

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

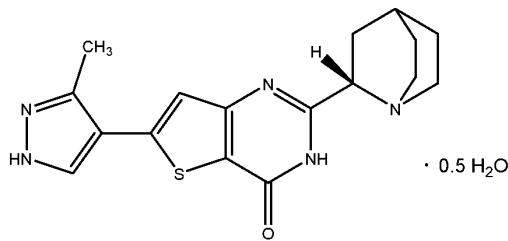
(11) **035560**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.07(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)(21) Номер заявки
201892186(22) Дата подачи заявки
2017.03.27**(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГЕМИГИДРАТА 2-[(2S)-1-АЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТ-2-ИЛ]-6-(3-МЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)ТИЕНО[3,2-D]ПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНА**(31) **62/314,080; 62/367,842**(32) **2016.03.28; 2016.07.28**(33) **US**(43) **2019.04.30**(86) **PCT/US2017/024226**(87) **WO 2017/172565 2017.10.05**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(56) EP-A1-2540728

CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, January 1998 (1998-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 abstract, * bridging paragraph *; pages 165-166, pages 180-198, paragraph 3.1.

(72) Изобретатель:
**Ивата Кентаро, Мизуно Масахиро,
Маеда Кадзухиро, Ясума Цунео,
Хомма Мисаки, Огуро Юя, Тайа
Наохиро (JP), Чжу Лэй, Бейли Джон
Дэниел, Лэнгстон Мэрианн, Патил
Сиддхеш Динанатх, Гоур Шрути, Рой
Лилли (US)**(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллической форме I гемигидрата 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-она (соединение 1) и/или его таутомеров, где соединение 1 имеет структуру

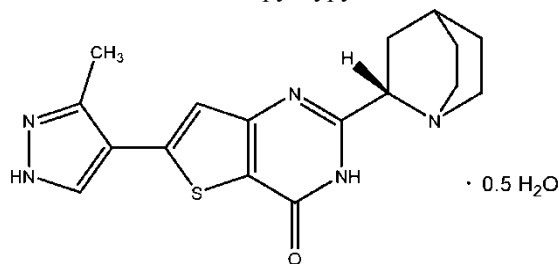


к способам получения кристаллической формы соединения 1 и/или его таутомеров; фармацевтическим композициям; способам ингибирования белка цикла клеточного деления 7 у млекопитающего и способам лечения рака, опосредованного белком цикла клеточного деления 7, у млекопитающего.

035560 B1**035560 B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам гемигидрата 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (соединение 1) и/или его таутомеров, где соединение 1 имеет структуру



Изобретение также относится к способам получения кристаллических форм соединения 1 и/или его таутомеров. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллическое соединение 1 и/или его таутомеры, к способам ингибирования белка цикла клеточного деления 7 (Cdc7) у млекопитающего, включающим введение кристаллического соединения 1 и/или его таутомеров, а также к способам лечения рака, опосредованного белком цикла клеточного деления 7, у млекопитающего.

Рак характеризуется аномальной пролиферацией клеток с нарушенным механизмом контроля. Большинство раковых клеток растет быстрее по сравнению с клетками в нормальных тканях. Во время цикла клеточного деления существенным фактором является удвоение хромосом, и репликация ДНК в S-фазе цикла клеточного деления жестко регулируется. Было подтверждено, что подавление репликации ДНК является эффективным способом терапии при лечении рака, и, например, ингибиторы репликации ДНК, такие как гидроксимочевина (HU), гемцитабин и активные метаболиты 5-фторурацила, широко используют в качестве терапевтических агентов для лечения рака в клинической практике.

Cdc7 представляет собой крайне эволюционно-консервативную серин/треонин-киназу, и, как известно, играет важную роль при иницировании репликации ДНК. Киназная активность Cdc7 контролируется путем его связывания с активирующим партнером. При переходе от поздней стадии фазы G1 к S-фазе Cdc7 образует комплекс с Dbf4 (также известный как ASK) и фосфорилирует субстрат Cdc7 для контролирования перехода от фазы G1 к S-фазе. В недавних исследованиях сообщалось, что Cdc7 играет важную роль при репликации ДНК, а также в сигнальных путях повреждения ДНК.

В последние годы Cdc7 рассматривают в качестве привлекательной мишени для лечения рака. Повышенную экспрессию Cdc7 наблюдают во многих раковых клеточных линиях и клинических опухолях, включая опухоли, связанные с раком молочной железы, колоректальным раком и раком легкого. В некоторых раковых клеточных линиях наблюдают увеличение числа копий активирующего фактора, Dbf4, в хромосомах. Интересно, что в раковой клеточной линии и клеточной линии нетрансформированных фибробластов наблюдаются различные ответы на подавление экспрессии Cdc7 при использовании киРНК. Подавление экспрессии Cdc7 при использовании киРНК вызывает блокаду S-фазы в раковых клеточных линиях и индуцирует апоптоз, при этом в нормальных клетках она индуцирует блокаду фазы G1, зависимым от активности p53 образом. Кроме того, Cdc7 активируется в клетках, подверженных репликативному стрессу, и уровень апоптоза, индуцируемого гидроксимочевинной и этопозидом, увеличивается в клетках с понижающей регуляцией Cdc7. Соответственно ингибитор Cdc7, применяемый в качестве единственного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, мог бы подходить для селективного лечения рака.

В Nomma M. et al., патент США №8722660 B2, находящаяся на стадии перевода в национальную фазу заявка РСТ/JP2011/053303 (опубликованная как WO 2011/102399), описаны соединения, которые являются эффективными ингибиторами Cdc7. Соединения подходят для ингибирования киназной активности Cdc7 *in vitro* и *in vivo* и для лечения нарушений клеточной пролиферации, в частности рака.

В патенте США №8722660 B2 дополнительно описаны фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и способы лечения или терапии заболеваний, нарушений или состояний, связанных с киназой Cdc7, включая пролиферативные заболевания, такие как рак.

Синтез 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она и/или его таутомеров (необработанное соединение 1) был описан в примере 178 патента США №8722660 B2. Крупномасштабное производство фармацевтической композиции ставит множество задач перед химиками и инженерами-химиками. Несмотря на то, что многие из этих задач связаны с использованием большого количества реагентов и контролем реакций, проводимых в промышленных масштабах, получение и работа с конечным активным продуктом создают специфические проблемы, связанные с природой конечной кристаллической формы, которую также называют в настоящем описании фармацевтически активным веществом. Активный продукт не только должен быть получен с высоким выходом, являться стабильным и доступным для быстрого выделения, но при этом также необходимо контролировать способы получения таким образом, чтобы эффективно и стабильно получать желаемые

мую кристаллическую форму. Стабильность и чистоту кристаллической формы в фармацевтическом препарате необходимо отслеживать на каждой стадии способа производства, включая синтез, выделение, хранение в массе, введение в фармацевтический состав и долгосрочное хранение.

Фармацевтически активное вещество, применяемое для получения фармацевтических композиций, должно быть максимально чистым, насколько это возможно, и его стабильность при долгосрочном хранении должна быть подтверждена в различных окружающих условиях. Указанные свойства позволяют предотвращать появление нежелательных продуктов разложения в фармацевтических композициях, так как продукты разложения потенциально могут быть токсичными или просто могут приводить к уменьшению активности композиции.

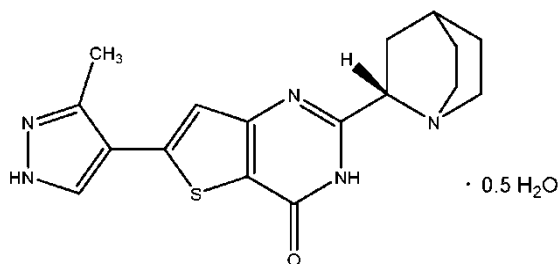
Одна из главных проблем при промышленном получении фармацевтических соединений заключается в том, что активное вещество должно иметь стабильный кристаллический полиморф, который позволит обеспечить стабильные технологические параметры и фармацевтические характеристики. При использовании нестабильной кристаллической формы во время получения и/или хранения в кристаллическом полиморфе могут происходить изменения, что приводит к проблемам с контролем качества и получению неоднородных составов. Указанные изменения могут влиять на воспроизводимость способа получения, а это приводит к тому, что получаемые составы могут не соответствовать высоким и жестким требованиям к качеству составов или фармацевтических композиций. По этой причине в целом следует отметить, что любые изменения твердой формы фармацевтической композиции, которые могут улучшить ее физическую и химическую стабильность, обеспечивают значительные преимущества по сравнению с менее стабильными формами того же лекарственного средства. Кроме того, крайне важна разработка надежного способа получения, который обеспечивал бы стабильное получение активного вещества. Наличие нескольких кристаллических форм с близкими значениями растворимости создает трудности при промышленном получении фармацевтических соединений.

Если соединение кристаллизуется из раствора или суспензии, то могут образовываться кристаллиты с различными пространственными структурными решетками, это свойство называется "полиморфизмом". Каждую из указанных кристаллических форм называют "полиморфом". Несмотря на то, что полиморфы данного вещества имеют одинаковый химический состав, они могут отличаться друг от друга по одному или более физическим свойствам, таким как растворимость, диссоциация, истинная плотность, температура плавления, форма кристалла, характеристики прессования, свойства текучести и/или стабильность в твердой форме.

Как было в целом описано выше, полиморфные характеристики лекарственных средств могут быть крайне важны в фармакологии. Различия физических свойств, проявляемых полиморфами, влияют на практические характеристики, такие как стабильность при хранении, характеристики прессования и плотность (которая важна при получении составов и продуктов), а также скорость растворения (которая является важным фактором, определяющим биодоступность). Различия стабильности могут быть вызваны изменениями химической активности (например, различными скоростями окисления, в результате чего лекарственная форма, содержащая один полиморф, обесцвечивается быстрее формы, содержащей другой полиморф), механическими изменениями (например, таблетки крошатся при хранении, если кинетически более выгодный полиморф превращается в термодинамически более стабильный полиморф) или обоими видами изменений (например, таблетки одного полиморфа в большей степени подвержены разрушению при высокой влажности). Кроме того, физические свойства кристалла могут быть важны при обработке. Например, один полиморф может иметь повышенную склонность к образованию сольватов, что приводит к агрегации твердой формы и затрудняет работу с твердым веществом. В качестве альтернативы полиморфы могут отличаться друг от друга по форме и распределению частиц по размерам, что создает трудности при фильтровании фармацевтически активного вещества для удаления примесей.

Несмотря на то, что желательны лекарственные составы, имеющие улучшенные химические и физические свойства, средства для предсказуемого получения новых лекарственных форм (например, полиморфов и других новых кристаллических форм) существующих молекул для включения в указанные составы отсутствуют. Указанные новые формы могли бы обеспечить постоянство физических свойств в различных средах, связанных с производством и применением композиций. Таким образом, существует необходимость в новых формах лекарственных веществ, которые подходили бы для ингибирования киназной активности Cdc7 *in vitro* и *in vivo*, и для лечения нарушений пролиферации клеток, в частности рака, и других нарушений, связанных с киназной активностью Cdc7, а также имели бы свойства, подходящие для промышленного получения и включения в составы.

Настоящее изобретение относится к кристаллическому гемигидрату 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (соединение 1) и/или его таутомеров, где соединение 1 имеет структуру



Указанные формы имеют свойства, подходящие для промышленного получения, введения в фармацевтические составы и/или хранения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллическое соединение 1 и/или его таутомеры; и к способам применения указанного соединения, включая лечение некоторых заболеваний, нарушений или состояний, таких как описано в настоящей заявке.

Некоторые варианты реализации изобретения относятся к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и кристаллическое соединение 1 и/или его таутомеры.

Некоторые варианты реализации изобретения относятся к способам лечения субъекта, нуждающегося в ингибиторе Sdc7 киназы, путем введения эффективного количества кристаллического соединения 1 и/или его таутомеров.

Некоторые варианты реализации изобретения относятся к указанным способам, где соединение представляет собой кристаллическую форму I соединения 1. Некоторые дополнительные варианты реализации изобретения относятся к указанным способам, где соединение представляет собой кристаллическую форму A соединения 1. Некоторые дополнительные варианты реализации изобретения относятся к указанным способам, где соединение представляет собой смесь кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы A соединения 1.

Некоторые варианты реализации изобретения относятся к способам получения кристаллических форм соединения 1 и/или его таутомеров. Некоторые варианты реализации изобретения относятся к указанным способам, где соединение представляет собой кристаллическую форму I соединения 1. Некоторые дополнительные варианты реализации изобретения относятся к указанным способам, где соединение представляет собой кристаллическую форму A соединения 1. Некоторые дополнительные варианты реализации изобретения относятся к указанным способам, где соединение представляет собой смесь кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы A соединения 1.

