b> Заявитель и патентовладелец: <b>ХАТЧИСОН МЕДИФАРМА ЛИМИТЕД (CN)</b>	
<b>(72)</b> Изобретатель: <b>Ву Чжэньпин, Ли Вэньцзи, Чу Юйпин (CN)</b>	
<b>(74)</b> Представитель: <b>Нилова М.И. (RU)</b>	

**(57)** В изобретении представлена форма I соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, фармацевтическая композиция, содержащая это соединение, способы его получения, применение этого соединения для лечения заболеваний, связанных с ингибированием KDR, и способ лечения заболеваний, связанных с ингибированием KDR.

**B1**

**034730**

**034730**

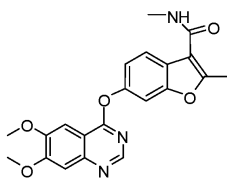
**B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической области, в нем предложены новые кристаллические формы, сольваты и их кристаллические формы соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, фармацевтические композиции, содержащие указанные новые кристаллические формы, а также способы их получения и применения.

### Уровень техники

Описываемое в настоящем документе соединение 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид с химической структурой формулы А демонстрирует активность ингибирования киназы KDR. Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и его рецептор VEGFR-2, также известный как рецептор, содержащий домен вставки киназы (KDR), образует важный ангиогенный путь. Исследования показали, что ингибирование KDR может вызывать апоптоз эндотелиальных клеток, который, следовательно, блокирует процесс ангиогенеза (Rubin M. Tuder, Chest, 2000, 117:281). Таким образом, ингибиторы KDR можно применять для лечения связанных с ангиогенезом расстройств, таких как рак, возрастная дегенерация желтого пятна и хроническое воспалительное заболевание. Исследования показали, что соединение 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид можно применять для лечения связанных с ангиогенезом расстройств, таких как лечение рака



Формула А

Способность соединения существовать по меньшей мере в одной кристаллической структуре или форме твердого состояния известна как полиморфизм. Многие соединения могут существовать в виде полиморфных кристаллов, и эти соединения могут также существовать в твердом аморфном состоянии. До тех пор, пока не будет обнаружен полиморфизм соединения, тяжело предсказать (1) будет ли конкретное соединение проявлять полиморфизм, (2) как получить какие-либо такие неизвестные полиморфы и (3) какими свойствами, такими как стабильность, будут обладать любые такие неизвестные полиморфы (см., например, J. Bernstein "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press, (2002)).

Поскольку свойства любого твердого материала зависят от структуры, также как и от природы самого соединения, различные формы твердого состояния соединения могут проявлять и часто проявляют различные физические и химические свойства. Различия в химических свойствах можно определить посредством различных аналитических методов, которые применяют для установления характеристик, анализа и сравнения. В конечном итоге эти различия в химических свойствах можно использовать для установления различий между разными формами твердого состояния, существование которых можно обнаружить. Кроме того, различия в физических свойствах форм твердых состояний, таких как растворимость и биодоступность, могут быть важны при приготовлении фармацевтического соединения. Как таковые, формы новых кристаллических и аморфных твердых состояний фармацевтических соединений, таких как указанное соединение формулы А, могут быть важны при разработке таких соединений.

Соединение 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид было впервые описано в заявке WO 2009/137797 A2, также в указанном документе были описаны способы его получения.

### Краткое описание изобретения

После многочисленных изысканий и исследований авторы настоящего изобретения обнаружили, что указанное соединение формулы А (6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид) может существовать в различных кристаллических формах и может образовывать сольваты с некоторыми растворителями. Существование различных полиморфных форм соединения формулы А исследуют с целью определения и получения наиболее подходящей формы указанного соединения для фармацевтического применения. На основе данных исследований в настоящем изобретении предложено указанное соединение формулы А в новой кристаллической форме, которая обозначена как форма I.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена новая кристаллическая форма указанного соединения формулы А, которая является кристаллической, негигроскопичной и стабильной.

Во-первых, в настоящем документе предложена форма I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, то есть форма I указанного соединения формулы А.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы получения кристаллической формы указанного соединения формулы А (такой как форма I), которые воспроизводимы и просты в эксплуатации.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество кристаллической формы указанного соединения формулы А (такой как

форма I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем документе также предложен способ лечения заболеваний, связанных с ингибированием KDR, например расстройств, связанных с ангиогенезом, таких как колоректальный рак, рак легкого, рак желудка или рак почки, у субъекта, признанного нуждающимся в этом. Указанный способ включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества указанного соединения формулы А, при этом указанное соединение формулы А существует в кристаллической форме указанного соединения формулы А, описанной в настоящем документе, такой как форма I.

В настоящем документе также предложено применение кристаллической формы указанного соединения формулы А (такой как форма I) для лечения заболеваний, связанных с ингибированием KDR. В некоторых вариантах реализации указанные заболевания представляют собой расстройства, связанные с ангиогенезом, которые выбраны из рака, возрастной дегенерации желтого пятна и хронического воспалительного заболевания.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 представлена дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы I указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения дифракции в градусах 2 тета, вертикальная ось (ось y) отображает значения интенсивности (количество импульсов).

На фиг. 2 представлена термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы I указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения теплового потока (мВт).

На фиг. 3 представлена термогравиметрическая (TG) кривая формы I указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения процентного содержания по массе (%).

На фиг. 4 представлена дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения дифракции в градусах 2 тета, вертикальная ось (ось y) отображает значения интенсивности (количество импульсов).

На фиг. 5 представлена термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения теплового потока (мВт).

На фиг. 6 представлена термогравиметрическая (TG) кривая формы II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения процентного содержания по массе (%).

На фиг. 7 представлена дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы III указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения дифракции в градусах 2 тета, вертикальная ось (ось y) отображает значения интенсивности (количество импульсов).

На фиг. 8 представлена термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы III указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения теплового потока (мВт).

На фиг. 9 представлена термогравиметрическая (TG) кривая формы III указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения процентного содержания по массе (%).

На фиг. 10 представлена дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, горизонтальная ось (ось x) отображает значения дифракции в градусах 2 тета, вертикальная ось (ось y) отображает значения интенсивности (количество импульсов).

На фиг. 11 представлена термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения теплового потока (мВт).

На фиг. 12 представлена термогравиметрическая (TG) кривая формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения процентного содержания по массе (%).

На фиг. 13 представлена дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы VII указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения дифракции в градусах 2 тета, вертикальная ось (ось y) отображает значения интенсивности (количество импульсов).

На фиг. 14 представлена термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы VII указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения теплового потока (мВт).

На фиг. 15 представлена термогравиметрическая (TG) кривая формы VII указанного соединения формулы А, горизонтальная ось (ось x) отображает значения температуры (°C), вертикальная ось (ось y) отображает значения процентного содержания по массе (%).

На фиг. 16 представлена дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы VIII соль-

вата указанного соединения формулы А с монодиоксаном, горизонтальная ось (ось х) отображает значения дифракции в градусах 2 тета, вертикальная ось (ось у) отображает значения интенсивности (количество импульсов).

На фиг. 17 представлена термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном, горизонтальная ось (ось х) отображает значения температуры (°С), вертикальная ось (ось у) отображает значения теплового потока (мВт).

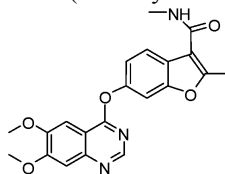
На фиг. 18 представлена термогравиметрическая (TG) кривая формы VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном, горизонтальная ось (ось х) отображает значения температуры (°С), вертикальная ось (ось у) отображает значения процентного содержания по массе (%).

Определения.

В контексте настоящей заявки (включая описание и формулу изобретения), если не указано иное, следующие сокращения или термины имеют значения, указанные ниже. Следует отметить, что формы единственного числа включают в себя множественное число объектов ссылки, за исключением тех, на которые контекст явно не указывает.

В контексте настоящего описания термин "кристаллическая форма согласно настоящему изобретению" относится к кристаллическим формам формы I, формы II, формы III, формы IV, формы VII или формы VIII указанного соединения формулы А или их сольватам, а также к их смесям. "Форма", "кристаллическая форма" и "полиморф" в настоящем документе можно использовать взаимозаменяемо.

В контексте настоящего описания термин "соединение формулы А" или "6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид" относится к соединению со следующей химической структурой формулы А (также упоминаемое как "соединение А"):



Формула А

В контексте настоящего описания термин "C<sub>3-6</sub>алканол" относится к полностью насыщенному неразветвленному или разветвленному алкиловому спирту, содержащему 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются следующими, n-пропанол, изопропанол, n-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, n-пентанол, изопентанол, n-гексанол и им подобные.

В контексте настоящего описания термин "неразветвленный или разветвленный C<sub>5-8</sub>алкан" относится к полностью насыщенному неразветвленному или разветвленному углеводороду, содержащему 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются следующими, n-пентан, n-гексан, n-гептан, n-октан.

В контексте настоящего описания термин "эфир органической кислоты с не более чем восьмью атомами углерода" относится к R<sub>1</sub>COOR<sub>2</sub>, при этом R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляют собой насыщенный или ненасыщенный линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода (углеводородный радикал C<sub>1-7</sub>), а общее число атомов углерода в R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> не превышает 7. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метилацетат, этилацетат, пропилацетат.

В контексте настоящего описания термин "галогеналкан с менее чем тремя атомами углерода" относится к полностью насыщенному углеводороду, содержащему 1 или 2 атома углерода, который замещен одним или несколькими атомами галогена, выбранными из F, Cl, Br или I. Примеры включают дихлорметан, трихлорметан, тетрагидрид углерода, 1,2-дихлорэтан и им подобные.

В контексте настоящего описания термин "приблизительно" относится к отклонению от данного численного значения выше или ниже заданного значения на величину не более 10%.

В контексте настоящего описания термин "по существу, свободный от других форм" относится к значению содержания указанных других форм, составляющему менее 40 мас.%, предпочтительно менее 30 мас.%, предпочтительно менее 20 мас.%, предпочтительно менее 10 мас.%, предпочтительно менее 5 мас.%, предпочтительно менее 1 мас.%.

В контексте настоящего описания термин "раствор" означает подходящую смесь для раскрытых в настоящем описании целей из одного или более растворенных веществ в одном или более растворителях. Имеется в виду то, что понятие раствора охватывает гомогенные смеси, а также гетерогенные смеси, такие как суспензии или другие суспензионные смеси, содержащие нерастворимый (нерастворенный) материал.

В контексте настоящего описания под термином "органический растворитель" в общем смысле подразумевают любой подходящий органический растворитель для целей, раскрытых в настоящем документе.

В контексте настоящего описания термин "растворитель, способствующий растворению" относится к любому органическому растворителю, который является подходящим, поскольку он способен полно-

стью или частично растворять субстрат в подходящих условиях, таких как подходящее количество и подходящая температура, такая как комнатная температура или повышенная температура.

В контексте настоящего описания термин "растворитель, неспособствующий растворению" относится к любому подходящему органическому растворителю, в котором субстрат обладает меньшей растворимостью, нежели чем в растворителе, способствующем растворению.

В контексте настоящего описания "фармацевтически приемлемые соли" включают, но не ограничиваются следующими, соли неорганических кислот, такие как гидрохлорат, гидробромат, фосфат, фосфит, сульфат, сульфит, нитрат и им подобные соли; а также соли органической кислоты, такие как малат, малеат, манделат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, аспаргат, глутамат, 2-гидроксил-2-фенилпропионат, глюконат, пропионат, лактат, камфорсульфонат, метансульфонат, этансульфонат, нафталинсульфонат, н-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат,  $\beta$ -гидроксипропионат, бензоат, салицилат, стеарат и алканоат, такой как ацетат,  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ , где  $n$  принимает значение от 0 до 4, и им подобные соли. Аналогичным образом фармацевтически приемлемые катионы включают, но не ограничиваются ими, натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний.

Кроме того, если описанное в настоящем документе соединение получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора указанной кислотно-аддитивной соли. И наоборот, если указанный продукт представляет собой свободное основание, то описанную выше аддитивную соль можно получить путем растворения указанного свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки указанного раствора кислотой в соответствии с общепринятыми способами получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалистам в данной области будут понятны различные методики синтеза, которые можно применять в рамках проведения обычных исследований для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

Термин "эффективное количество" указанного соединения формулы А, включая кристаллическую форму, сольватов и их кристаллических форм, описанных в настоящем документе, означает количество, эффективное при введении субъекту, признанному нуждающимся в этом, такому как человек или пациент, не являющийся человеком, для облегчения, улучшения симптомов или прекращения, или задержки прогрессирования по меньшей мере одного заболевания, связанного с KDR, таких как связанных с ангиогенезом расстройств, например рак, возрастная дегенерация желтого пятна и хроническое воспалительное заболевание. "Эффективное количество" может варьироваться в зависимости от различных факторов, таких как соединение, состояние подвергаемого лечению заболевания, тяжесть подвергаемого лечению заболевания, возраст и состояние здоровья индивидуума, путь и форма введения, мнение лечащего врача или ветеринарного врача и так далее.

В контексте настоящего описания термин "субъект" означает млекопитающих и не млекопитающих. Млекопитающее означает любого члена из класса млекопитающих, включая, но не ограничиваясь следующими, людей; приматов, не являющихся человеком, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и им подобных. Примеры не млекопитающих включают, но не ограничиваются следующими, птиц и им подобных. Указанный термин "субъект" не обозначает конкретный возраст или пол.

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящем документе предложены новые кристаллические формы, сольваты и их кристаллические формы соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид.

Указанные новые кристаллические формы согласно настоящему изобретению являются кристаллическими, негигроскопичными и стабильными.

Как описано в настоящем документе, указанные новые кристаллические формы согласно настоящему изобретению можно идентифицировать при помощи любого одного или более аналитических методов анализа твердого состояния вещества. Например, описанные в настоящем документе кристаллические формы можно охарактеризовать в соответствии с любым одним или более из методов, например рентгеновской порошковой дифракцией, параметрами решетки, полученными из монокристалла, инфракрасной спектроскопией с преобразованием Фурье, данными кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и/или термогравиметрической кривой. И если характеристика по одному из этих методов указывает на существование описанных в настоящем документе форм, это не означает, что какой-либо один из других методов не указывает на это существование.