Краткое описание чертежей

В последующем описании "XRPD" обозначает рентгеновскую порошковую дифракцию, "тТЯМР" обозначает твердотельную спектроскопию ядерного магнитного резонанса и "ORTEP" обозначает программу термальных эллипсоидов Oak Ridge.

На фиг. 1 приведена дифрактограмма XRPD кристаллической формы I соединения 1.

На фиг. 2 приведен спектр ^{13}C тТЯМР кристаллической формы I соединения 1.

На фиг. 3 приведена дифрактограмма XRPD кристаллической формы A соединения 1.

На фиг. 4 приведен спектр ^{13}C тТЯМР кристаллической формы A соединения 1.

На фиг. 5 приведено наложение дифрактограмм XRPD кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы A соединения 1.

На фиг. 6 приведено наложение части спектра ^{13}C тТЯМР кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы A соединения 1.

На фиг. 7 показана растворимость кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы A соединения 1 в смеси вода/ДМСО при 60°C.

На фиг. 8 приведено изображение ORTEP кристаллической структуры кристаллической формы I соединения 1, где атомы водорода не указаны.

На фиг. 9 приведено изображение ORTEP кристаллической структуры кристаллической формы A соединения 1, где атомы водорода не указаны.

Подробное описание

Определения и сокращения

Следует понимать, что если не указано иное, то термины, используемые выше и далее в настоящем описании, имеют следующие значения.

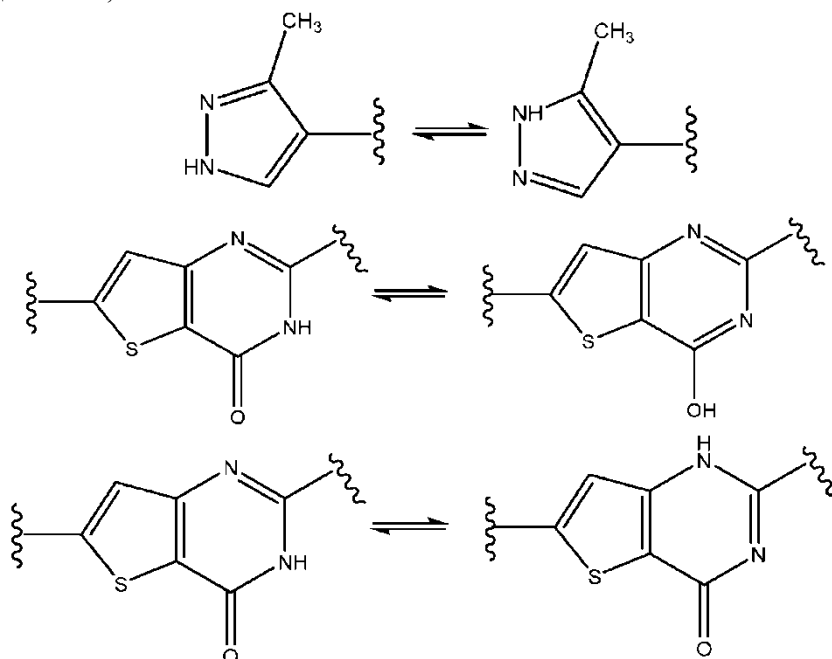
В настоящем описании "мас.%" и "% по массе" используют взаимозаменяемо для описания процентов по массе.

В настоящем описании термины "кристаллическое соединение", "соединение" и "кристаллическая форма соединения" используют взаимозаменяемо.

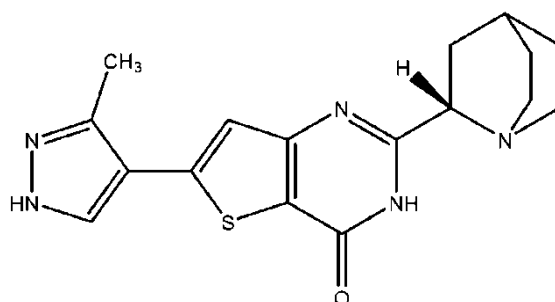
В настоящем описании термины "кристаллическая форма соединения 1" и "кристаллическое соединение 1" используют взаимозаменяемо.

При использовании в настоящем описании термины "необработанный препарат соединения 1" и

"необработанное соединение 1" относится к 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-ону и/или его таутомерам. Синтез необработанного соединения 1 был описан в примере 178 в патенте США №8722660 В2. В качестве неограничивающего примера таутомеризация необработанного соединения 1 может происходить в пиразольной и пиримидиновой группах необработанного соединения 1. Конкретные примеры таутомеризации, которая может происходить в необработанном соединении 1, включают

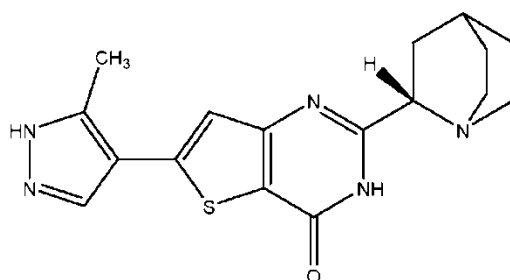


Конкретными неограничивающими примерами изомерных структур включенных таутомеров являются



2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-он,

и



2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-он.

В настоящем описании термины "форма I" и "кристаллическая форма I соединения 1" используют взаимозаменяемо для описания кристаллической формы I гемигидрата 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-она (соединение 1) и/или его таутомеров, которая может быть охарактеризована согласно некоторым вариантам реализации данными, показанными на фиг. 1, 2, 7 и 8.

В настоящем описании термины "форма А" и "кристаллическая форма А соединения 1" используют взаимозаменяемо для описания кристаллической формы А гемигидрата 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-она (соединение 1) и/или его таутомеров, которая может быть охарактеризована согласно некоторым вариантам реализации данными, показанными на фиг. 3, 4, 7 и 9.

В настоящем описании термины "форма А/І" и "кристаллическая форма А/І соединения 1" используются взаимозаменяемо для описания смеси кристаллической формы А соединения 1 и кристаллической формы І соединения 1.

При использовании в настоящем описании "кристалл" относится к твердому веществу, в котором составляющие его атомы, молекулы или ионы упакованы в виде регулярно упорядоченной повторяющейся трехмерной сетки, имеющей высокоупорядоченную химическую структуру. Для задач настоящей заявки термины "кристаллическая форма" и "полиморф" являются синонимами; термины позволяют проводить различия между кристаллами, которые имеют различные свойства (например, различные дифрактограммы XRPD, различные результаты сканирования ДСК или различные спектры ¹³С твердотельного ЯМР).

При использовании в настоящем описании "по существу кристаллический" относится к твердым формам соединения 1 и/или его таутомеров, которые имеют, по меньшей мере, конкретное содержание кристаллической фазы в процентах по массе. Конкретные значения содержания в процентах по массе включают 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 и 99,9%. В некоторых вариантах реализации по "существу, кристаллический" относится к твердым формам, которые содержат по меньшей мере 70% кристаллической фазы. В некоторых вариантах реализации "по существу кристаллический" относится к твердым формам, которые содержат по меньшей мере 80% кристаллической фазы. В некоторых вариантах реализации "по существу кристаллический" относится к твердым формам, которые содержат по меньшей мере 85% кристаллической фазы. В некоторых вариантах реализации "по существу кристаллический" относится к твердым формам, которые содержат по меньшей мере 90% кристаллической фазы. В некоторых вариантах реализации "по существу кристаллический" относится к твердым формам, которые содержат по меньшей мере 95% кристаллической фазы.

При использовании в настоящем описании термин "гидрат" относится к сольвату, где молекула растворителя представляет собой H₂O и содержится в определенном стехиометрическом количестве, которое составляет по меньшей мере 1:1 вода:2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он и/или его таутомеры, и включает, например, моногидраты, дигидраты и тригидраты.

При использовании в настоящем описании термин "гемигидрат" относится к сольвату, где молекула растворителя представляет собой H₂O и содержится в определенном стехиометрическом количестве, которое составляет 0,5:1 вода:2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он и/или его таутомеры.

При использовании в настоящем описании термин "дозировка" относится к количеству конкретного соединения, содержащегося в лекарственной форме.

При использовании в настоящем описании термин "смесь" относится к объединенным элементам смеси независимо от фазового состояния комбинации (например, жидкость или жидкость/кристаллическое вещество).

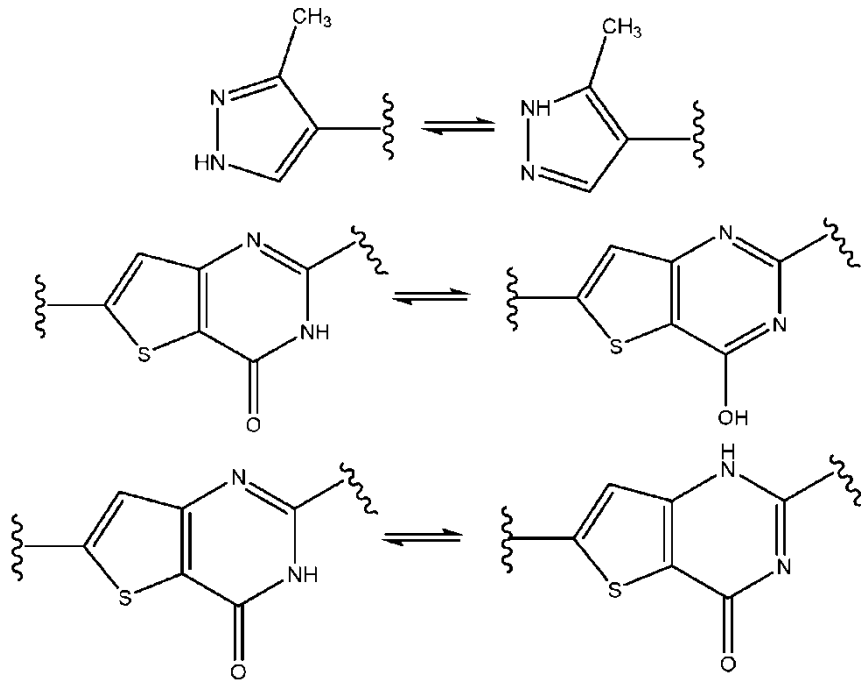
При использовании в настоящем описании термин "внесение затравки" относится к добавлению кристаллического вещества в раствор или смесь для инициирования кристаллизации.

При использовании в настоящем описании термин "D10", описывающий распределение частиц по размерам, относится к диаметру частиц, при котором 10% массы образца составляют частицы, имеющие диаметр менее диаметра D10.

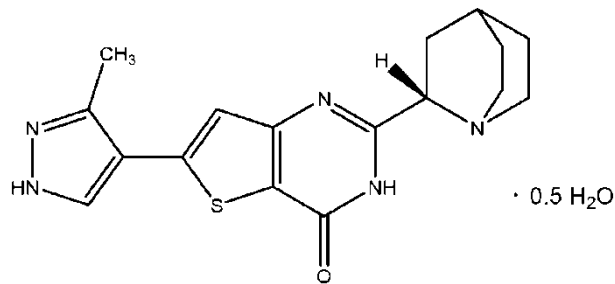
При использовании в настоящем описании термин "D50", описывающий распределение частиц по размерам, относится к диаметру частиц, при котором 50% массы образца составляют частицы, имеющие диаметр менее диаметра D50.

При использовании в настоящем описании термин "D90", описывающий распределение частиц по размерам, относится к диаметру частиц, при котором 90% массы образца составляют частицы, имеющие диаметр менее диаметра D90.