Как описано в настоящем документе, указанные новые кристаллические формы можно охарактеризовать в соответствии с дифрактограммами рентгеновской порошковой дифракции. Тем не менее в данной области техники известно, что интенсивность и/или измеренные пики на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции различных партий кристаллической формы могут варьироваться, например, из-за различных условий проведения эксперимента и/или предпочтительных ориентаций. В соответствии с точностью прибора погрешность измерения в значениях в градусах  $2\theta$  составляет приблизи-

тельно  $\pm 0,2 \ 2\theta$ . Тем не менее известно, что значение относительной интенсивности пиков более зависит от определенных свойств измеряемых образцов, таких как размер кристалла в образце, эффект ориентации кристаллической структуры и чистота анализируемых материалов, нежели чем положение пика, поэтому может возникнуть отклонение в значении интенсивности пика приблизительно в  $\pm 20\%$  или большем диапазоне. Однако независимо от экспериментальных и аппаратных ошибок и принципов, таких как предпочтительная ориентация, специалист в данной области техники может обнаружить достаточное количество информации по данным из дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), предложенных в настоящем документе, для идентификации формы I и любых других описанных в настоящем документе кристаллических форм.

#### Форма I.

В настоящем документе предложена форма I указанного соединения формулы A.

В некоторых вариантах реализации форму I указанного соединения формулы A можно охарактеризовать в соответствии с дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I соединения формулы A может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,3, 10,7, 13,9, 14,6°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I соединения формулы A может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 19,9°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I соединения формулы A может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 16,3, 19,9°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I соединения формулы A может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 16,3, 19,9, 21,1, 21,3 и 25,8°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I соединения формулы A может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 12,2, 16,3, 19,9, 21,1, 21,3, 23,1, 23,3 и 25,8°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации указанная форма I соединения формулы A может иметь дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, представленную на фиг. 1. Однако независимо от экспериментальных и аппаратных ошибок и принципов, таких как предпочтительная ориентация, специалист в данной области техники может обнаружить достаточное количество информации по данным из XRPD, предложенных в настоящем документе, для идентификации формы I указанного соединения формулы A и любых других кристаллических форм.

В некоторых вариантах реализации форму I указанного соединения формулы A можно охарактеризовать в соответствии с термограммой DSC. В некоторых вариантах реализации форма I указанного соединения формулы A имеет DSC-кривую, представленную на фиг. 2. На DSC-термограмме эндотермический пик указанной формы I соединения формулы A присутствует при значении температуры от приблизительно 247,3 до 248,3°C.

В некоторых вариантах реализации форму I указанного соединения формулы A можно охарактеризовать при помощи термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах реализации указанная форма I соединения формулы A имеет TGA-кривую, представленную на фиг. 3, что указывает на описанную в настоящем документе форму I как на безводный материал или чистую форму.

В некоторых вариантах реализации форма I указанного соединения формулы A, по существу, не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание формы I указанного соединения формулы A составляет по меньшей мере 99 мас.%, по меньшей мере 95 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или даже ниже до 80 мас.%. Также, например, содержание формы I указанного соединения формулы A составляет по меньшей мере 70 мас.% или по меньшей мере 60 мас.%. Кроме того, например, содержание формы I указанного соединения формулы A составляет по меньшей мере 50 мас.%.

#### Способы получения формы I.

##### Способ A.

В настоящем документе также предложен способ получения формы I указанного соединения формулы A, включающий:

(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид по меньшей мере с одним растворителем, способствующим растворению, или смесью спо-

способствующих растворению растворителей и нагревание указанной смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора; при этом указанный по меньшей мере один растворитель, способствующий растворению, выбран из метанола, C<sub>3-6</sub>-алканолола, уксусной кислоты и апротонного растворителя; указанная смесь способствующих растворению растворителей выбрана из смеси двух или более апротонных растворителей или смеси смешиваемого с водой органического растворителя и воды, в которой значение объемного содержания смешиваемого с водой органического растворителя в процентах в смеси способствующего растворению растворителя составляет менее чем приблизительно 50%;

(2) медленное охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до температуры окружающей среды и затем

(3) выделение с получением твердого вещества формы I указанного соединения формулы А;

(4) сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации указанный C<sub>3-6</sub>-алканол представляет собой, например, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, н-гексанол и им подобные.

В некоторых вариантах реализации указанные апротонные растворители выбраны из ацетона, метилэтилкетона, толуола, ацетонитрила, N,N-диметилформамида (ДМФА), тетрагидрофурана (ТГФ), дихлорметана (ДХМ) и неразветвленного или разветвленного C<sub>5-8</sub>-алкана, такого как н-гептан.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из ацетона, метанола, этанола и ацетонитрила.

В некоторых вариантах реализации значение объемного содержания смешиваемого с водой органического растворителя в процентах в указанной смеси способствующих растворению растворителей составляет менее чем приблизительно 35%.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель и воду смешивают в надлежащем соотношении. В некоторых вариантах реализации объемное соотношение смешиваемого с водой органического растворителя и воды составляет приблизительно 1:2, как, например, метанол/вода (приблизительно 1/2 в об./об.), этанол/вода (приблизительно 1/2 в об./об.), ацетонитрил/вода (приблизительно 1/2 в об./об.).

В некоторых вариантах реализации указанный по меньшей мере один растворитель, способствующий растворению, выбран из смесей двух или трех органических растворителей, например смесей ацетона и ТГФ (в объемном соотношении от приблизительно 5/1 до приблизительно 1/7), смесей ТГФ и ацетонитрила (в объемном соотношении от приблизительно 1/3 до приблизительно 1/7), смесей ДХМ, уксусной кислоты и н-гептана (приблизительно 4/1/5 в об./об./об.) и им подобных.

В некоторых вариантах реализации указанное охлаждение раствора до температуры окружающей среды можно осуществлять медленно при перемешивании, как, например, перемешивание при средней скорости, к примеру, при скорости, составляющей от 50 до 200 об/мин.

В некоторых вариантах реализации указанная температура сушки и время сушки должны быть надлежащими для того, чтобы обеспечить полное высыхание указанного твердого вещества и сохранить основные свойства.

Способ В.

В настоящем документе также предложен альтернативный способ получения формы I указанного соединения формулы А, включающий:

(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид по меньшей мере с одним растворителем, способствующим растворению, дальнейшее нагревание указанной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора; при этом способствующий растворению растворитель выбран из этанола, изопропанола, ацетона, дихлорметана, диметилсульфоксида (ДМСО) и N,N-диметилформамида;

(2) добавление по меньшей мере одного не способствующего растворению растворителя к указанному первому раствору с получением второго раствора;

(3) обеспечение медленного самопроизвольного охлаждения второго раствора до температуры окружающей среды и затем

(4) выделение с получением твердого вещества формы I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид;

(5) сушку твердого вещества, полученного на стадии (4).

В некоторых вариантах реализации упомянутый растворитель, не способствующий растворению, выбран из воды, неразветвленного или разветвленного C<sub>5-8</sub>-алкана (такого как н-гептан) и эфиров органических кислот с не более чем восемью атомами углерода (таких как этилацетат).

В некоторых вариантах реализации указанный растворитель, не способствующий растворению, выбран из воды, н-гептана и этилацетата.

В некоторых вариантах реализации объемное соотношение указанного растворителя, способствующего растворению, и растворителя, не способствующего растворению, составляет от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 2,5:1.

В некоторых вариантах реализации количество указанного по меньшей мере одного способствующего

шего растворению растворителя, применяемого на стадии (1) способа В, составляет приблизительно от 20 до 380 мл на 1 г соединения формулы А (соотношение об./мас.).

Способ С.

В настоящем документе также предложен альтернативный способ получения формы I указанного соединения формулы А, включающий:

(1) суспендирование твердого вещества соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид в соответствующем количестве системы растворителей; при этом указанная система растворителей выбрана из растворителя, способствующего растворению (такого как ацетон), или смеси растворителей, содержащей смешиваемый с водой органический растворитель и воду, в которой значение объемного содержания смешиваемого с водой органического растворителя в смеси растворителей в процентах составляет менее чем приблизительно 80%;

(2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1), в течение периода времени;

(3) выделение с получением твердого вещества формы I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид;

(4) сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации указанное твердое вещество соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, применяемое на стадии (1), может представлять собой монокристаллическую форму, такую как форма I, форма II или форма III, или смесь двух или более данных форм.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) соединение 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид полностью не растворяется в суспензионной системе, при этом некоторая часть остается твердой.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из ацетона, метанола, этанола и ацетонитрила. Когда выбранный смешиваемый с водой органический растворитель представляет собой этанол, значение объемного содержания этанола в указанной системе растворителей в процентах составляет не более чем приблизительно 25%.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель и воду смешивают в надлежащем соотношении. В некоторых вариантах реализации объемное соотношение смешиваемого с водой органического растворителя и воды составляет от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:9 или составляет приблизительно 1:1, как, например, этанол/вода (от приблизительно 1/3 до приблизительно 1/9 в об./об.), ацетон/вода (приблизительно 1/1 в об./об.).

В некоторых вариантах реализации нагревание применяют на упомянутой стадии (2) при перемешивании указанной суспензии, и температура нагревания не превышает температуру кипения системы растворителей, такую как приблизительно 40°C, приблизительно 60°C и приблизительно 70°C. Нагревание может способствовать превращению указанного твердого вещества в суспензионной системе в форму I указанного соединения формулы А.

Сольват с этанолом.

В настоящем документе также предложен сольват указанного соединения формулы А с этанолом.

В некоторых вариантах реализации сольват указанного соединения формулы А с этанолом представляет собой гемизтанол сольват.

В некоторых вариантах реализации гемизтанол сольват указанного соединения формулы А представляет собой форму II.

В некоторых вариантах реализации форму II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А можно охарактеризовать в соответствии с дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 8,2, 10,3, 12,1 и 13,2°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 4,2, 4,6, 8,2, 9,3, 10,3, 12,1, 13,2 и 14,6°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 4,2, 4,6, 7,2, 8,2, 9,3, 10,3, 12,1, 13,2, 14,6 и 18,2°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 4,2, 4,6, 5,2, 7,2, 8,2, 9,3, 10,3, 12,1, 13,2, 14,6, 18,2 и 23,5°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы



II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 4,2, 4,6, 5,2, 7,2, 8,2, 8,9, 9,3, 10,3, 11,4, 12,1, 13,2, 14,6, 18,2, 19,9, 20,4, 22,1, 23,5 и  $26,2^\circ$ , каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации указанная форма II гемиэтанол сольвата соединения формулы А может иметь дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, представленную на фиг. 4. Однако независимо от экспериментальных и аппаратных ошибок и принципов, таких как предпочтительная ориентация, специалист в данной области техники может обнаружить достаточное количество информации по данным из XRPD, предложенных в настоящем документе, для идентификации формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А и любых других кристаллических форм.

В некоторых вариантах реализации форму II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А можно охарактеризовать в соответствии с термограммой DSC. В некоторых вариантах реализации указанная форма II гемиэтанол сольвата соединения формулы А имеет DSC-кривую, представленную на фиг. 5. На DSC-термограмме эндотермический пик указанной формы II гемиэтанол сольвата соединения формулы А присутствует при значении температуры от приблизительно  $245,7$  до  $247,0^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации форму II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А можно охарактеризовать при помощи термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах реализации указанная форма II гемиэтанол сольвата соединения формулы А имеет TGA-кривую, представленную на фиг. 6, что указывает на описанную в настоящем документе форму II как на гемиэтанол сольват.

В некоторых вариантах реализации форма II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А, по существу, не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А составляет по меньшей мере 99 мас.%, по меньшей мере 95 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или даже ниже до 80 мас.%. Также, например, содержание формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А составляет по меньшей мере 70 мас.% или по меньшей мере 60 мас.%. Кроме того, например, содержание формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А составляет по меньшей мере 50 мас.%.

Способ получения формы II.

Способ А.

В настоящем документе также предложен способ получения формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А, включающий:

(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамиды по меньшей мере с одним растворителем, способствующим растворению, и нагревание указанной смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора; при этом указанный способствующий растворению растворитель выбран из этанола или смеси растворителей, содержащей этанол и апротонный растворитель, в которой значение объемного содержания этанола в смеси растворителей в процентах составляет не менее чем приблизительно 65%;

(2) медленное охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до температуры окружающей среды и затем

(3) выделение с получением твердого вещества формы II 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамиды;

(4) сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации указанный апротонный растворитель представляет собой тетрагидрофуран или воду. В некоторых вариантах реализации указанный этанол и апротонный растворитель смешивают в надлежащем соотношении с образованием смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации объемное соотношение этанола и апротонного растворителя составляет приблизительно 5:1 или приблизительно 2:1, как, например, этанол/тетрагидрофуран (примерно 5/1 в об./об.), этанол/вода (примерно 2/1 в об./об.).

В некоторых вариантах реализации указанное охлаждение раствора до температуры окружающей среды можно осуществлять медленно при перемешивании, как, например, перемешивание при средней скорости, к примеру, при скорости, составляющей от 50 до 200 об/мин.

В некоторых вариантах реализации необходима надлежащая температура сушки и время сушки для того, чтобы обеспечить полное высыхание указанного твердого вещества и сохранение желаемых свойств у кристаллической формы.

Способ В.

В настоящем документе также предложен альтернативный способ получения формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А, включающий:

(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамиды по меньшей мере с одним растворителем, способствующим растворению, с дальнейшим нагреванием указанной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора; при этом указанный способствующий растворению растворитель выбран из этанола или смеси раствори-

телей, содержащей этанол и слабую органическую кислоту;

(2) добавление по меньшей мере одного растворителя, не способствующего растворению, к указанному первому раствору при температуре кипения с получением второго раствора, при этом указанный растворитель, неспособствующий растворению, представляет собой неразветвленный или разветвленный  $C_{5-8}$ алкан, такой как н-гептан;

(3) обеспечение медленного самопроизвольного охлаждения второго раствора до температуры окружающей среды и затем

(4) выделение с получением твердого вещества формы II 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид;

(5) сушку твердого вещества, полученного на стадии (4).