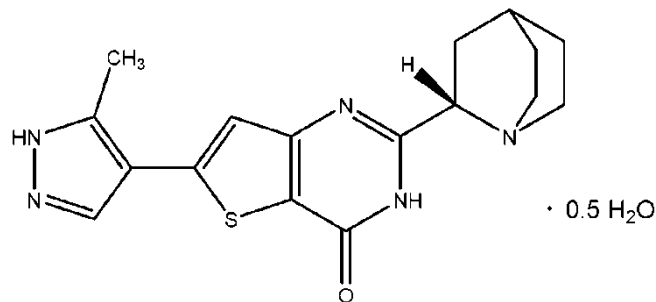
Следует понимать, что при использовании в настоящем описании фразы "кристаллическое соединение 1 и/или его таутомеры" и т.д. обозначают кристаллическое соединение 1 и все его таутомерные формы. В качестве неограничивающего примера таутомеризация кристаллического соединения 1 может происходить в пиразольной и пиримидиновой группах кристаллического соединения 1. Конкретные примеры таутомеризации, которая может происходить в соединении 1, включают



Конкретными неограничивающими примерами изомерных структур включенных таутомеров являются

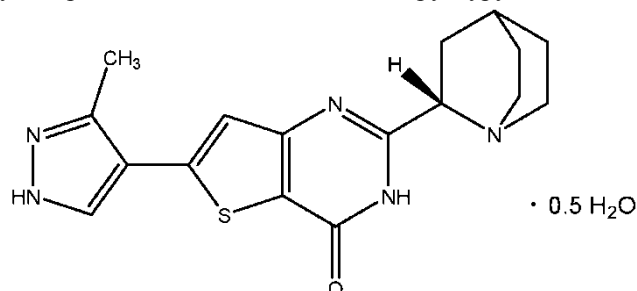


гемигидрат 2-[(2S)-1-азабикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-она, и



гемигидрат 2-[(2S)-1-азабикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-она.

Согласно одному из аспектов настоящее изобретение относится к кристаллическому гемигидрату 2-[(2S)-1-азабикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-она (соединение 1) и/или его таутомеров, где соединение 1 имеет структуру



В настоящем описании приведены разнообразные характеристические данные, описывающие кри-

сталлические формы соединения 1. Тем не менее, следует понимать, что не вся указанная информация необходима специалисту в данной области техники для определения возможного наличия конкретной формы в данной композиции. Определение конкретной формы можно проводить с использованием любой части характеристических данных, которую специалист в данной области техники может рассматривать как достаточную для подтверждения наличия конкретной формы, например, даже отдельный отличительный пик может быть достаточным для того, чтобы специалист в данной области техники смог определить наличие указанной конкретной формы.

По меньшей мере одна из кристаллических форм согласно настоящему изобретению имеет свойства, которые делают твердые формы подходящими для промышленного получения фармацевтического состава. По меньшей мере одна из кристаллических форм может обеспечивать желательные физические и химические свойства, включая низкую гигроскопичность и химическую и оптическую стабильность. В качестве неограничивающего примера кристаллическая форма I соединения 1 и кристаллическая форма A соединения 1 не являются гигроскопичными при 25 или 40°C. В качестве дополнительного неограничивающего примера кристаллическая форма I соединения 1 и кристаллическая форма A соединения 1 являются химически и оптически стабильными при 60°C/75% относительной влажности (на открытом воздухе) в течение по меньшей мере восьми недель. В качестве дополнительного неограничивающего примера кристаллическая форма I соединения 1 и кристаллическая форма A соединения 1 являются химически и оптически стабильными при 80°C (в закрытом виде) в течение по меньшей мере восьми недель.

Некоторые варианты реализации изобретения относятся к твердым формам соединения 1 и/или его таутомеров, где твердая форма имеет по меньшей мере конкретное содержание кристаллической фазы в процентах по массе. В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения 1 и/или его таутомеров является по существу кристаллической. Неограничивающие примеры кристаллической или по существу кристаллической формы соединения 1 включают кристаллическую форму I соединения 1 и кристаллическую форму A соединения 1. Некоторые варианты реализации изобретения также относятся к твердой форме соединения 1 и/или его таутомеров, где твердая форма имеет, по меньшей мере, конкретное содержание кристаллической фазы в процентах по массе, и тем самым одна или более указанных кристаллических форм не учитываются в конкретном содержании в твердой форме в процентах по массе. Конкретные значения содержания в процентах по массе включают 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 и 99,9%. Если твердая форма имеет конкретное содержание кристаллической фазы в процентах по массе, оставшаяся часть твердой формы представляет собой аморфную форму соединения 1 и/или его таутомеров.

Другие варианты реализации изобретения относятся к соединению 1 и/или его таутомерам, которые представляют собой кристаллическую форму или по существу кристаллическую форму. Кристаллическое соединение 1 может иметь конкретное содержание по массе кристаллической формы. Конкретные значения содержания в процентах по массе включают 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 и 99,9%. Если соединение 1 и/или его таутомеры имеют конкретное содержание указанной кристаллической формы в процентах по массе, оставшаяся часть соединения 1 представляет собой некую комбинацию аморфной формы соединения 1 и одной или более кристаллических форм соединения 1, за исключением указанной кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения 1 и/или его таутомеров содержит по меньшей мере 95% по массе кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения 1 и/или его таутомеров содержит по меньшей мере 90% по массе кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения 1 и/или его таутомеров содержит по меньшей мере 85% по массе кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения 1 и/или его таутомеров содержит по меньшей мере 80% по массе кристаллической формы.

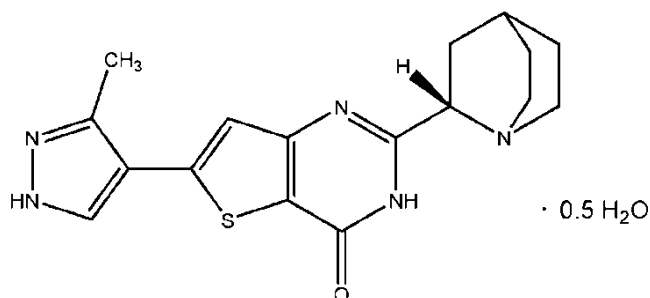
При последующем описании твердых форм соединения 1 варианты реализации изобретения могут быть описаны со ссылками на конкретную кристаллическую форму соединения 1 и/или его таутомеров, которые могут быть охарактеризованы одним или более свойствами, такими как обсуждаются в настоящем описании. Данные, характеризующие кристаллические формы, также можно использовать для описания смеси различных кристаллических форм, которые могут содержаться в кристаллической форме соединения 1. Тем не менее, конкретные кристаллические формы соединения 1 также могут быть охарактеризованы одним или более свойствами полиморфа, такими как описано в настоящей заявке, связанными или не связанными с конкретной кристаллической формой.

Для анализа конкретной кристаллической формы обычно используют кристаллографический анализ рентгеновской порошковой дифракции (XRPD). Следует понимать, что если в описании и формуле изобретения кристаллическая форма соединения 1 и/или его таутомеров идентифицирована при помощи одного или более характеристических пиков XRPD, выраженных в углах 2θ , то каждое из значений 2θ определено как указанное значение $\pm 0,2$ градуса. Следует отметить, что значения на спектре XRPD (в частности значения с небольшой величиной угла (и большим значением d)) могут незначительно сдвигаться в зависимости от степени измельчения образца.

Следует понимать, что если в описании и формуле изобретения кристаллическая форма соединения 1 и/или его таутомеров идентифицирована при помощи одного или более характеристических пиков XRPD, выраженных в межплоскостном расстоянии (d), то каждое значение d определено как указанное значение $\pm 0,2$ ангстрем.

Следует понимать, что если в описании и формуле изобретения кристаллическая форма соединения 1 и/или его таутомеров идентифицирована при помощи одного или более характеристических пиков ^{13}C ЯМР, выраженных в ppm, то каждое из значений в ppm определено как указанное значение $\pm 0,5$ ppm.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено кристаллическое соединение, гемигидрат 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (соединение 1) и/или его таутомеры, где соединение 1 имеет структуру



В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение 1 характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$ и $16,3\pm 0,2$. В дополнительных вариантах реализации кристаллическое соединение 1 характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$ и $27,0\pm 0,2$.

В некоторых других вариантах реализации кристаллическое соединение 1 характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $21,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$ и $5,4\pm 0,2$. В дополнительных вариантах реализации кристаллическое соединение 1 характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $21,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$, $5,4\pm 0,2$, $5,0\pm 0,2$, $3,4\pm 0,2$ и $3,2\pm 0,2$.

В некоторых других вариантах реализации кристаллическое соединение 1 характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, включающим характеристические пики, выраженные в ppm, при $159,7\pm 0,5$, $158,4\pm 0,5$, $145,1\pm 0,5$, $140,6\pm 0,5$, $135,5\pm 0,5$, $121,2\pm 0,5$, $114,5\pm 0,5$, $60,4\pm 0,5$, $53,8\pm 0,5$, $46,5\pm 0,5$ и $14,5\pm 0,5$.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение 1 представляет собой кристаллическую форму I соединения 1. На фиг. 1 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) кристаллической формы I соединения 1.

В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $15,2\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$ и $30,4\pm 0,2$.

В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $5,8\pm 0,2$, $5,0\pm 0,2$ и $3,2\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $21,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$, $5,8\pm 0,2$, $5,4\pm 0,2$, $5,0\pm 0,2$ и $3,2\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $21,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$, $5,8\pm 0,2$, $5,4\pm 0,2$, $5,0\pm 0,2$, $4,3\pm 0,2$, $3,4\pm 0,2$, $3,3\pm 0,2$, $3,2\pm 0,2$ и $2,9\pm 0,2$.

В некоторых вариантах реализации форма 1 характеризуется дифрактограммой рентгеновской по-

рошковой дифракции, по существу, такой, как изображено на фиг. 1.

На фиг. 2 показан спектр ^{13}C тТЯМР кристаллической формы I соединения 1.

В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, включающим характеристические пики, выраженные в ppm, при $32,2\pm 0,5$, $30,2\pm 0,5$, $29,3\pm 0,5$, $28,2\pm 0,5$, $25,3\pm 0,5$ и $24,8\pm 0,5$. В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, включающим характеристические пики, выраженные в ppm, при $159,7\pm 0,5$, $158,4\pm 0,5$, $145,1\pm 0,5$, $144,8\pm 0,5$, $140,6\pm 0,5$, $135,7\pm 0,5$, $135,3\pm 0,5$, $121,2\pm 0,5$, $114,7\pm 0,5$, $114,5\pm 0,5$, $60,4\pm 0,5$, $53,8\pm 0,5$, $46,5\pm 0,5$, $32,2\pm 0,5$, $30,2\pm 0,5$, $29,3\pm 0,5$, $28,2\pm 0,5$, $25,3\pm 0,5$, $24,8\pm 0,5$ и $14,5\pm 0,5$.

В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, по существу, таким, как изображено на фиг. 2.

На фиг. 8 показано изображение ORTEP кристаллической структуры кристаллической формы I соединения 1, где атомы водорода не указаны.

В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется бесцветными кристаллами. В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется призматическими кристаллами. В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется моноклинной кристаллической системой. В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется пространственной группой $P2_1$ (#4). В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется параметрами решетки монокристалла: $a=6,2263(1)$ Å; $b=43,5007(8)$ Å; $c=6,7944(2)$ Å; $\beta=117,207(2)^\circ$; и $V=1636,65(6)$ Å³. В некоторых других вариантах реализации форма I характеризуется любыми из кристаллографических параметров, перечисленных в примере 14.

В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется изображением ORTEP, где атомы водорода не указаны, по существу, таким, как показано на фиг. 8.

В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется спектром низкочастотной рамановской спектроскопии, включающим характеристические пики при $17,4\pm 0,4$ см⁻¹ и примерно при 11 см⁻¹, представляющий собой плечевой пик.

В некоторых вариантах реализации растворимость формы I в смеси вода/ДМСО при 60°C является, по существу, такой, как изображено на фиг. 7.

В некоторых вариантах реализации форма I не является гигроскопичной при 25°C. В некоторых вариантах реализации форма I не является гигроскопичной при 40°C. В некоторых вариантах реализации форма I не является гигроскопичной при температурах в диапазоне от 25 до 40°C.

В некоторых вариантах реализации форма I является химически и оптически стабильной при 80°C (в закрытом виде) в течение по меньшей мере восьми недель. В некоторых вариантах реализации форма I является химически и оптически стабильной при 60°C/75% относительной влажности (на открытом воздухе) в течение по меньшей мере восьми недель.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение 1 представляет собой кристаллическую форму A соединения 1.

На фиг. 3 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) кристаллической формы A соединения 1.

В некоторых вариантах реализации форма A характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $17,6\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$ и $19,7\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма A характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$ и $19,7\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма A характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$ и $29,9\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма A характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$ и $29,9\pm 0,2$.

В некоторых вариантах реализации форма A характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $5,1\pm 0,2$, $4,9\pm 0,2$ и $4,5\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма A характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $21,5\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$, $5,5\pm 0,2$, $5,1\pm 0,2$, $4,9\pm 0,2$ и $4,5\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма A характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $21,5\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$, $5,5\pm 0,2$, $5,1\pm 0,2$, $4,9\pm 0,2$, $4,5\pm 0,2$, $3,4\pm 0,2$, $3,3\pm 0,2$ и $3,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации форма A характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $21,5\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$, $5,5\pm 0,2$, $5,1\pm 0,2$, $4,9\pm 0,2$, $4,5\pm 0,2$, $3,7\pm 0,2$, $3,4\pm 0,2$, $3,3\pm 0,2$ и $3,0\pm 0,2$.

В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, по существу, такой, как изображено на фиг. 3.

На фиг. 4 показан спектр ^{13}C тТЯМР кристаллической формы А соединения 1.

В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, включающим характеристические пики, выраженные в ppm, при $32,1\pm 0,5$, $30,8\pm 0,5$, $28,8\pm 0,5$ и $25,2\pm 0,5$. В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, включающим характеристические пики, выраженные в ppm, при $159,7\pm 0,5$, $158,5\pm 0,5$, $144,8\pm 0,5$, $140,6\pm 0,5$, $135,6\pm 0,5$, $121,0\pm 0,5$, $114,6\pm 0,5$, $60,3\pm 0,5$, $53,4\pm 0,5$, $46,6\pm 0,5$, $32,1\pm 0,5$, $30,8\pm 0,5$, $28,8\pm 0,5$, $25,2\pm 0,5$ и $14,5\pm 0,5$.

В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, по существу, таким, как изображено на фиг. 4.

На фиг. 9 показано изображение ORTEP кристаллической структуры кристаллической формы А соединения 1, где атомы водорода не указаны.

В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется бесцветными кристаллами. В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется пластинчатыми кристаллами. В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется моноклинной кристаллической системой. В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется пространственной группой $C2$ (#5). В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется параметрами решетки: $a=12,031(2)$ Å; $b=6,2460(8)$ Å; $c=21,947(4)$ Å; $\beta=95,26(1)^\circ$; и $V=1642,3(4)$ Å³. В некоторых других вариантах реализации форма А характеризуется любыми из кристаллографических параметров, перечисленных в примере 14.

В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется изображением ORTEP, где атомы водорода не указаны, по существу таким, как показано на фиг. 9.

В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется спектром низкочастотной рамановской спектроскопии, включающим характеристические пики при $15,6\pm 0,4$ см⁻¹.

В некоторых вариантах реализации растворимость формы А в смеси вода/ДМСО при 60°C является, по существу такой, как изображено на фиг. 7.

В некоторых вариантах реализации форма А не является гигроскопичной при 25°C. В некоторых вариантах реализации форма А не является гигроскопичной при 40°C. В некоторых вариантах реализации форма А не является гигроскопичной при температурах в диапазоне от 25 до 40°C.

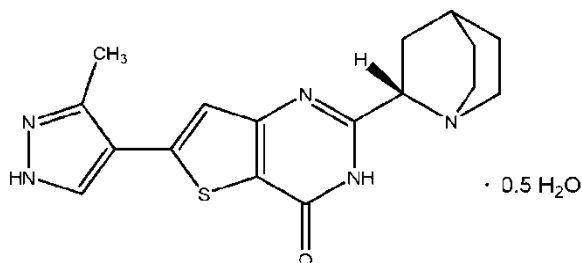
В некоторых вариантах реализации форма А является химически и оптически стабильной при 80°C (в закрытом виде) в течение по меньшей мере восьми недель. В некоторых вариантах реализации форма А является химически и оптически стабильной при 60°C/75% относительной влажности (на открытом воздухе) в течение по меньшей мере восьми недель.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение 1 представляет собой смесь кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы А соединения 1.

Способы применения и фармацевтические композиции

Соединение 1 и/или его таутомеры и кристаллические формы являются подходящими агентами для профилактики или лечения рака. Соответственно соединение 1 можно применять для подавления избыточной или аномальной активности Cdc7 у млекопитающих (например, у мышей, крыс, хомяков, кроликов, кошек, собак, крупного рогатого скота, овец, обезьян, человека).

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический гемигидрат 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-она (соединение 1) и/или его таутомеры, где соединение 1 имеет структуру:



В некоторых вариантах в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I соединения 1. В некоторых вариантах в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А соединения 1. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая смесь кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы А соединения 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ ингибирования белка цикла клеточного деления 7 у млекопитающего, включающий введение эффективного количества кристаллического соединения 1, и/или его таутомеров, или фармацевтической композиции, содержащей

кристаллическое соединение I и/или его таутомеры.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у млекопитающего, где указанное раковое заболевание опосредовано белком цикла клеточного деления 7, включающий введение эффективного количества кристаллического соединения I, и/или его таутомеров, или фармацевтической композиции, содержащей кристаллическое соединение I и/или его таутомеры.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение I, и/или его таутомеры, или фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение I и/или его таутомеры, подходит для лечения рака. Неограничивающие примеры раковых заболеваний включают колоректальный рак (например, колоректальный рак, рак прямой кишки, рак анального канала, семейный колоректальный рак, наследственный неполипозный колоректальный рак, гастроинтестинальную стромальную опухоль), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественную мезотелиому), мезотелиому, рак поджелудочной железы (например, протоковый рак поджелудочной железы, эндокринную опухоль поджелудочной железы), рак ротоглотки, рак гортани, рак пищевода, рак желудка (например, папиллярную аденокарциному, муцинозную аденокарциному, аденосквамозную карциному), рак двенадцатиперстной кишки, рак тонкого кишечника, рак молочной железы (например, инфильтрирующую внутрипротоковую карциному, неинфильтрирующую внутрипротоковую карциному, воспалительный рак молочной железы), рак яичников (например, карциному эпителия яичников, экстрагонадальную герминогенную опухоль, герминогенную опухоль яичников, опухоль яичников с низкой потенциальной злокачественностью), опухоль яичка, рак простаты (например, гормонозависимый рак простаты, гормонезависимый рак простаты), рак печени (например, печеночноклеточный рак, первичный рак печени, рак внепеченочного желчного протока), рак щитовидной железы (например, медуллярную карциному щитовидной железы), рак почки (например, почечноклеточную карциному, переходноклеточную карциному почечной лоханки и мочевыводящих протоков), рак матки (например, рак шейки матки, рак тела матки, саркому матки), опухоль мозга (например, медуллобластому, глиому, астроцитому шишковидной железы, пилоцитарную астроцитому, диффузную астроцитому, анапластическую астроцитому, аденому гипофиза), ретинобластому, рак кожи (например, базальноклеточную опухоль, злокачественную меланому), саркому (например, рабдомиосаркому, лейомиосаркому, саркому мягких тканей), злокачественную опухоль кости, рак мочевого пузыря, гематологический рак (например, множественную миелому, лейкоз, злокачественную лимфому, лимфому Ходжкина, хроническое пролиферативное заболевание костного мозга), рак неизвестной первичной локализации), агент, подавляющий рост рака, агент, подавляющий метастазы рака, промотор апоптоза и т.д.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение I и/или его таутомеры или фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение I и/или его таутомеры, подходит для лечения гематологического рака, рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого, рака поджелудочной железы и т.д.

Кристаллическое соединение I, и/или его таутомеры, или фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму соединения I и/или его таутомеры, можно вводить перорально.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение I и/или его таутомеры, получена в виде пероральной лекарственной формы. В некоторых дополнительных вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическое соединение I и/или его таутомеры, вводят перорально.

Примеры пероральных лекарственных форм для фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению включают пероральный препарат, такой как капсула.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму I соединения I.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму A соединения I.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму I соединения I или кристаллическую форму A соединения I и дополнительно содержит наполнитель. В некоторых вариантах реализации указанный наполнитель представляет собой маннит или лактозу. В некоторых вариантах реализации указанный наполнитель содержится в количестве в диапазоне от 49 до 90 мас.% от массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму I соединения I или кристаллическую форму A соединения I и дополнительно содержит скользящее вещество. В некоторых вариантах реализации указанное скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации указанное скользящее вещество содержится в количестве в диапазоне от 1 до 4 мас.% от массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит смесь кристаллической формы I соединения I и кристаллической формы A соединения I.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическое соединение I и/или его таутомеры и по меньшей мере один наполнитель, выбранный из маннита и лактозы.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическое

соединение 1 и/или его таутомеры и маннит, где маннит содержится в количестве в диапазоне от 49 до 90 мас.% от массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическое соединение 1 и/или его таутомеры и лактозу, где лактоза содержится в количестве в диапазоне от 49 до 90 мас.% от массы фармацевтической композиции.

В любом из вышеуказанных вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, содержащая соединение 1 и/или его таутомеры, дополнительно содержит коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации коллоидный диоксид кремния содержится в количестве в диапазоне от 1 до 4 мас.% от массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение 1 и/или его таутомеры, имеет форму капсулы.

В некоторых вариантах реализации указанная капсула дополнительно содержит по меньшей мере один наполнитель и по меньшей мере одно скользящее вещество. В некоторых вариантах реализации указанный наполнитель представляет собой маннит. В некоторых вариантах реализации указанное скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение 1 и/или его таутомеры, в виде капсулы содержит от 5 до 15 мас.% кристаллической формы соединения 1 и/или его таутомеров, от 85 до 95 мас.% наполнителя и от 0,5 до 2% скользящего вещества в пересчете на массу капсулы за исключением оболочки капсулы. В некоторых вариантах реализации наполнитель представляет собой маннит. В некоторых вариантах реализации скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации оболочка капсулы составляет от 20 до 30 мас.% относительно общей массы капсулы.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму I соединения 1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму A соединения 1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой смесь кристаллической формы A соединения 1 и кристаллической формы I соединения 1.

Несмотря на то, что количество кристаллического соединения 1 и/или его таутомеров в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может быть различным в зависимости от вида фармацевтической композиции, в целом оно находится в диапазоне от 0,01 до 99,9 мас.%, например от 2 до 85 мас.%, таком как от 5 до 70 мас.%, относительно массы фармацевтической композиции в целом.

Несмотря на то, что количество добавок в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может быть различным в зависимости от вида фармацевтической композиции, в целом оно находится в диапазоне от 1 до 99,9 мас.%, например от 10 до 90 мас.%, относительно массы фармацевтической композиции в целом.

Кристаллические формы согласно настоящему изобретению являются стабильными и имеют низкую токсичность, и их можно применять безопасно. Несмотря на то, что дневная доза может быть различной в зависимости от состояния и массы тела млекопитающего, способа введения и т.д., например кристаллическую форму согласно настоящему изобретению можно вводить перорально в виде фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, млекопитающему для лечения рака. В некоторых вариантах реализации доза, вводимая взрослому (масса тела примерно 60 кг), составляет 30 мг перорально один или два раза в день.

Общие способы синтеза

Разработка способов получения кристаллических форм, описанных в настоящей заявке, была особенно непростой из-за схожих значений относительной растворимости кристаллических форм. Действительно, разработка надежных и стабильных способов получения согласно настоящему изобретению потребовала глубокого понимания характеристик кристаллизации соединения и термодинамики указанного процесса. Согласно одному из аспектов кристаллическую форму I соединения 1 получают способом, включающим стадию перекристаллизации необработанного препарата соединения 1 или его таутомеров из смеси, содержащей ДМСО и по меньшей мере один другой растворитель, выбранный из воды, ацетонитрила и ацетона.

В некоторых вариантах реализации смесь содержит ДМСО и воду. В некоторых вариантах реализации смесь содержит растворители ДМСО:вода в объемном отношении от 10:1 до 12:1. В некоторых вариантах реализации ДМСО содержится в количестве в диапазоне от 9,6 до 10,6 мл ДМСО/г соединения 1. В некоторых вариантах реализации концентрация воды находится в диапазоне от 0 до 8 мас.% от общего количества ДМСО и воды.

В некоторых вариантах реализации смесь содержит ДМСО и ацетон. В некоторых вариантах реализации смесь содержит растворители ДМСО:ацетон в объемном отношении 10:1. В некоторых вариантах реализации смесь содержит ДМСО, ацетон и воду. В некоторых вариантах реализации смесь содержит растворители ДМСО:ацетон:вода в объемном отношении 2,4:1:1.

Согласно другому аспекту кристаллическую форму I соединения 1 получают способом, включающим суспендирование кристаллической формы A соединения 1 или смеси кристаллической формы A соединения 1 и кристаллической формы I соединения 1 в смеси, содержащей ДМСО и воду.

В некоторых вариантах реализации суспензию перемешивают со скоростью примерно 300 об/мин. В некоторых вариантах реализации суспензию нагревают до температуры в диапазоне от 55 до 65°C. В некоторых вариантах реализации суспензию перемешивают в течение периода времени в диапазоне от примерно 12 до 26 ч. В некоторых вариантах реализации суспензию, содержащую кристаллическую форму А соединения 1, и смесь, содержащую ДМСО и воду, пропускают через мельницу для мокрого помола.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения кристаллическую форму А соединения 1 получают способом, включающим стадию перекристаллизации необработанного препарата соединения 1 из смеси, содержащей ДМСО, этанол и воду.