В некоторых вариантах реализации указанная слабая органическая кислота представляет собой уксусную кислоту. В некоторых более конкретных вариантах реализации объемное соотношение этанола и уксусной кислоты составляет приблизительно 1:3.

В некоторых вариантах реализации значение объемного содержания этанола в процентах в системе растворителей (общем количестве растворителя, способствующего растворению, и растворителя, не способствующего растворению) составляет не менее чем приблизительно 30%.

В некоторых вариантах реализации количество указанной системы растворителей, способствующих растворению, содержащей этанол и слабую органическую кислоту, составляет от 60 до 300 мл на 1 г соединения А, применяемого на стадии (1) (соотношение об./мас.).

Способ С.

В настоящем документе также предложен альтернативный способ получения формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А, включающий:

(1) суспендирование твердого вещества соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид в соответствующем количестве системы растворителей; при этом указанная система растворителей выбрана из этанола, смеси растворителей, содержащей этанол и неразветвленный или разветвленный  $C_{5-8}$ алкан (такой как н-гептан), или смеси растворителей, содержащей этанол и воду, в которой значение объемного содержания этанола в процентах в смеси растворителей, содержащей этанол и воду, составляет не менее чем приблизительно 80%;

(2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1), в течение периода времени в определенном интервале температур;

(3) выделение с получением формы II 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид.

В некоторых вариантах реализации указанное твердое вещество соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, применяемое на стадии (1), может представлять собой монокристаллическую форму, такую как форма I, форма II, форма III или форма IV, или смесь двух или более данных форм.

В некоторых вариантах реализации объемное соотношение этанола и неразветвленного или разветвленного  $C_{5-8}$ алкана (такого как н-гептан) в указанной смеси растворителей составляет приблизительно 1:4. В некоторых вариантах реализации надлежащее объемное соотношение этанола и воды составляет приблизительно 4:1.

Как описано в настоящем документе перемешивание осуществляют при температуре меньшей, чем температура кипения указанной системы растворителей, такой как комнатная температура, приблизительно  $40^{\circ}\text{C}$  и приблизительно  $60^{\circ}\text{C}$ .

Форма III.

В настоящем документе также предложена форма III указанного соединения формулы А.

В некоторых вариантах реализации форму III указанного соединения формулы А можно охарактеризовать в соответствии с дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы III соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие  $7,2$ ,  $8,6$ ,  $14,4$  и  $15,2^{\circ}$ , каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^{\circ}$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы III соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие  $4,9$ ,  $7,2$ ,  $8,6$ ,  $12,0$ ,  $14,4$ ,  $15,2$ ,  $25,4$  и  $26,1^{\circ}$ , каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^{\circ}$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы III соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие  $4,9$ ,  $7,2$ ,  $8,6$ ,  $12,0$ ,  $14,4$ ,  $15,2$ ,  $25,4$ ,  $26,1$  и  $29,1^{\circ}$ , каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^{\circ}$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы III соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях

в градусах  $2\theta$ ), составляющие 4,9, 7,2, 8,6, 12,0, 14,4, 15,2, 16,2, 20,4, 22,4, 25,4, 26,1, 29,1 и 32,7°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы III соединения формулы A может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 4,9, 7,2, 8,6, 12,0, 14,4, 15,2, 16,2, 17,3, 19,9, 20,4, 22,4, 24,0, 24,3, 24,9, 25,4, 26,1, 29,1 и 32,7°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации указанная форма III соединения формулы A может иметь дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, представленную на фиг. 7. Однако независимо от экспериментальных и аппаратных ошибок и принципов, таких как предпочтительная ориентация, специалист в данной области техники может обнаружить достаточное количество информации по данным из XRPD, предложенных в настоящем документе, для идентификации формы III и любых других кристаллических форм.

В некоторых вариантах реализации форму III указанного соединения формулы A можно охарактеризовать в соответствии с термограммой DSC. В некоторых вариантах реализации указанная форма III соединения формулы A имеет DSC-кривую, представленную на фиг. 8. На DSC-термограмме эндотермический пик указанной формы III соединения формулы A присутствует при значении температуры от приблизительно 248,0 до 249,0°C.

В некоторых вариантах реализации форму III указанного соединения формулы A можно охарактеризовать при помощи термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах реализации указанная форма III соединения формулы A имеет TGA-кривую, представленную на фиг. 9, что указывает на форму III как на безводный материал или чистую форму.

В некоторых вариантах реализации указанная форма III соединения формулы A, по существу, не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание формы III составляет по меньшей мере 99 мас.%, по меньшей мере 95 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или даже ниже до 80 мас.%. Также, например, содержание формы III составляет по меньшей мере 70 мас.% или по меньшей мере 60 мас.%. Кроме того, например, содержание формы III составляет по меньшей мере 50 мас.%.

Способ получения формы III.

В настоящем документе также предложен способ получения формы III указанного соединения формулы A, включающий:

(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамиды со смесью растворителей, содержащей апротонный растворитель и воду, при этом объемное соотношение апротонного растворителя и воды в указанной смеси растворителей составляет не менее чем приблизительно 1:2,5, и нагревание указанной смеси с получением раствора;

(2) медленное охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до температуры окружающей среды и затем

(3) выделение с получением формы III 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамиды.

В некоторых вариантах реализации указанный апротонный растворитель выбран из тетрагидрофурана и ацетонитрила.

В некоторых вариантах реализации указанный апротонный растворитель и воду смешивают в надлежащем объемном соотношении с образованием растворителя, способствующего растворению. Например, объемное соотношение указанного апротонного растворителя и воды составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 7:1, как, например, тетрагидрофуран/вода (от приблизительно 1/1 в об./об. до приблизительно 3/1 в об./об.), ацетонитрил/вода (от приблизительно 1/1 в об./об. до приблизительно 7/1 в об./об.).

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) осуществляют нагревание указанной смеси до кипения с обратным холодильником или до такой температуры как приблизительно 72°C.

Как описано в настоящем документе охлаждение указанного раствора до температуры окружающей среды можно осуществлять медленно при перемешивании, как, например, охлаждать при перемешивании при средней скорости, например при скорости, составляющей от 50 до 200 об/мин.

Сольват с уксусной кислотой.

В настоящем документе также предложен сольват указанного соединения формулы A с уксусной кислотой.

В некоторых вариантах реализации сольват указанного соединения формулы A с уксусной кислотой представляет собой сольват с моноуксусной кислотой.

В некоторых вариантах реализации сольват указанного соединения формулы A с моноуксусной кислотой представляет собой форму IV.

В некоторых вариантах реализации форму IV сольвата указанного соединения формулы A с моноуксусной кислотой можно охарактеризовать в соответствии с дифрактограммой рентгеновской порошко-

вой дифракции.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,7, 7,6, 10,5 и 11,5°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,7, 7,6, 10,1, 10,5, 11,5, 13,3, 15,4 и 17,3°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,7, 7,6, 10,1, 10,5, 11,5, 13,3, 15,4, 17,3 и 20,2°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,7, 7,6, 10,1, 10,5, 11,5, 13,3, 15,4, 17,3, 20,2, 21,2, 22,7, 26,4, 26,9, 31,0 и 32,9°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,7, 7,6, 10,1, 10,5, 11,5, 13,3, 15,4, 16,3, 17,3, 18,1, 20,2, 21,2, 22,1, 22,7, 26,4, 26,9, 29,7, 31,0, 32,0 и 32,9°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации указанная форма IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой может иметь дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, представленную на фиг. 10. Однако независимо от экспериментальных и аппаратных ошибок и принципов, таких как предпочтительная ориентация, специалист в данной области техники может обнаружить достаточное количество информации по данным из XRPD, предложенных в настоящем документе, для идентификации формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой и любых других кристаллических форм.

В некоторых вариантах реализации форму IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой можно охарактеризовать в соответствии с термограммой DSC. В некоторых вариантах реализации указанная формы IV сольвата соединения формулы А с моноуксусной кислотой имеет DSC-кривую, представленную на фиг. 11. На DSC-термограмме эндотермический пик указанной формы IV сольвата соединения формулы А с моноуксусной кислотой присутствует при значении температуры от приблизительно 245,1 до 247,4°C.

В некоторых вариантах реализации форму IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой можно охарактеризовать при помощи термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах реализации указанная форма IV сольвата соединения формулы А с моноуксусной кислотой имеет TGA-кривую, представленную на фиг. 12, что указывает на описанную в настоящем документе форму IV как на сольват с моноуксусной кислотой.

В некоторых вариантах реализации форма IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, по существу, не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой составляет по меньшей мере 99 мас.%, по меньшей мере 95 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или даже ниже до 80 мас.%. Также, например, содержание формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой составляет по меньшей мере 70 мас.% или по меньшей мере 60 мас.%. Кроме того, например, содержание формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой составляет по меньшей мере 50 мас.%.

Способ получения формы IV.

В настоящем документе также предложен способ получения формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, включающий:

(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид с системой растворителей, содержащей уксусную кислоту, и нагревание указанной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора;

(2) добавление по меньшей мере одного растворителя, не способствующего растворению, к указанному первому раствору с получением второго раствора;

(3) обеспечение медленного самопроизвольного охлаждения второго раствора до температуры окружающей среды и затем

(4) выделение с получением формы IV 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид.

В некоторых вариантах реализации указанная система растворителей выбрана из смеси растворителей, содержащей уксусную кислоту и галогеналкан с менее чем тремя атомами углерода (такой как дихлорметан), или в качестве указанной системы растворителей применяют только уксусную кислоту. В некоторых более конкретных вариантах реализации процент содержания уксусной кислоты в указанной системе растворителей составляет не менее 5%. В некоторых более конкретных вариантах реализации объемное соотношение уксусной кислоты и дихлорметана составляет приблизительно 5:1.

В некоторых вариантах реализации указанный неспособствующий растворению растворитель выбран из неразветвленного или разветвленного  $C_{5-8}$ -алкана, такого как *n*-гептан.

В некоторых вариантах реализации объемное соотношение указанного растворителя, препятствующего растворению, к растворяющей системе составляет не менее чем приблизительно 1:1.

В некоторых вариантах реализации количество указанной системы растворителей, применяемое на стадии (1) указанного способа, составляет от приблизительно 20 до 30 мл на 1 г соединения А (соотношение об./мас.).

Форма VII.

В настоящем документе также предложена форма VII указанного соединения формулы А.

В некоторых вариантах реализации форму VII указанного соединения формулы А можно охарактеризовать в соответствии с дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы VII соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 9,0, 11,8 и 13,6°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы VII соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 6,8, 9,0, 11,8, 13,6, 14,9 и 18,2°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы VII соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,9, 6,8, 7,1, 9,0, 11,8, 13,6, 14,9 и 18,2°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы VII соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,9, 6,8, 7,1, 9,0, 11,8, 13,6, 14,9, 18,2, 21,4, 23,7 и 26,0°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы VII соединения формулы А может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,9, 6,8, 7,1, 9,0, 11,8, 13,6, 14,9, 18,2, 19,1, 19,7, 21,4, 23,7, 26,0, 27,5, 28,1, 29,1 и 30,0°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации указанная форма VII соединения формулы А может иметь дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, представленную на фиг. 13. Однако независимо от экспериментальных и аппаратных ошибок и принципов, таких как предпочтительная ориентация, специалист в данной области техники может обнаружить достаточное количество информации по данным из XRPD, предложенных в настоящем документе, для идентификации формы VII указанного соединения формулы А и любых других кристаллических форм.

В некоторых вариантах реализации форму VII указанного соединения формулы А можно охарактеризовать в соответствии с термограммой DSC. В некоторых вариантах реализации указанная форма VII соединения формулы А имеет DSC-кривую, представленную на фиг. 14. На DSC-термограмме эндотермический пик указанной формы VII соединения формулы А присутствует при значении температуры от приблизительно 245,4 до 247,8°C.

В некоторых вариантах реализации форму VII указанного соединения формулы А можно охарактеризовать при помощи термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах реализации указанная форма VII соединения формулы А имеет TGA-кривую, представленную на фиг. 15, что указывает на описанную в настоящем документе форму VII как на безводный материал или чистую форму.

В некоторых вариантах реализации форма VII указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, по существу, не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание формы VII указанного соединения формулы А составляет по меньшей мере 99 мас.%, по меньшей мере 95 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или даже ниже до 80 мас.%. Также, например, содержание формы VII указанного соединения формулы А составляет по меньшей мере 70 мас.% или по меньшей мере 60 мас.%. Кроме того, например, содержание формы VII указанного соединения формулы А составляет по меньшей мере 50 мас.%.

Способ получения формы VII.

В настоящем документе также предложен способ получения формы VII указанного соединения формулы А, включающий:

(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамиды со смесью растворителей, содержащей апротонный растворитель и воду, при этом объемное соотношение указанного апротонного растворителя и воды в указанной смеси растворителей составляет приблизительно 1:1, и нагревание указанной смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора;

(2) медленное охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до температуры окружающей среды и затем

(3) выделение твердых осадков, полученных на стадии (2);

(4) сушку твердого вещества с получением формы VII 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамиды.

В некоторых вариантах реализации указанный апротонный растворитель выбран из тетрагидрофурана.

В некоторых вариантах реализации охлаждения указанного раствора до температуры окружающей среды можно осуществлять медленно при перемешивании, как, например, охлаждать при перемешивании при средней скорости, например при скорости, составляющей от 50 до 200 об/мин.

В некоторых вариантах реализации условия сушки на стадии (4) выбирают из диапазона значений давлений от окружающей среды до вакуума и температур от комнатной температуры до приблизительно 55°C и времени сушки от приблизительно 16 до приблизительно 48 ч.

Сольват с диоксаном.

В настоящем документе также предложен сольват указанного соединения формулы А с диоксаном.

В некоторых вариантах реализации сольват указанного соединения формулы А с диоксаном представляет собой сольват с монодиоксаном.

В некоторых вариантах реализации сольват указанного соединения формулы А с монодиоксаном представляет собой форму VIII.

В некоторых вариантах реализации форму VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном можно охарактеризовать в соответствии с дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы VIII указанного соединения формулы А с монодиоксаном может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 9,0, 14,5, 16,3 и 16,8°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы VIII соединения формулы А с монодиоксаном может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,7, 8,2, 9,0, 11,4, 14,5, 16,3 и 16,8°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы VIII соединения формулы А с монодиоксаном может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,7, 8,2, 9,0, 11,4, 12,7, 14,5, 16,3, 16,8, 22,9 и 25,9°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы VIII соединения формулы А с монодиоксаном может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,7, 8,2, 9,0, 11,4, 12,7, 14,5, 16,3, 16,8, 17,9, 22,9, 25,9 и 29,8°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы VIII соединения формулы А с монодиоксаном может иметь характеристические углы дифракции (в значениях в градусах  $2\theta$ ), составляющие 5,7, 8,2, 9,0, 11,4, 12,7, 14,5, 16,3, 16,8, 17,9, 20,3, 21,6, 21,9, 22,9, 23,7, 24,5, 25,9, 29,2, 29,8, 33,9 и 37,4°, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации указанная форма VIII сольвата соединения формулы А с монодиоксаном может иметь дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, представленную на фиг. 16. Однако независимо от экспериментальных и аппаратных ошибок и принципов, таких как предпочтительная ориентация, специалист в данной области техники может обнаружить достаточное количество информации по данным из XRPD, предложенных в настоящем документе, для идентификации формы VIII сольвата соединения формулы А с монодиоксаном и любых других кристаллических форм.

В некоторых вариантах реализации форму VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном можно охарактеризовать в соответствии с термограммой DSC. В некоторых вариантах реализации указанная форма VIII сольвата соединения формулы А с монодиоксаном имеет DSC-кривую, представленную на фиг. 17. На DSC-термограмме эндотермический пик указанной формы VIII сольвата соединения формулы А с монодиоксаном присутствует при значении температуры от приблизительно

245,4 до 247,8°C.

В некоторых вариантах реализации форму VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном можно охарактеризовать при помощи термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах реализации указанная форма VIII сольвата соединения формулы А с монодиоксаном имеет TGA-кривую, представленную на фиг. 18, что указывает на описанную в настоящем документе форму VIII как на сольват с монодиоксаном.

В некоторых вариантах реализации форма VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном, по существу, не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание формы VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном составляет по меньшей мере 99 мас.%, по меньшей мере 95 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или даже ниже до 80 мас.%. Также, например, содержание формы VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном составляет по меньшей мере 70 мас.% или по меньшей мере 60 мас.%.

Кроме того, например, содержание формы VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном составляет по меньшей мере 50 мас.%.

Способ получения формы VIII.

В настоящем документе также предложен способ получения формы VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном, включающий:

(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамиды с диоксаном и нагревание указанной смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора;

(2) медленное охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до температуры окружающей среды и затем

(3) выделение с получением формы VIII 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамиды.

В некоторых вариантах реализации количество диоксана, применяемого на указанной стадии (1), составляет не менее чем приблизительно 80 мл на 1 г соединения формулы А (соотношение об./мас.).

Особенности каждого варианта реализации в приведенных выше способах получения кристаллических форм указанного соединения формулы А или его сольватов можно объединять произвольным образом, каждый вариант реализации, полученный из таких взаимных комбинаций, включен в объем настоящего изобретения, так как эти варианты реализации, полученные из таких взаимных комбинаций, конкретным и индивидуальным образом указаны в настоящем документе.

Фармацевтические композиции и методы лечения.

Кристаллические формы указанного соединения формулы А, его сольваты и их кристаллические формы (такие как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), можно применять для лечения опосредованных KDR заболеваний, таких как связанных с ангиогенезом расстройств.

К примеру, связанные с ангиогенезом расстройства включают возрастное дегенеративное заболевание сосудов, такое как возрастная дегенерация желтого пятна, рак и хроническое воспалительное заболевание. Описанные в настоящем документе формы раков включают, но не ограничиваются ими, рак легкого, рак головы и шеи, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак груди, рак яичника, рак предстательной железы, рак желудка, рак почки, рак печени, рак мозга, рак кости, саркому, такую как саркома мягких тканей, и лейкемию.

В настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, связанных с KDR, таких как связанных с ангиогенезом расстройств, который включает введение активных фармацевтических ингредиентов, образованных при помощи указанного соединения формулы А или его фармацевтически приемлемых солей, или одной или более кристаллических форм указанного соединения формулы А и/или его сольватов или их кристаллических форм, таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII или форма VIII.

В некоторых вариантах реализации указанный способ лечения направлен против по меньшей мере одного заболевания, связанного с KDR, такого как связанных с ангиогенезом расстройств, например рака. В этом случае субъекту, который признан нуждающимся в таком лечении, вводят эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и одну или более кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов указанного соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII или форма VIII) в целях обеспечения указанного лечения.

Количество по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из указанного соединения формулы А и/или его фармацевтически приемлемых солей, или кристаллических форм указанного соединения формулы А, или сольватов соединения формулы А, или их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII или форма VIII), эффективного для достижения желаемого биологического эффекта, может зависеть от ряда факторов, например, предполагаемого применения, способа введения и клинического состояния указанного пациента. Суточная доза может составлять, например, от 0,01 до 3 г/день (например, от 0,05 до 2 г/день, например, от 100 мг до 1 г/день). Составы с однократной дозой, которые можно вводить перорально, включают, например,

таблетки или капсулы.

Для терапии вышеуказанных состояний по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм, можно вводить в форме самостоятельного соединения, однако, как правило, каждый из них будет применяться в форме фармацевтической композиции с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями/вспомогательными веществами.

Типичные носители/вспомогательные вещества должны быть совместимы с другими ингредиентами указанной композиции и не наносить вред здоровью пациента. Указанный носитель/вспомогательное вещество может быть твердым или жидким или и тем, и тем, и его можно вводить в состав с указанными кристаллическими формами указанного соединения формулы А и/или сольватами соединения формулы А или их кристаллическими формами (такими как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и/или форма VIII) в фармацевтическую композицию или единичную лекарственную форму (например, таблетки, капсулы), которая может содержать от 0,05 до 95 мас.% описанного в настоящем документе соединения формулы А. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить посредством известных фармацевтических способов, таких как те, которые включают смешивание ингредиентов с фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами и разбавителями.

В некоторых вариантах реализации типичные носители или вспомогательные вещества будут включать, но не ограничиваться ими, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, цитрат натрия, карбонат кальция, дикальция фосфат, глицин, разрыхлители, такие как крахмал, поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия, сложные силикаты и высокомолекулярный полиэтиленгликоль, связующие для гранулирования (такие как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и гуммиарабик) и лубриканты (такими как стеарат магния, глицерин и тальк).

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), можно комбинировать по меньшей мере с одним компонентом, таким как носитель и/или вспомогательное вещество, и/или разбавитель, выбранным из подсластителей, ароматизаторов, красящих агентов, красителей и эмульгаторов.

В некоторых вариантах реализации конверсия кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), не будет происходить при введении их в состав с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, и/или вспомогательными веществами, и/или разбавителями. В других вариантах реализации указанные кристаллические формы соединения формулы А или сольваты соединения формулы А или их кристаллические формы (такие как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII или форма VIII) могут быть полностью или частично конвертированы в одну или более других форм, включая нетвердую форму, при введении в состав с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, и/или разбавителями, и/или вспомогательными веществами. Примеры носителей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, воду, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанную форму I или другие формы, описанные в настоящем документе, можно растворять при введении в состав фармацевтической композиции. Соответственно в таких "растворенных" случаях указанная форма I или другие формы в указанной фармацевтической композиции более не существуют в их соответствующих кристаллических формах.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), вводят в состав подходящей лекарственной формы.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут представлять собой лекарственные формы, подходящие для перорального введения и введения через полость рта (например, подязычного), хотя подходящий способ введения может зависеть в каждом отдельном случае от природы и тяжести состояния, подлежащего лечению, и от характера указанного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), применяемого в каждом случае с получением указанной фармацевтической композиции. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут представлять собой лекарственные формы с покрытием или лекарственные формы с покрытием с замедленным высвобождением. Также возможны лекарственные формы, устойчивые к кислоте и желудочному соку. Подходящие покрытия, устойчивые к желудочному соку, включают ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетатфталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, анионные полимеры метакриловой кислоты и метилметакрилат.

Подходящие фармацевтические композиции для перорального введения, полученные по меньшей



мере из одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), могут быть в форме единичных лекарственных форм, таких как капсулы, крахмальные капсулы и таблетки, включая таблетки для рассасывания, каждую из которых получают с определенным количеством по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, описанного в настоящем документе; а также в формах, выбранных из порошков, гранул, растворов, суспензий в водной или неводной жидкости и эмульсий типа масло-в-воде и вода-в-масле. Эти композиции, как уже было упомянуто, можно получить посредством любых подходящих для фармацевтического состава способов, таких как тех, которые включают стадию, на которой по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), и носитель, и/или вспомогательное вещество, и/или разбавитель (который может состоять из одного или более добавленных ингредиентов) вводят в контакт. Указанные композиции, в целом, можно получать путем равномерного и гомогенного смешивания по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), с жидкими или тонкоизмельченными твердыми носителями, после чего указанному продукту можно придать форму.

Указанные композиции, раскрытые в настоящем документе, можно вводить местно или системно.

Фармацевтические композиции, которые являются подходящими для перорального (в том числе подъязычного) введения, могут включать таблетки для рассасывания, которые содержат по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), и ароматизатор. Ароматизатор выбран из сахарозы, гуммиарабика, трагаканта и им подобных.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, также могут представлять собой формы, подходящие для парентерального введения, такого как при помощи спрея для ингаляции, или посредством имплантированного резервуара. Применяемые в них твердые носители включают, например, крахмал, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, алюмосиликат и любые ингредиенты, подходящие для преднамеренного применения. Жидкие носители включают, например, воду для инъекций, поливиниловый спирт, неионогенные поверхностно-активные вещества и кукурузное масло, а также любые ингредиенты, подходящие для преднамеренного применения. Другие обычно применяемые в фармацевтической композиции вспомогательные вещества включают красящие агенты, консерванты, ароматизаторы и антиоксиданты, такие как витамин Е, витамин А, ВНТ и ВНА.

Указанные кристаллические формы соединения формулы А, сольваты соединения формулы А и их кристаллические формы, описанные в настоящем документе, также можно вводить внутривенно. Раствор и суспензии этих соединений можно получить путем растворения или суспендирования указанного соединения в воде, содержащей подходящие поверхностно-активные вещества. Диспергированные суспензии можно получить, применяя глицерин, полиэтиленгликоль (ПЭГ) или их смеси с подходящими маслами. В эти составы можно добавлять консерванты для предотвращения роста микроорганизмов во время применения.

Состав для инъекции включает раствор или суспензию в стерилизованной воде и стерилизованный порошок. Во всех случаях эти составы должны быть стерилизованы, легко выводиться из шприца, быть стабильны в условиях производства и хранения и не должны быть загрязнены и заражены микроорганизмами. Носители могут представлять собой растворители или диспергирующие агенты и включать воду, спирт и некоторые подходящие масла.

По меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), также можно вводить в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами (как, например, при синергетической терапии). При введении в виде комбинации указанные активные ингредиенты можно вводить в состав в качестве отдельных композиций, которые вводят одновременно или последовательно в разное время (как, например, введенные последовательно в любом порядке) посредством одного и того же или разных путей введения, или указанные активные ингредиенты можно вводить в одной и той же фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), можно вводить в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами с известным терапевтическим действием, например, для лечения заболеваний, связанных с KDR, таких как связанных с ангиогенезом расстройств.

В контексте настоящего описания фраза "в комбинации с" определяет комбинированное применение

ние по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), с одним или более другими активными ингредиентами, такое как комбинированное применение в противоопухолевом способе. В контексте настоящего описания термин "противоопухолевый способ" относится к любому способу лечения рака. Примеры противоопухолевого метода включают, но не ограничиваются ими, лучевую терапию, иммунотерапию, химиотерапию, повреждающую ДНК, и химиотерапию, которая нарушает репликацию клеток.

Неограничивающие примеры ДНК-повреждающих химиотерапевтических средств включают, например, ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотecin и их аналоги или их метаболиты и доксорубин); ингибиторы топоизомеразы II (например, эпопозид, тенипозид и даунорубин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, митомицин С и циклофосфамид); интеркаляторы ДНК (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); интеркаляторы ДНК и генераторов свободных радикалов, таких как блеомицин; и аналоги нуклеозидов (например, 5-фторурацил, капецитидин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксурин).

Химиотерапевтические агенты, которые нарушают репликацию клеток, включают, но не ограничиваются ими, паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид и родственные аналоги (например, СС-5013 и СС-4047); ингибиторы протеинтирозинкиназы (например, иматиниб мезилат и gefitinib); ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб); ингибиторы NF-каппа-В, включая ингибиторы I-каппа-В-киназы; антитела, которые связываются с белками, гиперэкспрессирующимися при раковых заболеваниях, и, следовательно, подавляют репликацию клеток (например, ритуксимаб, цетуксимаб и бевацизумаб), и другие ингибиторы белков или ферментов, которые, как известно, регулируются, гиперэкспрессируются или активируются при раковых заболеваниях, ингибирование которых может подавлять репликацию клеток.

Таким образом, описанные в настоящем документе способы не ограничиваются в последовательности введения; по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII), можно вводить либо до, либо одновременно с, либо после введения одного или более других активных ингредиентов. По меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент в описанной выше комбинации выбран из кристаллических форм указанного соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма II, форма III, форма IV, форма VII и форма VIII).

Предложены следующие неограничивающие примеры.

Эксперименты.

Указанное соединение формулы А, применяемое в примерах, получают согласно публикации WO 2009/137797 A2.

Все реагенты, за исключением промежуточных соединений, применяемых в данном документе, коммерчески доступны. Все названия соединений, за исключением реагентов, были созданы при помощи ChemBioDraw Ultra 12.0.

Если не указано иное, дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции получали с применением рентгеновского дифрактометра Germany Bruker D8 ADVANCE с излучением, генерируемым CuK $\alpha$  источником при 40 мА и 40 кВ, и указанным прибором можно управлять в диапазоне значений в градусах 2 $\theta$  от 3 до 45° с шагом сканирования в 0,02° и скоростью сканирования в 4°/мин.