В некоторых вариантах реализации смесь содержит растворители ДМСО:этанол:вода в объемном отношении 1,6:1:3,5.

Согласно другому аспекту кристаллическую форму А соединения 1 получают способом, включающим стадию перекристаллизации необработанного препарата соединения 1 из раствора, содержащего по меньшей мере один растворитель, выбранный из метанола, этанола, изопропилового спирта, ацетона, этилацетата, ацетонитрила или толуола.

Согласно другому аспекту кристаллическую форму А соединения 1 получают способом, включающим стадию перекристаллизации необработанного препарата соединения 1 из смеси, содержащей воду и по меньшей мере один растворитель, выбранный из метанола, этанола, изопропилового спирта, тетрагидрофурана и трифторэтанола.

Согласно другому аспекту кристаллическую форму А соединения 1 получают способом, включающим стадию перекристаллизации необработанного препарата соединения 1 из смеси, содержащей воду и этанол.

Согласно другому аспекту кристаллическую форму А соединения 1 получают способом, включающим стадию перекристаллизации необработанного препарата соединения 1 из смеси, содержащей гептан и по меньшей мере один растворитель, выбранный из метанола, этанола, изопропилового спирта или бутан-2-она.

Согласно другому аспекту кристаллическую форму А соединения 1 получают способом, включающим стадию перекристаллизации необработанного препарата соединения 1 из смеси, содержащей диизопрпиловый эфир и по меньшей мере один растворитель, выбранный из метанола, этанола, изопропилового спирта или бутан-2-она.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения соединения согласно любому из нескольких вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, включающий

(i) (A1-1a) перемешивание соединения 1 в ДМСО для получения раствора и нагревание раствора до температуры в диапазоне от 50 до 60°C;

(ii) (A1-1b) необязательно фильтрование раствора;

(iii) (A1-2) добавление воды, предварительно нагретой до температуры в диапазоне от 50 до 60°C, в раствор для получения смеси при поддержании внутренней температуры смеси в диапазоне от 50 до 60°C;

(iv) (A1-3) внесение в смесь, полученную на стадии (A1-2), затравки кристаллической формы I соединения 1 для получения первой смеси с внесенной затравкой;

(v) (A1-4) добавление воды, предварительно нагретой до температуры в диапазоне от 50 до 60°C, в первую смесь с внесенной затравкой для получения второй смеси с внесенной затравкой при поддержании внутренней температуры второй смеси с внесенной затравкой в диапазоне от 50 до 60°C и перемешивание второй смеси с внесенной затравкой при температуре в диапазоне от 50 до 60°C;

(vi) (A1-4) состаривание второй смеси с внесенной затравкой, полученной на стадии (A1-4), для обеспечения кристаллической формы I соединения 1.

В некоторых вариантах реализации общее количество растворителя на любой из стадий от (A1-1a) до (A1-4) находится в диапазоне от 9,6 до 10,6 мл растворителя/г соединения 1, где растворитель содержит ДМСО и воду.

В некоторых вариантах реализации концентрация воды на любой из стадий от (A1-1a) до (A1-4) находится в диапазоне от 0 до 8 мас.% относительно общего количества воды и ДМСО.

В некоторых вариантах реализации концентрация воды на стадии (A1-3) находится в диапазоне от 3,5 до 4,3 мас.% от общего количества воды и ДМСО.

В некоторых вариантах реализации распределение по размерам затравочных кристаллов на стадии (A1-3) характеризуется значением D10 в диапазоне от 2 до 6 мкм, D50 в диапазоне от 9 до 32 мкм или D90 в диапазоне от 32 до 62 мкм.

В некоторых вариантах реализации количество затравочных кристаллов, добавляемых на стадии (A1-3), находится в диапазоне от 0,5 до 1,0 мас.% от общего количества соединения 1.

Примеры

Сокращения:

ДМФА - диметилформамид;

ДСК - дифференциальная сканирующая калориметрия;

ДМСО - диметилсульфоксид;

EtOAc - этилацетат;
 EtOH - этанол;
 IPE - изопропиловый эфир;
 MeOH - метанол;
 МЭК - метилэтилкетон;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 TMS - тетраметилсилан;
 МСВР - масс-спектрометрия высокого разрешения;
 % э.и. - энантиомерный избыток, %;
 ч - час;
 мин - минута;
 m/z - отношение массы к заряду;
 МС - масс-спектр;
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс;
 ОФ ЖХ-МС - обращенно-фазовая жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;
 КТ - комнатная температура;
 XRPD - рентгеновская порошковая дифракция;
 s - синглет;
 t - триплет;
 m - мультиплет;
 шир. - широкий;
 J - константа спин-спинового взаимодействия;
 об/мин - обороты в минуту;
 % - процент по массе (если не указано иное).

В настоящем описании бутан-2-он также называют метилэтилкетон (сокращенно МЭК).

В последующих примерах отношения, указанные для смешанных систем растворителей, представляют собой объемные отношения, если не указано иное. Кроме того, % обозначает мас.%, если не указано иное.

Общие способы

Протонный ядерный магнитный резонанс (^1H -ЯМР).

Спектры протонного (^1H) ядерного магнитного резонанса получали на спектрометре Varian Mercury 300 в ДМСО- d_6 при 600 МГц.

Твердотельный ядерный магнитный резонанс на ядрах углерода-13 (^{13}C тТЯМР).

Спектры твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах углерода-13 (^{13}C) получали на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz, оборудованном 4 мм зондом двойного резонанса H-F/X CPDAS. Спектры собирали с использованием перекрестной поляризации протоны/углерод-13 с частотой 12,5 кГц, время контакта составляло 700 мс, релаксационная задержка 10 с, спиновая развязка SPINAL64 100 кГц. Спектр обрабатывали при помощи алгоритма уширения линий до 10 Гц перед проведением преобразования Фурье. В качестве внутреннего стандарта для калибровки значений химических сдвигов использовали TMS. Химические сдвиги указаны относительно TMS с использованием карбонильного атома углерода в глицине (176,70 ppm) в качестве вторичного стандарта.

Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD).

Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) получали на дифрактометре Bruker AXS D8 Advance X-ray Diffractometer с использованием излучения Cu K α при 40 кВ и 40 мА. Примерно 100 мг образец аккуратно разравнивали в центре держателя образца VeroWhitePlus диаметром 50 мм для анализа порошковой дифракции.

Проводили непрерывное сканирование образца от 2,9 до 35° 2 θ с использованием фиксированных связанных углов 2 θ / θ с шагом 0,025° 2 θ , время сбора данных составляло 0,4 с/шаг. Образец анализировали в условиях окружающей среды, анализ всех данных проводили при помощи программного обеспечения EVA версии 9.0.

В некоторых экспериментах дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции получали с использованием Rigaku Ultima IV (Rigaku, Tokyo, Japan) с облучением Cu K α , вырабатываемым при 50 мА и 40 кВ. Образец помещали на силиконовую пластину при комнатной температуре. Данные собирали в диапазоне от 2 до 35° (2 θ) с шагом 0,02° и скоростью сканирования 6°/мин.

Содержание воды.

Содержание воды определяли при помощи измерителя влаги по методу Карла Фишера (Hiranuma Moisture Meter AQ-7 производства Hiranuma Sangyo Co., Ltd.).

Рентгеновская дифракция монокристалла.

Данные рентгеновской дифракции получали на Rigaku R-AXIS RAPID (Rigaku, Tokyo, Japan) с графитным монохромным излучением Cu K α . Данные собирали при 25°C. Структуры кристаллов определяли прямыми способами и уточняли полноматричным методом наименьших квадратов. Проводили анизотропное

тропное уточнение положения атомов, отличных от водорода, и атомы водорода располагали в соответствии с геометрическими ограничениями и уточняли положение с использованием модели "наездника". Все вычисления проводили при помощи кристаллографического программного обеспечения Crystal Structure (Rigaku, Tokyo, Japan) за исключением прямых вычислений для определения и уточнения структуры, которые проводили с использованием SHELXL-97. Диаграммы упаковки получали с использованием Mercury.

Рамановская спектроскопия.

Спектры низкочастотной рамановской спектроскопии получали на системах RXN1 с детектором CCD с воздушным охлаждением (Kaiser Optical Systems, Inc., Ann Arbor, MI, USA), оборудованных модулем SureBlock TRUMICRO (Ondax Inc., Monrovia, CA USA) с лазером с длиной волны возбуждения 976 нм. Данные собирали с использованием линзы объектива с 10-кратным увеличением, выдержка составляла 10 с. Значения рамановского сдвига калибровали по сере.

Пример 1. Перекристаллизация кристаллической формы А соединения 1 из различных растворов.

Исследовали перекристаллизацию кристаллической формы А соединения 1 в условиях использования различных растворителей. Как показано в табл. 1, кристаллическую форму А соединения 1 растворяли в 12 растворителях. Воду, гептан или IPE добавляли в качестве антирастворителя для поддержания раствора в насыщенном состоянии. Перекристаллизация в гептане обеспечивала достаточное количество твердых веществ для анализа после постепенного охлаждения. Анализы XRPD и ТГФ/ДСК указывали на то, что твердые вещества, полученные из МЭК или ТГФ/IPE, были аморфными (табл. 1). Кристаллы, полученные из ТГФ, трифторэтанола, смесей ТГФ/гептан, хлороформ/гептан, хлороформ/IPE и трифторэтанол/IPE были охарактеризованы как сольваты согласно данным анализа XRPD и ТГА/ДСК. Согласно анализу XRPD кристаллы, полученные из всех других растворителей, представляли собой кристаллическую форму А соединения 1.

Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции получали с использованием Rigaku Ultima IV (Rigaku, Tokyo, Japan) с облучением Cu K α , вырабатываемым при 50 мА и 40 кВ. Образец помещали на силиконовую пластину при комнатной температуре. Данные собирали в диапазоне от 2 до 35° (2 θ) с шагом 0,02° и скоростью сканирования 6°/мин.

Таблица 1. Общее описание исследования перекристаллизации

	Оценоч. р- мость при 55°C (мг/мл)	Кристаллическая форма			
		Без добавок	Антирастворитель		
			Вода	Гептан	IPE
Метанол	33,3	Форма А	Форма А		Форма А
Этанол	10,5	Форма А	Форма А	Форма А	Форма А
IPE	6,7	Форма А	Форма А	Форма А	Форма А
Ацетон	< 2	Форма А	- а)	- а)	- а)
МЭК	2,9	Аморфная		Форма А	Форма А
Этилацетат	< 2	Форма А		- а)	- а)
Ацетонитрил	< 2	Форма А	- а)		- а)
Толуол	< 2	Форма А		- а)	- а)
Формамид	10,0	- б)	- б)		
Хлороформ	2,8	- с)		Сольват	Сольват
ТГФ	9,1	Сольват	Форма А	Сольват	Аморфная
Трифторэтан	> 100	Сольват	Форма А		Сольват

а) - не проводили из-за низкой растворимости

б) - не образовывался после медленного охлаждения

с) - пастообразный остаток

Пример 2. Получение кристаллической формы А соединения 1 с использованием смеси ДМСО/этанол/вода.

Необработанное соединение 1 получали согласно способу, описанному в примере 178 в патенте США №8722660 В2.

Необработанное соединение 1 (300 г) суспендировали в ДМСО (1560 мл) и этаноле (930 мл). Затем растворяли суспензию путем нагревания до температуры от 75 до 85°C. После полного растворения фильтровали смесь для удаления пыли и промывали остаток смешанным раствором ДМСО (1040 мл) и этанола (620 мл). Объединяли фильтрат и промывочный раствор после фильтрования для удаления пыли и перемешивали при температуре от 75 до 85°C. Убедившись в отсутствии осадка, по каплям добавляли воду (5580 мл) в течение 1 ч или дольше при указанной температуре. После завершения добавления по каплям перемешивали смесь при указанной температуре в течение 1 ч или дольше. После осаждения

кристаллов оставляли смесь охлаждаться до 20-30°C и перемешивали в течение 2 ч или дольше. После перемешивания собирали кристаллы путем фильтрования и последовательно промывали водой (3000 мл) и ацетоном (1500 мл) с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении при 60°C с получением соединения 1 в виде кристаллов (кристаллическая форма А соединения 1, 207,3 г, выход 69,1%). Полученные кристаллы кристаллической формы А соединения 1 (193,3 г) измельчали в струйной мельнице с получением кристаллического порошка (измельченный продукт, кристаллы формы А, 188,9 г). Полученные кристаллы содержали 2,5% воды и были охарактеризованы дифрактограммой XRPD, имеющей специфические пики значений d (или d-расстояния) при 21,5, 10,9, 7,3, 5,4, 5,0, 4,9, 4,5, 3,7, 3,4, 3,3 и 3,0 Å.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,39-1,48 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,75 (t, J=11,1 Гц, 1H), 1,87 (шир.s, 1H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,80-2,97 (m, 1H), 3,07 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,91 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,04 (шир.s, 1H).