Термические анализы при помощи DSC проводили на PerkinElmer DSC 7, в котором в качестве продувочного газа применяли азот при скорости потока 50 мл/мин. Образцы измеряли в гофрированных алюминиевых чанах. Калибровку инструментов по температуре осуществляли с применением индия. Исследования образцов в экспериментах с применением DSC проводили в обычном режиме при скорости нагревания 5-10°С/мин в диапазоне температур от 25 до 200°С.

Термогравиметрические (TG) кривые получали при помощи Perkin-Elmer Thermal TGA7 с N $_2$  в качестве газа для продувки при скорости потока 50 мл/мин, скорость нагревания составляет 10°С/мин.

Пример 1. Получение формы I указанного соединения формулы А.

95 мг указанного соединения формулы А растворяли в 36 мл ацетона при нагревании и перемешивании, фильтровали в горячем состоянии, естественным образом охлаждали указанный фильтрат до комнатной температуры, осадки отфильтровывали, сушили при 60°С под вакуумом, получали белый порошок в количестве 64 мг, выход 67,4%, т. плав. (DSC) 247,31-248,33°С.

Полученный образец порошка представляет собой форму I указанного соединения формулы А, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции которой представлена на фиг. 1, а основные данные приведены в табл. 1. Пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ), выбранные из значений фигуры, имеют следующие значения: 5,302, 7,313, 10,684, 13,862, 14,590, 15,194, 16,304, 17,528, 19,165, 19,876, 21,137, 21,394, 23,145, 25,809, 26,458, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности при-

близительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ), при этом характеристические пики (в значениях в градусах  $2\theta$ ) идентифицированы как 5,302, 10,684, 13,862 и 14,590.

Исследования с применением DSC показывают, что диапазон температуры плавления полученной формы I составляет от 247,31 до 248,33°C.

Таблица 1

№	Значения в градусах $2\theta$	Высота	Интенсивность, %	Площадь	Интенсивность, %
1	5,302	4006	86,7	33918	88,4
2	7,313	1399	30,3	11679	30,5
3	10,684	3495	75,6	29404	76,7
4	13,862	4620	100,0	38350	100,0
5	14,590	1856	40,2	15491	40,4
6	15,194	306	6,6	1096	2,9
7	16,304	663	14,4	4800	12,5
8	19,876	1540	33,3	12970	33,8
9	21,137	499	10,8	3651	9,5
10	21,394	622	13,5	5417	14,1
11	23,145	697	15,1	16722	43,6
12	23,345	612	13,2	20885	54,5
13	25,809	1474	31,9	26498	69,1

Пример 2. Получение формы I указанного соединения формулы А.

100 мг указанного соединения формулы А растворяли в 25 мл метилэтилкетона при нагревании и перемешивании, затем нагревание прекращали, указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество собирали фильтрованием с получением формы I соединения формулы А.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 3. Получение формы I указанного соединения формулы А.

100 мг указанного соединения формулы А растворяли в 20 мл n-пропанола при нагревании и перемешивании, затем нагревание прекращали, указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество собирали фильтрованием с получением формы I соединения формулы А.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 4. Получение формы I указанного соединения формулы А.

96,5 мг указанного соединения формулы А растворяли в 25 мл толуола при нагревании и перемешивании, затем указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, осадки отфильтровывали, сушили при 60°C под вакуумом, получали белый порошок в количестве 75,8 мг, выход 78,5%.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 5. Получение формы I указанного соединения формулы А.

524,5 мг указанного соединения формулы А растворяли в 18 мл N,N-диметилформамида при нагревании и перемешивании, затем указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, кристаллы появлялись при температуре приблизительно 60°C, затем перемешивали в течение ночи, осадки отфильтровывали, получали белый порошок в количестве 449,2 мг, выход 85,6%.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 6. Получение формы I указанного соединения формулы А.

0,5 г указанного соединения формулы А растворяли в смеси растворителей, содержащей 250 мл метанола и 500 мл воды, при нагревании и перемешивании, затем указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, осадки отфильтровывали, получали белый порошок в количестве 0,42 г, выход 84%.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 7. Получение формы I указанного соединения формулы А.

100 мг указанного соединения формулы А растворяли в смеси растворителей, содержащей 22 мл этанола и 44 мл воды, при нагревании и перемешивании, и затем указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой

вой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 8. Получение формы I указанного соединения формулы А.

0,51 г указанного соединения формулы А растворяли в смеси растворителей, содержащей 200 мл ацетонитрила и 400 мл воды, при нагревании и перемешивании, затем указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, осадки отфильтровывали, получали белый порошок в количестве 0,36 г, выход 70%.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 9. Получение формы I указанного соединения формулы А.

Двойную смесь растворителей, содержащую ацетон и тетрагидрофуран в объемном соотношении 5:1, постепенно добавляли в колбу, содержащую указанное соединение формулы А, нагревали ее до мягкого кипения с обратным холодильником, перемешивали и поверх непрерывно добавляли смешанные между собой растворители до тех пор, пока указанное соединение формулы А в конечном итоге полностью не растворили, затем указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, осажденное твердое вещество собирали при помощи фильтрования, получали белый порошок.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 10. Получение формы I указанного соединения формулы А.

Двойную смесь растворителей, содержащую ацетон и тетрагидрофуран в объемном соотношении 1:7, постепенно добавляли в колбу, содержащую указанное соединение формулы А, нагревали ее до мягкого кипения с обратным холодильником, перемешивали и поверх непрерывно добавляли смешанные между собой растворители до тех пор, пока указанное соединение формулы А в конечном итоге полностью не растворили, затем указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, осажденное твердое вещество собирали при помощи фильтрования, получали белый порошок.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 11. Получение формы I указанного соединения формулы А.

50 мг указанного соединения формулы А растворяли в 6 мл смеси растворителей, содержащей тетрагидрофуран и ацетонитрил в объемном соотношении 1:3, при нагревании и перемешивании, затем нагревание прекращали, и указанный раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры, выдерживали для кристаллизации и осадки собирали при помощи фильтрования с получением указанной формы I соединения формулы А.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 12. Получение формы I указанного соединения формулы А.

200 мг указанного соединения формулы А растворяли в 26 мл смеси растворителей, содержащей тетрагидрофуран и ацетонитрил в объемном соотношении 1:7, при нагревании и перемешивании, затем нагревание прекращали, и указанный раствор естественным образом охлаждали до 25°C; затем указанную смесь помещали под ультразвуковое воздействие в течение 15 мин; после чего указанную смесь повторно нагревали до 60-65°C для растворения большей части осадков, затем указанный раствор охлаждали до комнатной температуры, повторно нагревали до 60-65°C для растворения большей части осадков, и затем указанную смесь охлаждали до комнатной температуры для полного осаждения; указанные осадки собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 13. Получение формы I указанного соединения формулы А.

0,5 г указанного соединения формулы А растворяли в смеси растворителей, содержащей 20 мл дихлорметана, 5 мл уксусной кислоты и 25 мл n-гептана, при перемешивании при комнатной температуре, перемешивание продолжали в течение еще приблизительно 5-6 ч, твердое вещество осаждали, и затем перемешивание продолжали при 25-30°C в течение еще 48 ч. Указанное твердое вещество собирали при помощи фильтрования и затем сушили.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 14. Получение формы I указанного соединения формулы А.

79 мг указанного соединения формулы А растворяли в 16 мл изопропанола при нагревании и перемешивании, затем к указанному раствору медленно добавляли 20 мл воды, затем раствор естественным образом охлаждали до комнатной температуры; осадок собирали при помощи фильтрования и сушили при 60°C под вакуумом, получали белый порошок в количестве 77,5 мг, выход 98,1%.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 15. Получение формы I указанного соединения формулы А.

100 мг указанного соединения формулы А растворяли в 10 мл дихлорметана при нагревании и пе-

ремешивании, к указанному раствору медленно добавляли 20 мл этилацетата; продукт осаждали путем естественного охлаждения указанного раствора до 40°C, затем твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 16. Получение формы I указанного соединения формулы А.

2 г указанного соединения формулы А растворяли в 688 мл ацетона при нагревании и перемешивании, указанный горячий раствор фильтровали, затем к раствору медленно добавляли 752 мл н-гептана при кипячении с обратным холодильником и перемешивании, нагревание прекращали, указанный раствор естественным образом охлаждали при перемешивании в течение 3-4 ч, осадки фильтровали, сушили при 60°C под вакуумом в течение 2 ч, получали кристаллическое белое твердое вещество.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 17. Получение формы I указанного соединения формулы А.

100 мг указанного соединения формулы А растворяли в 10 мл дихлорметана при нагревании и перемешивании, к указанному раствору медленно добавляли 10 мл н-гептана, продукт осаждали и собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 18. Получение формы I указанного соединения формулы А.

0,2 г указанного соединения формулы А растворяли в 20 мл ДМСО при нагревании и перемешивании, затем по каплям добавляли 9 мл воды, охлаждали до комнатной температуры, и продукт осаждали и собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 19. Получение формы I указанного соединения формулы А.

88 мг указанного соединения формулы А растворяли в 2,0 мл ДМФА при нагревании и перемешивании и к указанному раствору медленно добавляли 1,5 мл воды; затем нагревали до получения прозрачного раствора, затем охлаждали до комнатной температуры для осаждения, осадки отфильтровывали, сушили при 60°C под вакуумом, получали твердый образец.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 20. Получение формы I указанного соединения формулы А.

94 мг указанного соединения формулы А растворяли в 35 мл ацетона при нагревании и перемешивании, затем к указанному раствору медленно добавляли 40 мл воды, затем раствор охлаждали до комнатной температуры для осаждения, осадки отфильтровывали, сушили при 60°C под вакуумом в течение ночи, получали твердый образец.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 21. Получение формы I указанного соединения формулы А.

2,8 г указанного соединения формулы А растворяли в 600 мл этанола при нагревании и перемешивании, к указанному раствору медленно добавляли 1200 мл воды, поддерживали температуру раствора не ниже 60°C и фильтровали через фильтровальную бумагу, указанный фильтрат перемешивали при комнатной температуре в течение ночи для осаждения. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования, сушили при 60°C под вакуумом в течение ночи и получали твердый образец.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 22. Получение формы I указанного соединения формулы А.

111,54 мг указанного соединения формулы А суспендировали в 22 мл смеси растворителей ацетон/вода (1/1 об./об.) и перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Затем нагревание прекращали, и твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 23. Получение формы I указанного соединения формулы А.

50 мг формы I указанного соединения формулы А и 2,5 мг формы II указанного соединения формулы А суспендировали в 5 мл смеси растворителей этанол/вода (1/3 об./об.) и перемешивали при 60°C в течение 20 ч, затем нагревание прекращали, и твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 24. Получение формы I указанного соединения формулы А.

91,6 мг формы I указанного соединения формулы А и 92,0 мг формы III указанного соединения формулы А суспендировали в 8 мл смеси растворителей этанол/вода (1/9 об./об.) и перемешивали при

40°C в течение ночи, затем нагревание прекращали, и твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 25. Получение формы I указанного соединения формулы А.

3,1 г смеси кристаллических форм указанного соединения формулы А, состоящей из формы I и формы III, суспендировали в 77,5 мл ацетона, нагревали до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 16 ч; затем нагревание прекращали, и твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

Пример 26. Получение формы II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А.

1,0 г указанного соединения формулы А растворяли в 600 мл этанола путем нагревания до кипения с обратным холодильником при перемешивании, и далее указанный раствор охлаждали до комнатной температуры; и твердое вещество собирали при помощи фильтрования, сушили при 55°C под вакуумом в течение 6 ч, получали форму II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А, т.плав. (DSC) 245,7-247,0°C.

Полученный образец порошка представляет собой форму II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции которой представлена на фиг. 4, а основные данные приведены в табл. 2.

Пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ), выбранные из значений фигуры, имеют следующие значения: 4,243, 4,600, 5,172, 7,243, 8,231, 8,862, 9,259, 10,343, 11,430, 12,080, 13,165, 13,995, 14,586, 16,148, 17,113, 18,239, 18,911, 20,372, 22,087, 23,488, 24,772 и 26,176, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (2 $\theta$ ), при этом характеристические пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ) идентифицированы как 8,231, 10,343, 12,080 и 13,165.

DSC-кривая показывает, что температура плавления полученной формы II составляет от 245,7 до 247,0°C, как представлено на фиг. 5.

TGA-кривая показывает, что полученная форма II представляет собой гемизтанол сольват, как представлено фиг. 6.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 4,06 (d, J=3,3 Гц, 7H), 3,70 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,05 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,27 (s, 1H), 1,22 (t, J=7,0 Гц, 1H).

Таблица 2

№	Значения в градусах 2 $\theta$	Высота	Интенсивность, %	Площадь	Интенсивность, %
1	4,243	4433	29,3	56888	25,6
2	4,600	1942	12,8	18713	8,4
3	5,172	1232	8,1	2410	1,1
4	7,243	1344	8,9	7622	3,4
5	8,231	11989	79,3	192553	86,6
6	8,862	2058	13,6	21656	9,7
7	9,259	3245	21,5	35380	15,9
8	10,343	7843	51,8	98631	44,3
9	11,430	2043	13,5	13764	6,2
10	12,080	13569	89,7	169759	76,3
11	13,165	15128	100,0	222476	100,0
12	14,586	7078	46,8	87027	39,1
13	18,239	5229	34,6	65146	29,3
14	18,911	2288	15,1	21311	9,6
15	20,372	2524	16,7	21225	9,5
16	22,087	2052	13,6	20523	9,2
17	23,488	2990	19,8	23463	10,5
18	26,176	2719	18,0	35243	15,8

Пример 27. Получение формы II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А.

112,7 мг указанного соединения формулы А растворяли в 35 мл этанола при нагревании и перемешивании, затем к указанному раствору медленно добавляли 70 мл н-гептана; затем раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи; твердое вещество собирали при помощи фильтрования, получали форму II гемизтанол сольвата указанного соединения формулы А.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошко-

вой дифракции такая же, как и для указанной формы II гемиэтанол сольвата соединения формулы А, полученной в примере 26.

Пример 28. Получение формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А.

0,6 г указанного соединения формулы А растворяли в смеси растворителей, содержащей 36 мл этанола и 12 мл уксусной кислоты, при нагревании и перемешивании, затем к указанному раствору по каплям добавляли 48 мл н-гептана, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования и сушили при температуре окружающей среды.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы II гемиэтанол сольвата соединения формулы А, полученной в примере 26.

Пример 29. Получение формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А.

1,3 г указанного соединения формулы А суспендировали в 450 мл смеси растворителей этанол/тетрагидрофуран (2/1 в об./об.), нагревали с обратным холодильником до кипения для его растворения, затем медленно охлаждали до 20-30°C, затем перемешивали при 20-30°C в течение 16 ч. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования и сушили при температуре окружающей среды в течение 24 ч, затем сушили в вакууме при 55°C в течение 5 ч.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы II гемиэтанол сольвата соединения формулы А, полученной в примере 26.

Пример 30. Получение формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А.

1,0 г указанного соединения формулы А суспендировали в 306 мл смеси растворителей этанол/тетрагидрофуран (5/1 в об./об.), нагревали с обратным холодильником до кипения для его растворения, затем медленно охлаждали до 20-30°C, затем перемешивали при 20-30°C в течение 16 ч. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы II гемиэтанол сольвата соединения формулы А, полученной в примере 26.

Пример 31. Получение формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А.

86 мг формы IV указанного соединения формулы А суспендировали в 2 мл этанола и перемешивали при 40°C в течение 3 дней, твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы II гемиэтанол сольвата соединения формулы А, полученной в примере 26.

Пример 32. Получение формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А.

Смесь, содержащую 25 мг формы I и 25 мг формы II указанного соединения формулы А, суспендировали в смеси растворителей, содержащей 2 мл н-гептана и 0,5 мл этанола, указанную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы II гемиэтанол сольвата соединения формулы А, полученной в примере 26.

Пример 33. Получение формы II гемиэтанол сольвата указанного соединения формулы А.

Смесь, содержащую 50 мг формы I, 50 мг формы II и 50 мг формы III указанного соединения формулы А, суспендировали в смеси растворителей, содержащей 2 мл этанола и 0,5 мл воды, затем нагревали до 60°C и перемешивали при 60°C в течение 24 ч, твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы II гемиэтанол сольвата соединения формулы А, полученной в примере 26.

Пример 34. Получение формы III указанного соединения формулы А.

1,2 г указанного соединения формулы А суспендировали в надлежащем количестве смеси растворителей, содержащей тетрагидрофуран и воду (1/1 об./об.), нагревали с обратным холодильником до кипения при перемешивании для растворения указанного соединения формулы А, и затем указанный раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования и получали форму III указанного соединения формулы А, т.плав. (DSC) 248,04-249,00°C.

Полученный образец порошка представляет собой форму III указанного соединения формулы А, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции которой представлена на фиг. 7, а основные данные приведены в табл. 3. Пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ), выбранные из значений фигуры, имеют следующие значения: 4,872, 7,199, 8,619, 9,756, 10,586, 12,028, 14,415, 15,163, 16,189, 20,426, 22,357, 24,253, 24,882, 25,411 и 26,082, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (2 $\theta$ ), при этом характеристические пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ) идентифици-

рованы как 8,231, 10,343, 12,080 и 13,165.

DSC-кривая показывает, что температура плавления полученной формы III указанного соединения формулы А составляет от 248,04 до 249,00°C, как представлено на фиг. 8.

Таблица 3

№	Значения в градусах 2θ	Высота	Интенсивность, %	Площадь	Интенсивность, %
1	4,872	1489	9,4	17428	8,4
2	7,199	6222	39,1	81265	39,3
3	8,619	12272	77,2	173969	84,2
4	12,028	3635	22,9	44392	21,5
5	14,415	7237	45,5	104182	50,4
6	15,163	15894	100,0	206710	100,0
7	16,189	2087	13,1	23216	11,2
8	17,293	724	4,6	3832	1,9
9	19,895	1152	7,2	15781	7,6
10	20,426	2989	18,8	39459	19,1
11	22,357	3084	19,4	51058	24,7
12	23,993	1951	12,3	22113	10,7
13	24,253	1802	11,3	39616	19,2
14	24,882	1598	10,1	6668	3,2
15	25,411	2941	18,5	20619	10,0
16	26,082	4601	28,9	56578	27,4
17	29,101	2397	15,1	31862	15,4
18	32,688	1107	7,0	11840	5,7

Пример 35. Получение формы III указанного соединения формулы А.

1,7 г указанного соединения формулы А суспендировали в 70 мл смеси растворителей, содержащей тетрагидрофуран и воду (3/1 об./об.), нагревали до кипения с обратным холодильником при перемешивании для растворения указанного соединения формулы А, затем указанный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы III соединения формулы, полученной в примере 34.

Пример 36. Получение формы III указанного соединения формулы А.

1,25 г указанного соединения формулы А суспендировали в 500 мл смеси растворителей, содержащей тетрагидрофуран и воду (1/2,57 об./об.), нагревали до кипения с обратным холодильником при перемешивании для растворения указанного соединения формулы А, затем указанный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры, перемешивали при 20-30°C в течение 16 ч, твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы III соединения формулы, полученной в примере 34.

Пример 37. Получение формы III указанного соединения формулы А.

40 мг указанного соединения формулы А суспендировали в 13 мл смешанных между собой растворителях ацетонитриле и воде (1/1 об./об.), нагревали до 72°C при перемешивании для растворения указанного соединения формулы А, затем указанный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы III соединения формулы, полученной в примере 34.

Пример 38. Получение формы III указанного соединения формулы А.

53 мг указанного соединения формулы А суспендировали в 5,2 мл смешанных между собой растворителях ацетонитриле и воде (7/1 об./об.), нагревали до 72°C при перемешивании для растворения указанного соединения формулы А, затем указанный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы III соединения формулы, полученной в примере 34.

Пример 39. Получение формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой.

3,0 г указанного соединения формулы А суспендировали в 60 мл дихлорметана и нагревали до кипения с обратным холодильником при перемешивании, затем к указанной суспензии добавляли 12 мл уксусной кислоты, суспендированное твердое вещество растворяли с получением осветленного раствора;



затем по каплям добавляли 120 мл н-гептана при температуре кипения, после того как добавление завершали, полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч, затем медленно охлаждали до 20-30°C; после чего перемешивали при 20-30°C в течение 16 ч, твердое вещество собирали при помощи фильтрования, затем сушили в течение 1 дня при температуре окружающей среды и получали форму IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, т.плав. (DSC) 245,1-247,4°C.

Полученный образец порошка представляет собой форму IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции которой представлена на фиг. 10, а основные данные приведены в табл. 4. Пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ), выбранные из значений фигуры, имеют следующие значения: 5,724, 7,601, 10,071, 10,501, 11,488, 13,322, 15,358, 16,305, 17,331, 18,098, 20,152, 21,202, 22,720, 26,373 и 26,865, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (2 $\theta$ ), при этом характеристические пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ) идентифицированы как 5,724, 7,601, 10,501 и 11,488.

DSC-кривая показывает, что температура плавления полученной формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой составляет от 245,1 до 247,4°C, как представлено на фиг. 11.

TGA-кривая показывает, что полученная форма IV представляет собой сольват с моноуксусной кислотой, как представлено на фиг. 12.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 4,07 (d, J=2,1 Гц, 7H), 3,06 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Таблица 4

№	Значения в градусах 2 $\theta$	Высота	Интенсивность, %	Площадь	Интенсивность, %
1	5,724	12068	62,6	176947	75,7
2	7,601	8273	42,9	109210	46,7
3	10,071	7520	39,0	106430	45,5
4	10,501	15789	81,8	189592	81,1
5	11,488	19293	100,0	233846	100,0
6	13,322	2388	12,4	23998	10,3
7	15,358	6048	31,3	69472	29,7
8	16,305	844	4,4	2365	1,0
9	17,331	4993	25,9	52614	22,5
10	18,098	1214	6,3	4800	2,1
11	20,152	4433	23,0	42594	18,2
12	21,202	2314	12,0	17590	7,5
13	22,088	1310	6,8	5597	2,4
14	22,720	2829	14,7	26114	11,2
15	26,373	1600	8,3	8644	3,7
16	26,865	1668	8,6	11143	4,8
17	29,685	1231	6,4	6018	2,6
18	31,029	1092	5,7	4810	2,1
19	31,974	963	5,0	3321	1,4
20	32,944	1196	6,2	10222	4,4

Пример 40. Получение формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой.

0,5 г указанного соединения формулы А суспендировали в смеси растворителей, содержащей 10 мл дихлорметана и 2 мл уксусной кислоты, нагревали до кипения с обратным холодильником при перемешивании для его растворения, затем к указанному кипящему раствору добавляли 20 мл н-гептана, раствор продолжали кипятить с обратным холодильником в течение 5 ч; осаждали значительное количество твердого вещества, указанную суспензию медленно охлаждали до 20-30°C и продолжали перемешивать в течение еще 18 ч, и твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, полученной в примере 39.

Пример 41. Получение формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой.

0,5 г указанного соединения формулы А суспендировали в 10 мл уксусной кислоты, нагревали до 90°C при перемешивании для его растворения, затем к указанному раствору добавляли 20 мл н-гептана,

раствор продолжали перемешивать при 90°C еще в течение 1 ч; затем медленно охлаждали до 20-30°C, осаждали значительное количество твердого вещества, после чего нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч, затем охлаждали до 20-30°C и перемешивали при данной температуре в течение 18 ч, твердое вещество собирали при помощи фильтрования.

Для полученного при помощи данного способа образца дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции такая же, как и для указанной формы IV сольвата указанного соединения формулы А с моноуксусной кислотой, полученной в примере 39.

Пример 42. Получение формы VII указанного соединения формулы А.

2,0 г указанного соединения формулы А суспендировали в 180 мл смеси растворителей, содержащей ТГФ/Н<sub>2</sub>O (1/1 об./об.), нагревали при перемешивании до его растворения; затем указанный раствор медленно охлаждали до температуры окружающей среды, и твердое вещество собирали при помощи фильтрования, сушили при температуре окружающей среды в течение 3 дней, затем под вакуумом при 55°C в течение 16 ч, и получали форму VII указанного соединения формулы А, т.плав. (DSC) 245,4-247,8°C.

Полученный образец порошка представляет собой форму VII указанного соединения формулы А, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции которой представлена на фиг. 13, а основные данные приведены в табл. 5. Пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ), выбранные из значений фигуры, имеют следующие значения: 5,883, 6,751, 7,145, 8,981, 11,784, 13,620, 14,942, 18,160, 21,356, 23,687, 27,476, 28,129 и 29,077, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (2 $\theta$ ), при этом характеристические пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ) идентифицированы как 8,981, 11,784 и 13,620.

DSC-кривая показывает, что температура плавления указанной формы VII соединения формулы А составляет от 245,4 до 247,8°C, как представлено на фиг. 14.

Таблица 5

№	Значения в градусах 2 $\theta$	Высота	Интенсивность, %	Площадь	Интенсивность, %
1	5,883	1668	2,5	3924	0,3
2	6,751	2855	4,2	46239	3,9
3	7,145	1776	2,6	15044	1,3
4	8,981	17600	25,9	339184	28,8
5	11,784	9042	13,3	124406	10,6
6	13,620	68003	100,0	1178676	100,0
7	14,942	6867	10,1	132891	11,3
9	18,160	5657	8,3	89446	7,6
10	19,087	1581	2,3	10973	0,9
11	19,719	1088	1,6	1398	0,1
12	21,356	3021	4,4	28801	2,4
14	23,687	4944	7,3	110027	9,3
15	26,037	2416	3,6	24436	2,1
16	27,476	2684	3,9	47713	4,0
17	28,129	2525	3,7	17520	1,5
18	29,077	1528	2,2	8260	0,7
19	29,962	1516	2,2	9989	0,8

Пример 43. Получение формы VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном.

1,2 г указанного соединения формулы А суспендировали в 100 мл диоксана, нагревали при перемешивании до его растворения, затем указанный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество собирали при помощи фильтрования, сушили при комнатной температуре в течение 2 дней и получали форму VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном, т.плав. (DSC) 245,6-248,3°C.

Полученный образец порошка представляет собой форму VIII сольвата указанного соединения формулы А с монодиоксаном, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции которой представлена на фиг. 16, а основные данные приведены в табл. 6. Пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ), выбранные из значений фигуры, имеют следующие значения: 5,723, 8,151, 9,040, 14,507, 16,304, 16,797, 17,923, 21,894, 22,859, 23,744, 24,535, 25,897, 29,154 и 29,846, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (2 $\theta$ ), при этом характеристические пики (в значениях в градусах 2 $\theta$ ) идентифицированы как 9,040, 14,507, 16,304 и 16,797.

DSC-кривая показывает, что температура плавления указанной формы VIII сольвата соединения формулы А с монодиоксаном составляет от 245,6 до 248,3°C, как представлено на фиг. 17.

TGA-кривая показывает, что полученная форма VIII представляет собой сольват с монодиоксаном,

как представлено на фиг. 18.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,06 (s, 7H), 3,69 (s, 6H), 3,06 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,73 (s, 3H).

Таблица 6

№	Значения в градусах 2θ	Высота	Интенсивность, %	Площадь	Интенсивность, %
1	5,723	3053	7,6	38921	6,1
2	8,151	10273	25,5	140952	22,2
3	9,040	40245	100,0	635118	100,0
4	11,408	1733	4,3	14192	2,2
5	12,671	1566	3,9	18587	2,9
6	14,507	18594	46,2	302955	47,7
7	16,304	28034	69,7	463416	73,0
8	16,797	22288	55,4	404179	63,6
9	17,923	2176	5,4	16686	2,6
10	20,330	1949	4,8	24582	3,9
11	21,576	1913	4,8	3676	0,6
12	21,894	2654	6,6	18101	2,9
13	22,859	5853	14,5	67737	10,7
14	23,744	2354	5,8	18622	2,9
15	24,535	2654	6,6	27094	4,3
16	25,897	5589	13,9	96150	15,1
17	29,154	3060	7,6	38451	6,1
18	29,846	2765	6,9	26744	4,2
19	33,913	1172	2,9	7284	1,1
20	37,442	1026	2,5	7913	1,2

Пример 44. Стабильность формы I в условиях высокой температуры, высокой влажности и освещенности.