Аналитический расчет для C₁₇H₂₀N₅O_{1,5}S: C, 58,27; H, 5,75; N, 19,98; O, 6,85; S, 9,15.

Эксперимент: C, 58,22; H, 5,80; N, 20,03; S, 9,09.

Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции получали с использованием Rigaku Ultima IV (Rigaku, Токуо, Japan) с облучением Cu Kα, вырабатываемым при 50 мА и 40 кВ. Образец помещали на силиконовую пластину при комнатной температуре. Данные собирали в диапазоне от 2 до 35° (2θ) с шагом 0,02° и скоростью сканирования 6°/мин.

Пример 3. Получение кристаллической формы I соединения 1 с использованием смеси ДМСО/ацетон.

Необработанное соединение 1 получали согласно способу, описанному в примере 178 в патенте США №8722660 В2. Необработанное соединение 1 (35 г) суспендировали в ДМСО (105 мл). Затем растворяли суспензию путем нагревания до температуры от 70 до 80°C. После полного растворения фильтровали смесь для удаления пыли и промывали остаток ДМСО (70 мл). Объединяли фильтрат и промыточный раствор после фильтрования для удаления пыли и перемешивали при температуре от 70 до 80°C. Убедившись в отсутствии осадка, оставляли смесь охлаждаться до 50-60°C. После охлаждения по каплям добавляли ацетон (1750 мл) в течение 1 ч или дольше при указанной температуре. После завершения добавления по каплям перемешивали смесь при указанной температуре в течение 1 ч или дольше. После осаждения кристаллов оставляли смесь охлаждаться до 20-30°C и перемешивали в течение 1 ч или дольше. После перемешивания собирали кристаллы путем фильтрования и промывали ацетоном (350 мл) с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении при 60°C с получением соединения 1 в виде кристаллов (кристаллическая форма I соединения 1, 26,5 г, выход 75,7%). Полученные кристаллы кристаллической формы I соединения 1 (21,5 г) измельчали в струйной мельнице с получением кристаллического порошка (измельченный продукт, кристаллы формы I, 18,2 г). Полученные кристаллы содержали 2,6% воды и были охарактеризованы дифрактограммой XRPD, имеющей специфические пики значений d (или d-расстояния) при 21,6, 10,9, 7,2, 5,8, 5,4, 5,0, 4,3, 3,4, 3,3, 3,2 и 2,9 Å.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,39-1,48 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 2H), 1,75 (t, J=11,1 Гц, 1H), 1,87 (шир.s, 1H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,81-2,97 (m, 1H), 3,07 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,91 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,04 (шир.s, 1H).

Аналитический расчет для C₁₇H₂₀N₅O_{1,5}S: C, 58,27; H, 5,75; N, 19,98; O, 6,85; S, 9,15.

Эксперимент: C, 58,22; H, 5,73; N, 19,84; S, 9,12.

Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции получали с использованием Rigaku Ultima IV (Rigaku, Токуо, Japan) с облучением Cu Kα, вырабатываемым при 50 мА и 40 кВ. Образец помещали на силиконовую пластину при комнатной температуре. Данные собирали в диапазоне от 2 до 35° (2θ) с шагом 0,02° и скоростью сканирования 6°/мин.

Пример 3-2. Получение кристаллической формы I соединения 1 с использованием смеси ДМСО/ацетонитрил.

Необработанное соединение 1 получали согласно способу, описанному в примере 178 в патенте США №8722660 В2. Необработанное соединение 1 (1 г) суспендировали в ДМСО (5 мл). Затем растворяли суспензию путем нагревания до температуры от 75 до 80°C. После полного растворения по каплям добавляли ацетонитрил (50 мл) в течение 1 ч или дольше при указанной температуре. Смесь оставляли охлаждаться до 60-70°C и перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч или дольше. После осаждения кристаллов оставляли смесь охлаждаться до 20-30°C и перемешивали в течение 1 ч или дольше. После перемешивания собирали кристаллы путем фильтрования и промывали ацетонитрилом (10 мл) с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении при 60°C с получением соединения 1 в виде кристаллов (кристаллическая форма I соединения 1, 862 мг, выход 86,2%).

Пример 3-3. Получение кристаллической формы А соединения 1 с использованием смеси этанол/вода.

Необработанное соединение 1 получали согласно способу, описанному в примере 178 в патенте

США №8722660 В2.

Необработанное соединение 1 (9,53 г) суспендировали в растворе этанола и воды (100/1, об./об., 400 мл). Затем суспензию нагревали до температуры от 75 до 85°C. Медленно добавляли раствор этанола-вода (100/1, об./об., 380 мл) при указанной температуре с получением раствора. Раствор оставляли охлаждаться до 20-30°C и перемешивали в течение 16 ч. Собирали кристаллы путем фильтрования и промывали этанолом (60 мл) с получением соединения 1 в виде кристаллов (кристаллическая форма А соединения 1, 7,73 г, выход 81,1%). Полученные кристаллы содержали 2,6% воды и были охарактеризованы дифрактограммой XRPD, имеющей специфические пики значений d (или d -расстояния) при 22,1, 11,0, 7,3, 5,5, 5,1, 4,9, 4,5, 3,7, 3,4, 3,3 и 3,0 Å.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,37-1,61 (m, 4H), 1,69-1,91 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,54-2,67 (m, 2H), 2,77-2,94 (m, 1H), 3,00-3,14 (m, 1H), 3,91 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,03 (шир.s, 1H), 12,24 (шир.s, 1H).

Аналитический расчет для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_{1,5}\text{S}$: С, 58,26; Н, 5,75; N, 19,98.

Эксперимент: С, 58,09; Н, 5,69; N, 19,84.

Пример 4. Получение кристаллической формы I соединения 1 с использованием смеси ДМСО/ацетон/вода.

Необработанное соединение 1 получали согласно способу, описанному в примере 178 в патенте США №8722660 В2. Необработанное соединение 1 (30 г) растворяли в ДМСО (300 мл) при 20-30°C. После полного растворения фильтровали смесь для удаления пыли и получали фильтрованный раствор. Остаток промывали ДМСО (60 мл) и получали промывочный раствор. Смешанный раствор ацетона (150 мл) и воды (150 мл) перемешивали при 45-55°C и по каплям добавляли 45 мл фильтрованного раствора в течение 10-30 мин при указанной температуре. После завершения добавления по каплям перемешивали смесь при указанной температуре в течение 10 мин. В смесь по каплям добавляли 15 мл фильтрованного раствора в течение 3-10 мин при указанной температуре. После завершения добавления по каплям перемешивали смесь при указанной температуре в течение 1 ч или дольше. После осаждения кристаллов по каплям добавляли остаток фильтрованного раствора в течение 1-2 ч при указанной температуре. После завершения добавления по каплям добавляли промывочный раствор при указанной температуре. После завершения добавления по каплям перемешивали смесь при указанной температуре в течение 1 ч. После перемешивания оставляли смесь охлаждаться до 20-30°C и перемешивали в течение 1 ч или дольше. После перемешивания собирали кристаллы путем фильтрования и последовательно промывали водой (150 мл) и ацетоном (150 мл) с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении при 60°C с получением соединения 1 в виде кристаллов (кристаллическая форма I соединения 1, 25,9 г, выход 86,3%).

Пример 5. Превращение кристаллической формы A/I соединения 1 в кристаллическую форму I соединения 1 в суспензии.

Смесь кристаллической формы А соединения 1 и кристаллической формы I соединения 1, которую в настоящем описании называют кристаллической формой A/I соединения 1, (5 г) суспендировали в смеси ДМСО (60 мл) и воды (5,15 мл). Затем нагревали суспензию до температуры от 55 до 65°C и перемешивали в течение 12 ч или дольше. После этого собирали часть твердых веществ путем фильтрования. По результатам измерений XRPD было подтверждено, что кристаллическая форма A/I соединения 1 превращалась в кристаллическую форму I соединения 1. После подтверждения конверсии оставляли смесь охлаждаться до 20-30°C на 3 ч и перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч или дольше. После этого собирали часть твердых веществ путем фильтрования. Согласно результатам измерений XRPD подтверждали получение кристаллической формы I соединения 1 в виде кристаллов. После идентификации по каплям добавляли смесь ацетона (25 мл) и воды (25 мл) в течение 30 мин или дольше при 20-30°C. После завершения добавления по каплям перемешивали смесь при указанной температуре в течение 1 ч или дольше. После перемешивания собирали кристаллы путем фильтрования и последовательно промывали водой (25 мл) и ацетоном (25 мл) с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении при 60°C с получением соединения 1 в виде кристаллов (кристаллическая форма I соединения 1, 4,7 г, выход 94,0%).

Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции получали с использованием Rigaku Ultima IV (Rigaku, Токуо, Япон) с облучением $\text{Cu K}\alpha$, вырабатываемым при 50 мА и 40 кВ. Образец помещали на силиконовую пластину при комнатной температуре. Данные собирали в диапазоне от 2 до 35° (2 θ) с шагом 0,02° и скоростью сканирования 6°/мин.

Пример 6. Кристаллические формы соединения 1 при различных концентрациях и содержании воды.

Для исследования влияния (i) концентрации соединения 1 и (ii) содержания воды на кристаллическую форму соединения 1 использовали следующий скрининг.

Кристаллическую форму А соединения 1 полностью растворяли в 5 мл ДМСО/г кристаллической формы А соединения 1 при 80°C и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Затем часть полученного раствора разбавляли 4/3, в 2 или 3 раза ДМСО. Растворы соединения 1 добавляли в ацетон, имеющий различное процентное содержание воды, при 55°C. Растворы инкубировали при 55°C

в течение 1 ч и перемешивали при 300 об/мин, охлаждая до 25°C со скоростью 3°C/ч. Собирали осадок из каждого раствора и исследовали кристаллическую форму осадков в анализе XRPD. Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции получали с использованием Rigaku Ultima IV (Rigaku, Tokyo, Japan) с облучением Cu K α , вырабатываемым при 50 мА и 40 кВ. Образец помещали на силиконовую пластину при комнатной температуре. Данные собирали в диапазоне от 2 до 35° (2 θ) с шагом 0,02° и скоростью сканирования 6°/мин. Результаты показаны в табл. 2.

Таблица 2. Кристаллические формы при различных концентрациях и содержании воды

Конечная концентрация (г/л)	Содержание воды в ацетоне перед добавлением раствора ДМСО (% об./об.)															
	0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,7	1,0	1,5	2	3	5	7	10	20	30	50
18,2	I	I	I	I	I	A+I	A+I	A	A	A	A	A	A	A	A	A+I
13,6	S	I	I	I	I	I	I	A+I	A+I	A+I	A+I	A+I	I	I	I	I
9,1	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
6,1	S	S	S	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	S

A: получали кристаллы кристаллической формы А соединения 1

I: получали кристаллы кристаллической формы I соединения 1

A+I: получали смесь кристаллической формы А соединения 1 и кристаллической формы I соединения 1

S: твердое вещество не осаждалось

Полученные результаты демонстрируют, что при высоких концентрациях соединения 1 (т.е. 18,2 г/л) чистая кристаллическая форма I соединения 1 не кристаллизуется, если содержание воды в ацетоне перед добавлением раствора ДМСО не является достаточно низким (т.е. менее 0,7% (об./об.)).

Согласно результатам скрининга определяли подходящее содержание воды в дополнительных исследованиях оптимизации получения кристаллической формы I соединения 1. Затем соединение 1 в растворе ДМСО (10 мл ДМСО/г соединения 1) по каплям добавляли в смесь ацетона и воды (10 мл смеси ацетон/вода на г соединения 1) при 50°C с различной скоростью. На основании результатов, показанных ниже в табл. 3, было определено, что скорость добавления соединения 1 в растворе ДМСО должна быть достаточно медленной для получения кристаллической формы I соединения 1. В указанных условиях быстрое добавление способствовало образованию кристаллической формы А соединения 1.