Способ определения: исследуемый образец формы I, полученный в примере 1, вносили в чашку для культивирования, которую открыли и разместили в герметичной чистой емкости; затем указанную емкость помещали в условия с значением температуры в 60°C, значением температуры в 25°C и относительной влажности 92,5±5% и освещенности в 4500±500 люкс соответственно на 10 дней; затем отбирали пробы, исследовали чистоту и кристаллическую форму указанного образца и сравнивали результаты исследования, которые представлены в следующей таблице.

Результаты эксперимента по влиянию факторов на форму I (10 дней)

Форма	День 0		60 °C			92,5 ± 5% относительной влажности		4500 ± 500 люкс	
	Чистота А%	Форма	Чистота А%	Форма	Форма	Чистота А%	Форма	Чистота А%	Форма
I	98,94	I	98,90	I	I	98,00	I	98,66	I

Вывод: данные в таблице показывают, что химическая чистота и кристаллическая форма указанной формы I не изменяется после размещения в условиях высокой температуры, высокой влажности и освещения на протяжении 10 дней, указанная форма I стабильна.

Следует понимать, что указанные примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, предназначены только для целей интерпретации, и различные усовершенствования или изменения в свете их приведения могут быть предложены специалистами в данной области техники и находятся в пределах предмета и объема настоящей заявки и объема формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, приведенные в настоящем документе посредством ссылки, включены в данную статью и для всех целей.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой форму I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, характеризующуюся тем, что дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы I имеет характеристические пики, выраженные в градусах 2θ, при 5,3, 10,7, 13,9 и 14,6, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно ±0,2° (2θ).

2. Соединение по п.1, представляющее собой форму I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, характеризующуюся тем, что дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I имеет характеристические пики, выраженные в градусах 2θ,

при 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6 и 19,9, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

3. Соединение по п.1, представляющее собой форму I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, характеризующуюся тем, что дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I имеет характеристические пики, выраженные в градусах  $2\theta$ , при 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 16,3 и 19,9, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

4. Соединение по п.1, представляющее собой форму I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, характеризующуюся тем, что дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I имеет характеристические пики, выраженные в градусах  $2\theta$ , при 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 16,3, 19,9, 21,1, 21,4 и 25,8, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

5. Соединение по п.1, представляющее собой форму I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, характеризующуюся тем, что дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I имеет характеристические пики, выраженные в градусах  $2\theta$ , при 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 15,2, 16,3, 19,9, 21,1, 21,4, 23,1, 23,3 и 25,8, каждый из указанных углов дифракции имеет величину погрешности приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

6. Соединение по п.1, представляющее собой форму I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид, характеризующуюся тем, что дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции указанной формы I является такой, как представлено на фиг. 1.

7. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, связанных с ингибированием рецептора, содержащего домен вставки киназы (KDR), содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-6 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что указанное заболевание, связанное с ингибированием KDR, представляет собой колоректальный рак, рак легкого, рак желудка или рак почки.

9. Фармацевтическая композиция по п.7 или 8, дополнительно содержащая другие кристаллические формы указанного соединения в количестве менее 40 мас.%.  
10. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой другие кристаллические формы указанного соединения содержатся в количестве менее 30 мас.%.  
11. Фармацевтическая композиция по п.9 или 10, в которой другие кристаллические формы указанного соединения содержатся в количестве менее 20 мас.%.  
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.9-11, в которой другие кристаллические формы указанного соединения содержатся в количестве менее 10 мас.%.  
13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.9-12, в которой другие кристаллические формы указанного соединения содержатся в количестве менее 5 мас.%.  
14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.9-13, в которой другие кристаллические формы указанного соединения содержатся в количестве менее 1 мас.%.  
15. Применение соединения по любому из пп.1-6 для лечения заболеваний, связанных с ингибированием KDR.  
16. Применение по п.15, отличающееся тем, что указанные заболевания представляют собой расстройства, связанные с ангиогенезом.  
17. Применение по п.16, отличающееся тем, что указанные заболевания выбраны из рака, возрастной дегенерации желтого пятна и хронического воспалительного заболевания.  
18. Способ получения соединения по любому из пп.1-6, включающий:  
(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид по меньшей мере с одним растворителем, способствующим растворению, или смесью способствующих растворению растворителей и нагревание указанной смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора; при этом указанный растворитель, способствующий растворению, выбран из метанола,  $C_3$ -алканола, уксусной кислоты и апротонного растворителя; указанная смесь способствующих растворению растворителей выбрана из смеси двух или более апротонных растворителей или смеси смешиваемого с водой органического растворителя и воды, в которой значение объемного содержания смешиваемого с водой органического растворителя в процентах в смеси способствующих растворению растворителей составляет менее чем приблизительно 50%;  
(2) медленное охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до температуры окружающей среды и затем  
(3) выделение твердого вещества формы I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид;  
(4) сушку указанного твердого вещества, полученного на стадии (3).  
19. Способ получения соединения по любому из пп.1-6, включающий:  
(1) смешивание соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид по меньшей мере с одним растворителем, способствующим растворению, затем нагрева-

ние указанной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора; при этом указанный растворитель выбран из этанола, изопропанола, ацетона, дихлорметана, диметилсульфоксида и N,N-диметилформамида;

(2) добавление по меньшей мере одного не способствующего растворению растворителя к указанному первому раствору с получением второго раствора;

(3) обеспечение медленного самопроизвольного охлаждения второго раствора до температуры окружающей среды и затем

(4) выделение твердого вещества формы I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид;

(5) сушку твердого вещества, полученного на стадии (4).

20. Способ получения соединения по любому из пп.1-6, включающий:

(1) суспендирование твердого вещества соединения 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид в растворителе, способствующем растворению, или смеси растворителей, содержащей смешиваемый с водой органический растворитель и воду, в которой значение объемного содержания смешиваемого с водой органического растворителя в смеси растворителей в процентах составляет менее чем приблизительно 80%;

(2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1);

(3) выделение твердого вещества формы I 6-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид;

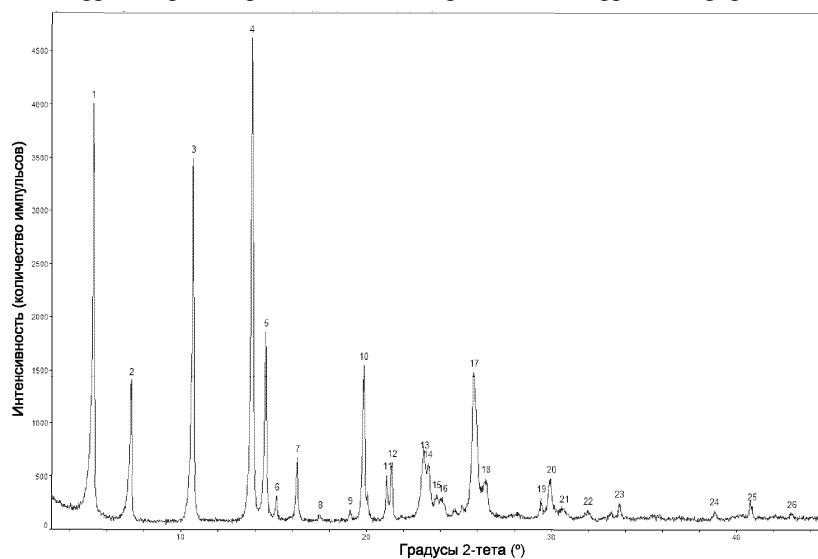
(4) сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

21. Способ по п.18, отличающийся тем, что растворитель, способствующий растворению, представляет собой ацетон.

22. Способ лечения заболеваний, связанных с ингибированием KDR, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-6.

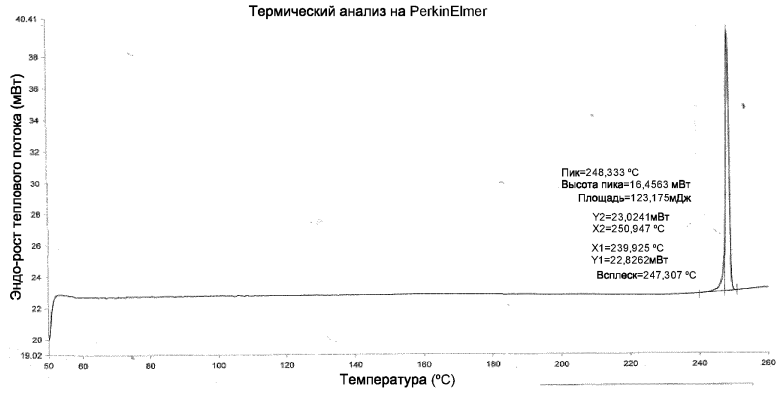
23. Способ по п.22, отличающийся тем, что указанное заболевание, связанное с ингибированием KDR, представляет собой колоректальный рак, рак легкого, рак желудка или рак почки.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы I