Таблица 3. Кристаллические формы соединения 1, полученные в различных условиях добавления

Способ добавления	Содержание воды в ацетоне (% об./об.)	Кристаллическая форма	Выход
Доб.: 10 мин	20	Форма А	82,4%
Доб.: 60 мин	20	Форма А	80,9%
1. Доб. 1 об.: 10 мин			
2. Перемеш.: 1 час	20	Форма А/I*	77,8%
3. Доб. 9 об.: 10 мин			
1. Доб. 1 об.: 10 мин	20	Форма I	79,2%
2. Перемеш.: 1 час			
3. Доб. 9 об.: 65 мин			
1. Доб. 1,5 об.: 15 мин			
2. Перемеш.: 1 час	50	Форма I	90,2%
3. Доб. 8,5 об.: 60 мин			

* Форма А/И обозначает смесь кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы А соединения 1

Пример 7. Растворимость кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы А соединения 1 в 200 мМ фосфатном буфере (рН 6,8).

В стеклянную пробирку для исследования добавляли примерно 2 мг кристаллической формы А соединения 1, полученной в примере 2, или кристаллической формы I соединения 1, полученной в примере 3-2, и 2 мл 200 мМ фосфатного буфера (рН 6,8). Пробирку для исследования интенсивно встряхивали и инкубировали при 10, 20, 30 или 40°C в течение 20 ч. После инкубации центрифугировали суспензию и фильтровали надосадочную жидкость через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Фильтрованные растворы разбавляли в 2 раза смесью 50 мМ буфер перхлората натрия (рН 2,5)/ацетонитрил (1/1, об./об.). Определяли концентрацию путем ВЭЖХ. Результаты показаны в табл. 4.

Таблица 4. Растворимость кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы А соединения 1 в 200 мМ фосфатном буфере (рН 6,8)

Температура (°С)	Растворимость (мкг/мл)			
	10	20	30	40
Форма А	102	104	115	136
Форма I	63	71	80	99

Пример 8. Перекристаллизация кристаллической формы I соединения 1.

Кристаллическую форму I соединения 1 (9,5 кг, 97,1% э.и.) растворяли в ДМСО (85,5 л, 9,0 мл ДМСО/г соединения 1). Нагревали раствор до 60°C. Реакционную смесь фильтровали для тонкой очистки, поддерживая температуру смеси примерно 60°C. Полосы, по которым проходило соединение, промывали ДМСО (6,7 л, 0,7 мл ДМСО/г соединения 1). Объединяли раствор соединения 1 и промывочный раствор. Затем нагревали раствор соединения 1 до 60°C. В раствор соединения 1 добавляли предварительно нагретую до 60°C воду (4,0 л, 0,43 мл воды/г соединения 1) в течение 1 ч, поддерживая внутреннюю температуру 60°C. В реакционную смесь вносили заправочные кристаллы кристаллической формы I соединения 1 (106,0 г, 1,1 мас.%). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. В суспензию соединения 1 добавляли предварительно нагретую до 60°C воду (3,9 л, 0,41 мл воды/г соединения 1) в течение 3 ч, поддерживая температуру смеси 60°C. После завершения добавления воды перемешивали суспензию при 60°C как минимум в течение 4,5 ч. Отбирали образец суспензии и фильтровали с получением кристаллов. Анализировали кристаллы путем XRPD. Если не все кристаллы в образце представляли собой кристаллическую форму I соединения 1, то перемешивание продолжали. Отбирали образцы, затем анализировали каждые 6 ч, пока кристаллическая форма А соединения 1 сохранялась в образцах кристаллов при исследовании путем XRPD. Реакционную смесь охлаждали до 25°C в течение 5 ч. Отфильтровывали твердые вещества и дважды промывали 3 мл смеси 2/1 ацетон:вода (28,5 л) на г твердого вещества. Сушили твердые вещества в вакууме при 60°C в течение 18 ч с получением 7,3 кг (выход 76,8%) целевого продукта. Целевой продукт получали в виде белого твердого вещества. Анализ ВЭЖХ показывал, что полученный продукт имел чистоту >99%, и в хиральной ВЭЖХ был показан э.и. 99,1%. В анализе XRPD подтверждали, что полученный продукт представлял собой кристаллическую форму I соединения 1.

Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) получали на дифрактометре Bruker AXS D8 Advance X-ray Diffractometer с использованием излучения Cu K α при 40 кВ и 40 мА. Примерно 100 мг образец аккуратно разравнивали в центре держателя образца VeroWhitePlus диаметром 50 мм для анализа порошковой дифракции. Проводили непрерывное сканирование образца от 2,9 до 35° 2 θ с использованием фиксированных связанных углов 2 θ / θ с шагом 0,025° 2 θ , время сбора данных составляло 0,4 с/шаг. Образец анализировали в условиях окружающей среды, анализ всех данных проводили при помощи программного обеспечения EVA версии 9.0.

Пример 9. Превращение кристаллической формы А/1 соединения 1 для получения кристаллической формы I соединения 1 в суспензии.

В 500 мл реактор OptiMax добавляли ДМСО (240 мл, 3380 ммоль, 12 мл ДМСО/г кристаллической формы А/1 соединения 1) и воду (20,6 мл, 1140 ммоль, 1 мл воды/г кристаллической формы А/1 соединения 1). Затем в реактор добавляли кристаллическую форму А/1 соединения 1 (20,00 г, 58,58 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 300 об/мин и нагревали до 60°C. После перемешивания в течение 26 ч отбирали образец суспензии, фильтровали в горячем виде и промывали минимальным количеством смеси 1:1 ацетон:вода с получением примерно 100 мг твердого вещества, которое анализировали путем XRPD, было показано, что оно представляло собой кристаллическую форму I соединения 1. Массу суспензии охлаждали до 22°C в течение 6 ч и перемешивали при 22°C в течение ночи. На следующее утро фильтровали суспензию и дважды промывали 60 мл смеси 2:1 ацетон:вода. Сушили осадок в течение 72 ч при 45°C в вакууме. Анализ XRPD твердого вещества, высушенного из массы суспензии, показал, что оно представляло собой кристаллическую форму I соединения 1.

Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) получали на дифрактометре Bruker AXS D8 Advance X-ray Diffractometer с использованием излучения Cu K α при 40 кВ и 40 мА. Примерно 100 мг образец аккуратно разравнивали в центре держателя образца VeroWhitePlus диаметром 50 мм для анализа порошковой дифракции. Проводили непрерывное сканирование образца от 2,9 до 35° 2 θ с использованием фиксированных связанных углов 2 θ / θ с шагом 0,025° 2 θ , время сбора данных составляло 0,4 с/шаг. Образец анализировали в условиях окружающей среды, анализ всех данных проводили при помощи программного обеспечения EVA версии 9.0.

Пример 10. Превращение кристаллической формы А/1 соединения 1 для получения кристаллической формы I соединения 1 в суспензии с использованием мокрого измельчения.

В 500 мл реактор OptiMax, присоединенный к рециркуляционной лабораторной роторно-статорной мельнице для мокрого помола ИКА, добавляли ДМСО (240 мл, 3380 ммоль, 12 мл ДМСО/г кристаллической формы А/1 соединения 1) и воду (20,6 мл, 1140 ммоль, 1 мл воды/г кристаллической формы А/1 соединения 1). Затем в реактор добавляли кристаллическую форму А/1 соединения 1 (20,00 г, 58,58 ммоль).

Полученную суспензию помещали в мельницу для мокрого помола (которую устанавливали на 10000 об/мин) в течение 1 мин. Затем суспензию пропускали один раз через мельницу для мокрого помола и переносили обратно в реактор OptiMax. Затем нагревали суспензию до 60°C. После перемешивания в течение 17,5 ч при 60°C отбирали образец суспензии, фильтровали в горячем виде и промывали минимальным количеством смеси 1:1 ацетон:вода с получением примерно 100 мг твердого вещества, которое анализировали путем XRPD, было показано, что оно представляло собой кристаллическую форму I соединения 1. Суспензию охлаждали до 22°C в течение 6 ч и перемешивали при 22°C в течение ночи. На следующее утро фильтровали суспензию и дважды промывали 60 мл смеси 2:1 ацетон:вода. Сушили осадок в течение 72 ч при 45°C в вакууме. Анализ XRPD твердого вещества, высушенного из массы суспензии, показал, что оно представляло собой кристаллическую форму I соединения 1.

Дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) получали на дифрактометре Bruker AXS D8 Advance X-ray Diffractometer с использованием излучения Cu K α при 40 кВ и 40 мА. Примерно 100 мг образец аккуратно разравнивали в центре держателя образца VeroWhitePlus диаметром 50 мм для анализа порошковой дифракции. Проводили непрерывное сканирование образца от 2,9 до 35° 2 θ с использованием фиксированных связанных углов 2 θ / θ с шагом 0,025° 2 θ , время сбора данных составляло 0,4 с/шаг. Образец анализировали в условиях окружающей среды, анализ всех данных проводили при помощи программного обеспечения EVA версии 9.0.

Пример 11. Растворение кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы A соединения 1 в смеси вода/DMCO при 60°C.

В стеклянную пробирку добавляли раствор DMCO/вода с известным содержанием воды и нагревали до 60°C. В пробирку добавляли кристаллы кристаллической формы I соединения 1 или кристаллической формы A соединения 1 до получения суспензии. Перемешивали суспензию на магнитной мешалке и инкубировали в течение 24 ч при 60°C. После инкубации фильтровали суспензию при 60°C. Отбирали 10 мкл образца фильтрата и разбавляли 990 мкл смеси ацетонитрил/вода (1/1, об./об.). Концентрацию соединения 1 в образце определяли путем ВЭЖХ. При 60°C растворимость кристаллической формы I соединения 1 в смеси вода/DMCO была ниже растворимости кристаллической формы A соединения 1 в смеси вода/DMCO (фиг. 7). Результаты экспериментов по определению растворимости показаны ниже в табл. 5 и 6.

Таблица 5. Растворимость кристаллической формы I соединения 1 в смеси вода/DMCO при 60°C

% воды по объему	Растворимость (мг/мл)
0	134,0
3	108,0
4	92,15
4,5	74,80
6	65,82
8	34,82

Таблица 6. Растворимость кристаллической формы A соединения 1 в смеси вода/DMCO при 60°C

% воды по объему	Растворимость (мг/мл)
0	153,8
6	73,4
8,5	51,0
8,7	44,0
9,8	38,5
10,7	32,1
11,3	28,6
11,8	25,7

Пример 12. Скрининг наполнителей для фармацевтических композиций, содержащих кристаллическую форму I соединения 1.

Проводили оценку совместимости следующих наполнителей с кристаллической формой I соединения 1:

- лактоза (FlowLac 100®; Mutchler, Inc; Harrington Park, NJ, USA);
- маннит (Pearlitol 100SD®, Roquette America, Inc; Geneva, IL, USA);
- крахмал 1500 (StarCap 1500®, Colorcon, Inc; Harleysville, PA, USA);
- безводный фосфат дикальция (A-Tab®, Innophos, Inc; Cranbury, NJ, USA).

Так как эпитермизация соединения 1 катализируется в присутствии кислоты, то в исследуемые смеси добавляли 10% L-глутаминовой кислоты для ускорения исследования по определению стабильности. Составы композиций, применяемых в исследовании, описаны в табл. 7. Для оценки стабильности смеси хранили в условиях ускоренного разрушения при 60°C/75% отн. вл. в течение двух недель. Смесь, не содержащую наполнитель и содержащую эквивалентное количество кислоты, использовали в качестве

контроля в исследовании по определению стабильности. Результаты исследования совместимости показаны в табл. 8.