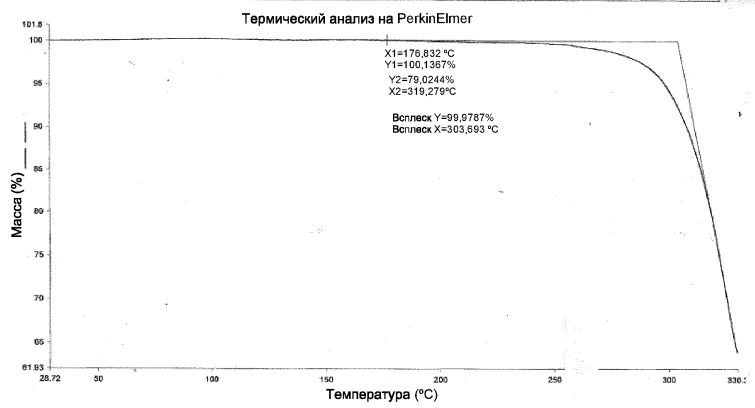
Фиг. 1

## Термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы I



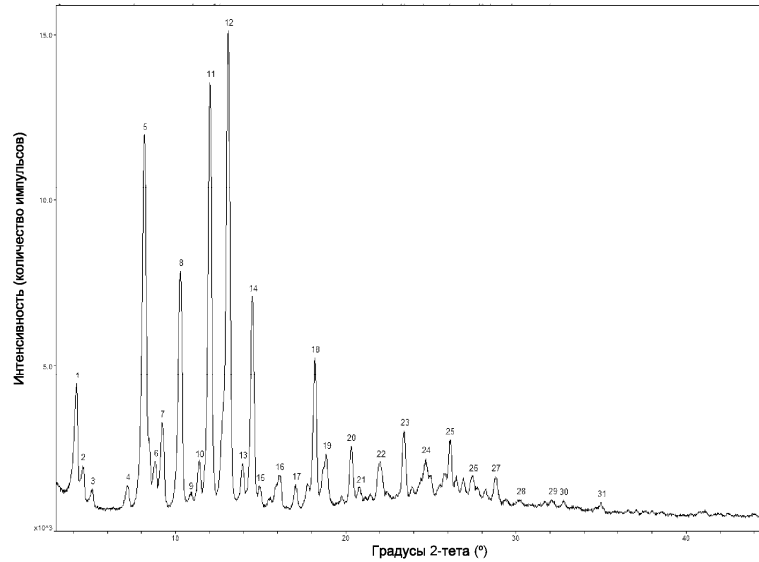
Фиг. 2

## Термогравиметрическая (TG) кривая формы I



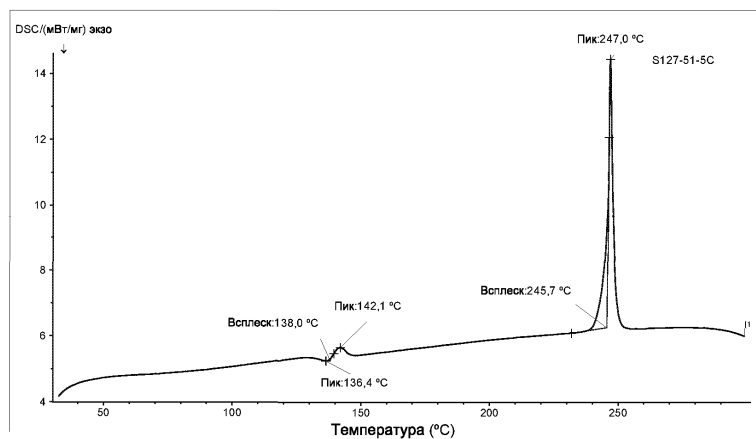
Фиг. 3

## Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы II



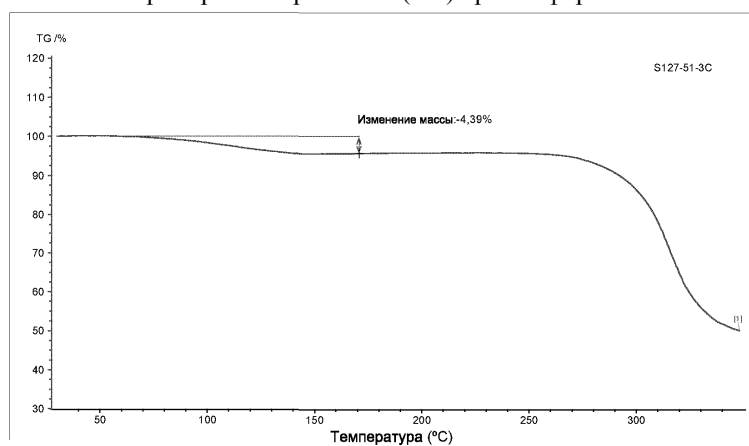
Фиг. 4

Термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы II



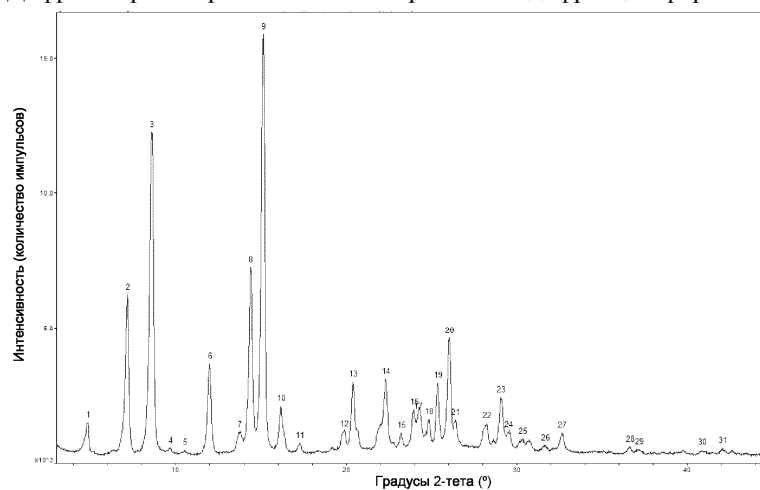
Фиг. 5

Термогравиметрическая (TG) кривая формы II



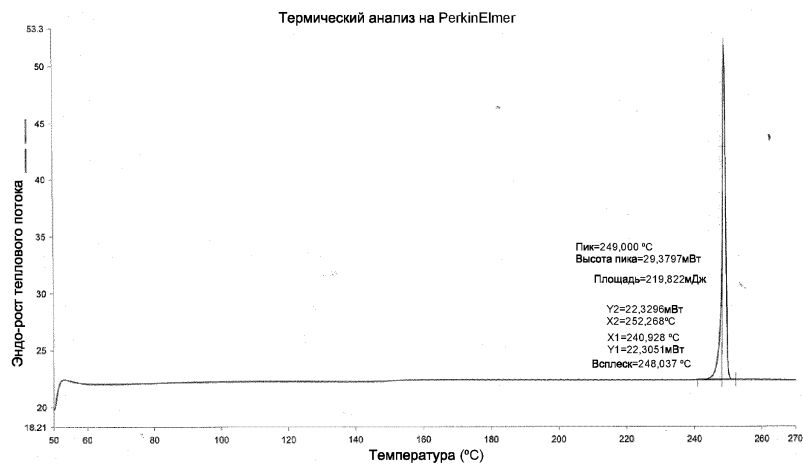
Фиг. 6

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы III



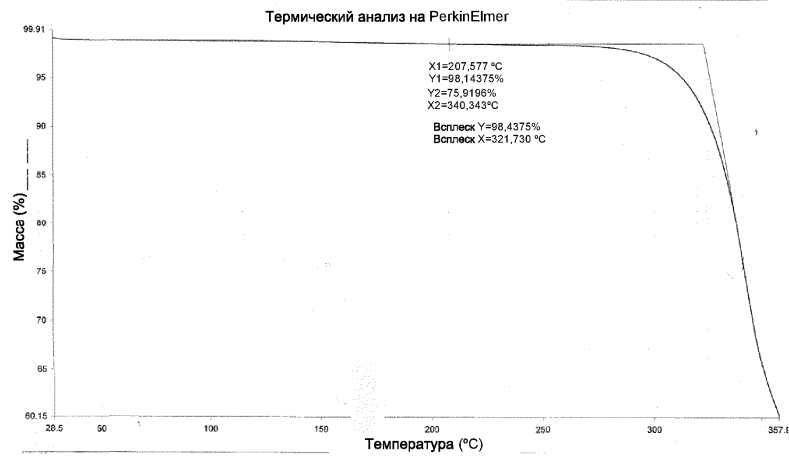
Фиг. 7

## Термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы III



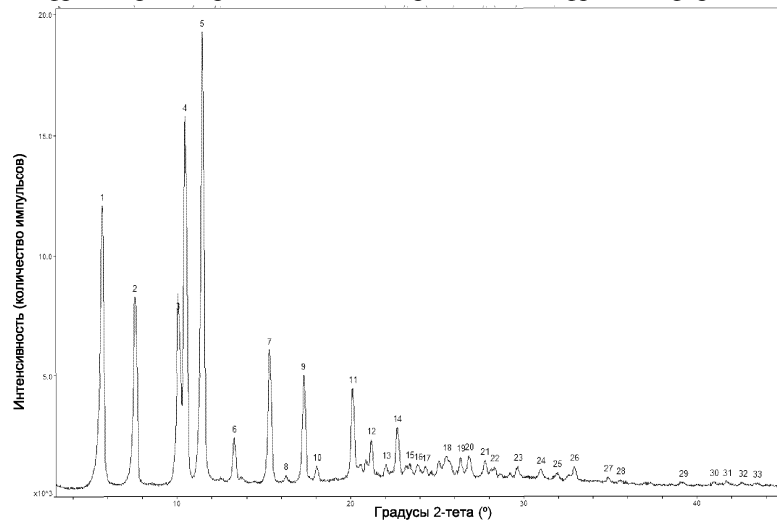
Фиг. 8

## Термогравиметрическая (TG) кривая формы III



Фиг. 9

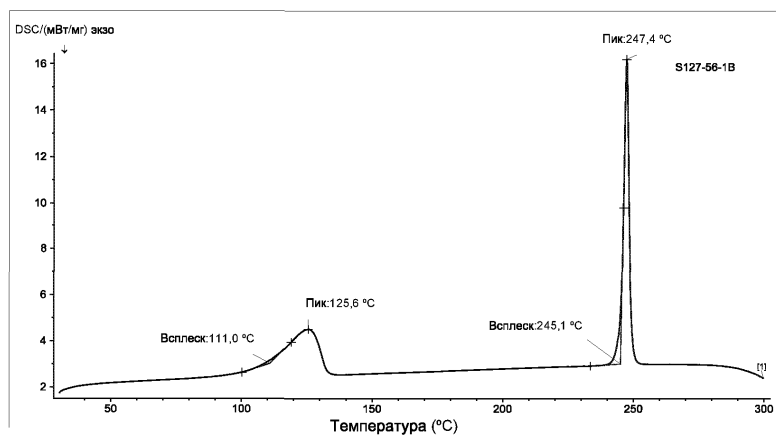
## Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы IV



Фиг. 10

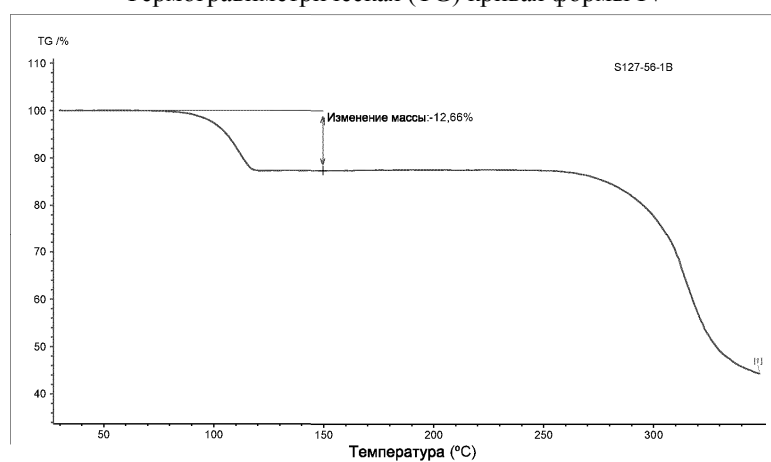


Термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы



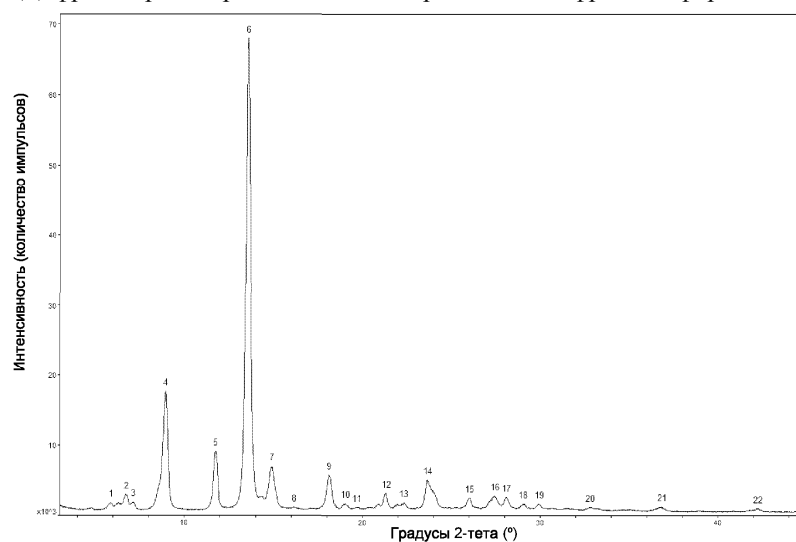
Фиг. 11

Термогравиметрическая (ТГ) кривая формы IV



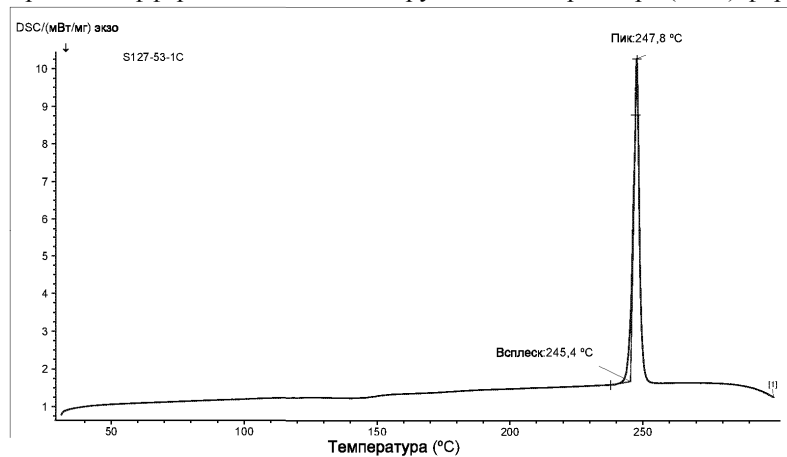
Фиг. 12

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы VII



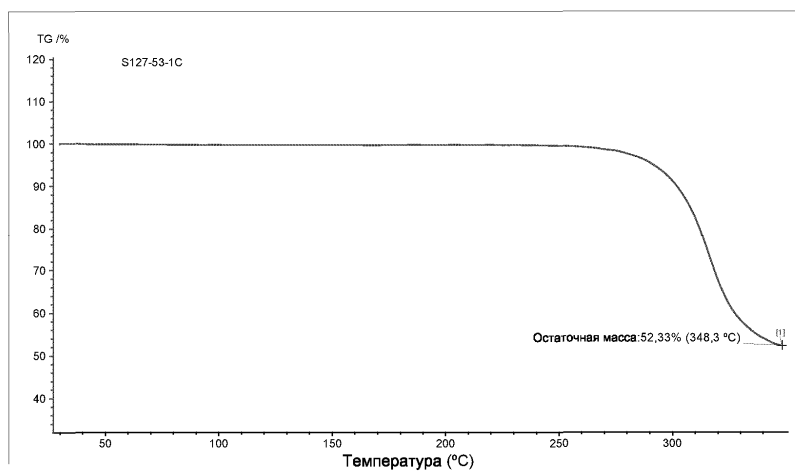
Фиг. 13

Термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы VII



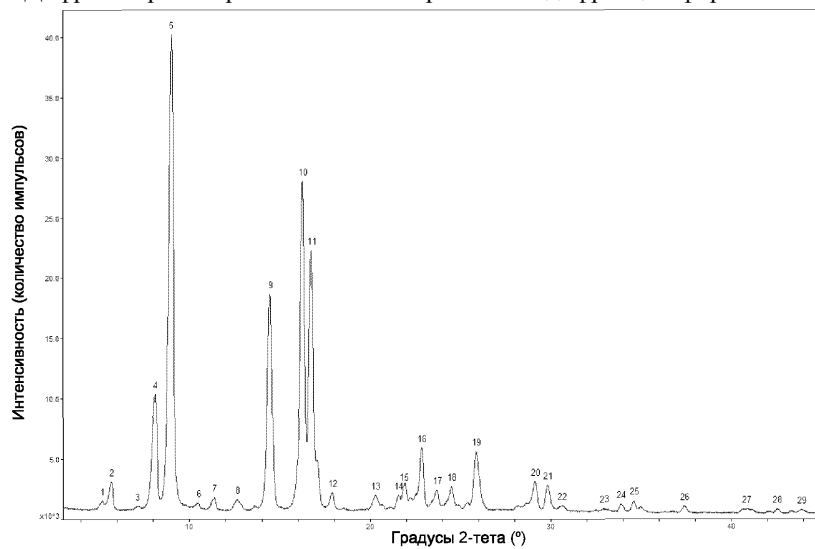
Фиг. 14

Термогравиметрическая (TG) кривая формы VII



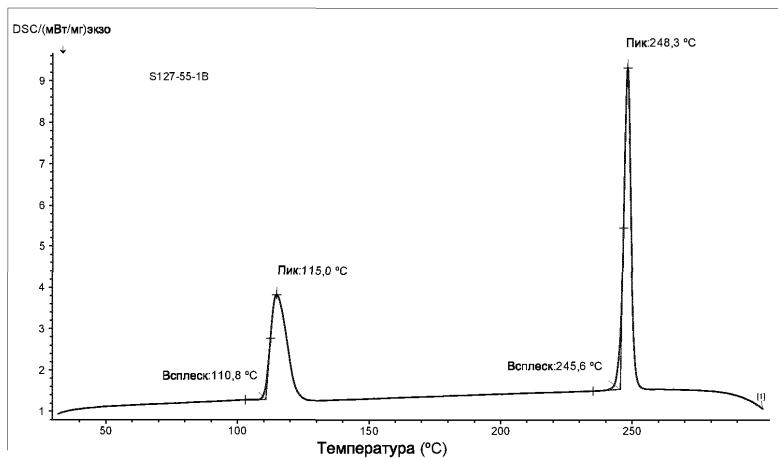
Фиг. 15

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы VIII



Фиг. 16

## Термограмма дифференциального сканирующего калориметра (DSC) формы VIII



## Термогравиметрическая (TG) кривая формы VIII