Таблица 7. Композиции смесей для скрининга наполнителей

Компонент	Поставщик	Количество (% , масс./масс.)					
		F1	F2	F3	F4	F5	F6
Кристаллическая форма I соединения 1 (измельченная)	F.I.S.	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	50,0
Aerosil 200 L-глютаминавая кислота	Evonik Industries	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Маннит	Sigma-Aldrich	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	49,0
	Roquette	79,0	-	-	-	-	-
Лактоза (Flowlac 100)	Mutchler, Inc	-	79,0	-	-	-	-
Крахмал 1500	Colorcon, Inc	-	-	79,0	-	-	-
Безводный фосфат дикальция (A-tab)	Innophus	-	-	-	79,0	-	-
МКЦ PH101	Asahi Kasei Corp	-	-	-	-	79,0	-

МКЦ=микрористаллическая целлюлоза

Таблица 8. Результаты ускоренного исследования наполнителей для определения стабильности

Компонент	Условия хранения, 60°C/75% отн. вл.							
	Начало исследования		1 неделя на открытом воздухе		2 недели в закрытых условиях		2 недели на открытом воздухе	
	Кол. сост (%)	Энант. (%)	Кол. сост. (%)	Энант. (%)	Кол. сост. (%)	Энант. (%)	Кол. сост. (%)	Энант. (%)
МКЦ PH101	101,6	1,59	90,6	3,79	НТ	НТ	НТ	НТ
Крист. форма I соединения 1/L-глют. кислота (50/50) (F6)	100,5	1,62	99,3	1,68	НТ	НТ	НТ	НТ
Маннит (F1)	98,0	1,60	98,7	2,02	101,0	2,03	НТ	2,25
Лактоза (F2)	97,1	1,61	95,8	1,95	99,5	2,02	НТ	2,08
Крахмал (F3)	95,2	1,60	93,2	2,19	95,8	1,82	НТ	2,52
Фосфат дикальция (F4)	97,1	1,60	99,6	3,81	НТ	НТ	НТ	НТ

МКЦ=микрористаллическая целлюлоза

НТ=не тестировали

Для МКЦ РН101 и фосфата дикальция наблюдали значительное увеличение содержания хиральных примесей через 1 неделю, и их не исследовали через 2 недели. Для маннита, лактозы и крахмала наблюдали приемлемое увеличение содержания хиральных примесей через 2 недели.

Пример 13. Получение состава кристаллической формы I соединения 1 в виде капсулы.

Для получения состава кристаллической формы I соединения 1 в виде капсулы взвешивали маннит, коллоидный диоксид кремния и кристаллическую форму I соединения 1 и добавляли в V-образный смеситель. Затем смешивали порошки в V-образном смесителе в течение 5 мин при 25 об/мин. Полученную смесь пропускали через конусную мельницу, оборудованную ситом 032R (810 мкм) для растирания кристаллической формы I соединения 1 и вспомогательных веществ маннита и коллоидного диоксида кремния. Смесь после пропускания через конусную мельницу перемешивали в V-образном смесителе в течение 5 мин при 25 об/мин. Однородность смеси оценивали в рамках технологического контроля. Собирали конечную смесь и инкапсулировали в капсулы способом ручного инкапсулирования. Полировали капсулы с использованием ручного и измерительного оборудования. Исследовали полированные капсулы на содержание примесей металлов, проверяли массу и сортировали в рамках технологического контроля. Взвешенные отсортированные капсулы упаковывали в массу в барабан из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), выложенный двумя слоями полиэтиленовых пакетов.

Типовые производственные формулы для получения примерно 45455 капсул, содержащих примерно 10 мг дозу кристаллической формы I соединения 1, примерно 45000 капсул, содержащих примерно 25 мг дозу кристаллической формы I соединения 1, и примерно 28125 капсул, содержащих примерно 80 мг дозу кристаллической формы I соединения 1, приведены в табл. 9. В настоящем описании дозировка или доза в капсуле выражена примерной массой активного лекарственного вещества (кристаллическая форма I соединения 1).

Таблица 9. Производственная формула для получения капсул, содержащих кристаллическую форму I соединения 1

Ингредиент	Количество на	Количество на	Количество на
	45455 капсул с дозой 10 мг	45000 капсул с дозой 25 мг	28125 капсул с дозой 80 мг
Кристаллическая форма I соединения 1 ^a	454,55 г	1125,00 г	2250,00 г
Маннит ^b	4495,45 г	3330,00 г	2205,00 г
Коллоидный диоксид кремния	50,00 г	45,00 г	45,00 г
Оболочки капсулы	1727,27 г	1710,00 г	1350,00 г

^a Фактическую массу регулировали в соответствии с результатами исследования лекарственного вещества и содержания влаги для обеспечения целевой активности каждой капсулы

^b Фактическое количество регулировали в соответствии с количеством применяемой кристаллической формы I соединения 1 для обеспечения целевой активности каждой капсулы

Пример 14. Рентгеновская дифракция монокристалла.

Кристаллографические параметры кристаллических форм соединения 1 приведены в табл. 10. В кристаллической структуре кристаллической формы соединения 1, определенной рентгеновским методом, молекула воды расположена по оси симметрии 2-го порядка. Таким образом, асимметричная элементарная ячейка содержит молекулу 2-[(2S)-1-азабцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она и половину одной молекулы воды. С другой стороны, асимметричная элементарная ячейка в кристаллической структуре кристаллической формы I соединения 1 содержит две молекулы 2-[(2S)-1-азабцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она с различными конформациями и одну молекулу воды. По асимметричным элементарным ячейкам можно предположить, что кристаллическая форма A соединения 1 и кристаллическая форма I соединения 1 представляют собой гемигидраты.

Изображения программы термальных эллипсоидов Oak Ridge (ORTEP) для кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы A соединения 1 показаны на фиг. 8 и 9 соответственно.

Таблица 10. Кристаллографические параметры кристаллов соединения 1

Кристаллическая форма	Форма A	Форма I
-----------------------	---------	---------

	298 К	298 К
Температура	298 К	298 К
Молекулярная формула	$C_{17}H_{19}N_5OS \cdot 0,5 H_2O$	$C_{17}H_{19}N_5OS \cdot 0,5 H_2O$
Молекулярная масса	349,43	349,43
Цвет и форма кристаллов	бесцветный, пластинчатый	бесцветный, призматический
Кристаллическая система	Моноклинная	моноклинная
Параметры решетки	a = 12,031 (2) Å b = 6,2460 (8) Å c = 21,947 (4) Å β = 95,26 (1)° V = 1642,3 (4)	6,2263 (1) Å 43,5007 (8) Å 6,7944 (2) Å 117,207 (2)° 1636,65 (6) Å ³
Пространственная группа	C2 (#5)	P2 ₁ (#4)
Z	4	4
R (I > 2,00σ (I))	0,1253	0,0594
R _w	0,3662	0,1502
Флэк χ	0,04 (7)	0,004 (18)

Кроме того, также проводили рентгеновский структурный анализ с использованием другого кристалла с более высоким качеством, вычисления для уточнения структуры проводили с использованием SHELXL-2014. Атом водорода воды был успешно идентифицирован на новой разностной карте Фурье, тогда как на предыдущих картах его расположение не могло быть определено из-за низкого качества данных. Атомы водорода метильной группы и воды были расположены на карте разностного синтеза Фурье, и другие были расставлены в соответствии с геометрическими ограничениями. Положения всех атомов водорода были уточнены при помощи модели "наездника". Окончательные оптимизированные параметры показаны в табл. 11.

Таблица 11. Оптимизированные кристаллографические параметры кристаллов соединения 1

	Форма А	Форма I
Температура	298 К	298 К
Молекулярная формула	$C_{17}H_{19}N_5OS \cdot 0,5H_2O$	$C_{17}H_{19}N_5OS \cdot 0,5H_2O$
Молекулярная масса	350,44	350,44
Кристаллическая система	моноклинная	моноклинная
a (Å)	12,0363 (4)	6,23273 (11)
b (Å)	6,2487 (2)	43,4973 (8)
c (Å)	21,9410 (7)	6,79041 (13)
β (°)	95,381 (7)	117,212 (8)
V (Å ³)	1642,95 (10)	1637,18 (13)
Пространственная группа	C2	P2 ₁
Z	4	4
R (I > 2σ (I))	0,0692	0,0372
R _w	0,2193	0,0927
Флэк	0,136 (11)	0,030 (8)

Пример 15. Получение кристаллической формы I соединения 1 из необработанного соединения 1.

Необработанное соединение 1 (16,0 кг) растворяли в ДМСО (144 л, 9,0 мл ДМСО/г соединения 1). Нагревали раствор до 60°C. Реакционную смесь фильтровали для тонкой очистки, поддерживая температуру смеси примерно 60°C. Полосы, по которым проходило соединение, промывали ДМСО (11,2 л, 0,7 мл ДМСО/г соединения 1). Объединяли раствор соединения 1 и промывочный раствор. Затем нагревали раствор соединения 1 до 60°C. В раствор соединения 1 добавляли предварительно нагретую до 60°C воду (6,9

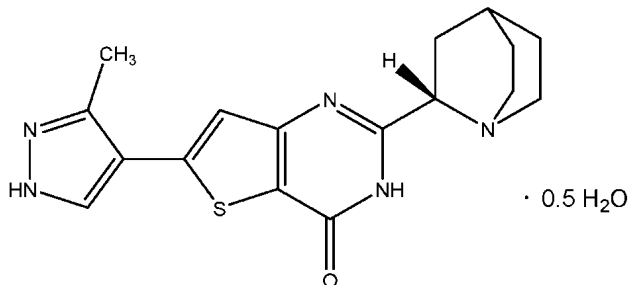
л, 0,43 мл воды/г соединения 1) в течение 1 ч, поддерживая внутреннюю температуру 60°C. В реакционную смесь вносили затравочные кристаллы кристаллической формы I соединения 1 (190,0 г, 1,2 мас.%). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. В суспензию соединения 1 добавляли предварительно нагретую до 60°C воду (6,5 л, 0,41 мл воды/г соединения 1) в течение 3 ч, поддерживая температуру смеси 60°C. После завершения добавления воды перемешивали суспензию при 60°C как минимум в течение 4,5 ч. Отбирали образец суспензии и фильтровали с получением кристаллов. Анализировали кристаллы путем XRPD. Если не все кристаллы в образце представляли собой кристаллическую форму I соединения 1, то перемешивание продолжали. Отбирали образцы, затем анализировали каждые 6 ч, пока кристаллическая форма A соединения 1 сохранялась в образцах кристаллов при исследовании путем XRPD. Реакционную смесь охлаждали до 25°C в течение 5 ч. Отфильтровывали твердые вещества и дважды промывали 3 объемами смеси 2/1 ацетон:вода (48 л). Сушили твердые вещества в вакууме при 60°C в течение 18 ч с получением 9,5 кг (выход 59,0%) целевого продукта. Целевой продукт получали в виде белого твердого вещества. Анализ ВЭЖХ показывал, что полученный продукт имел чистоту >99%, и в хиральной ВЭЖХ был показан э.и. 97,1%. В анализе XRPD подтверждали, что полученный продукт представлял собой кристаллическую форму I соединения 1.

Несмотря на то, что приведенное выше изобретение было описано в некоторых подробностях для ясности и лучшего понимания, указанные конкретные примеры следует рассматривать как иллюстративные и неограничивающие. После изучения настоящего описания специалистам в данной области техники будет понятно, что можно проводить различные изменения по форме и некоторым частным аспектам, не выходя за рамки истинного объема изобретения, который определен в прилагаемой формуле изобретения, но не в конкретных примерах.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В случае противоречий предпочтение отдается настоящему изобретению, включая приведенные определения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма I соединения, гемигидрат 2-[(2S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (соединение 1) и/или его таутомеров, где соединение 1 имеет структуру



которая характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , измеренные с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$, вырабатываемого при 50 мА и 40 кВ, при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.

2. Кристаллическая форма I соединения по п.1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при $4,1\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.

3. Кристаллическая форма I соединения по п.1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $21,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$, $5,8\pm 0,2$, $5,4\pm 0,2$, $5,0\pm 0,2$ и $3,2\pm 0,2$.

4. Кристаллическая форма I соединения по п.1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей характеристические пики межплоскостного расстояния (d), выраженные в ангстрем, при $21,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$, $5,8\pm 0,2$, $5,4\pm 0,2$, $5,0\pm 0,2$, $4,3\pm 0,2$, $3,4\pm 0,2$, $3,3\pm 0,2$, $3,2\pm 0,2$ и $2,9\pm 0,2$.

5. Кристаллическая форма I соединения по п.1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, по существу, такой, как изображено на фиг. 1.

6. Кристаллическая форма I соединения по п.1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, включающим характеристические пики, выраженные в ppm, при $32,2\pm 0,5$, $30,2\pm 0,5$, $29,3\pm 0,5$, $28,2\pm 0,5$, $25,3\pm 0,5$ и $24,8\pm 0,5$.

7. Кристаллическая форма I соединения по п.1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, включающим характеристические пики, выраженные в ppm, при $159,7\pm 0,5$, $158,4\pm 0,5$, $145,1\pm 0,5$, $144,8\pm 0,5$, $140,6\pm 0,5$, $135,7\pm 0,5$, $135,3\pm 0,5$, $121,2\pm 0,5$, $114,7\pm 0,5$, $114,5\pm 0,5$, $60,4\pm 0,5$, $53,8\pm 0,5$, $46,5\pm 0,5$, $32,2\pm 0,5$, $30,2\pm 0,5$, $29,3\pm 0,5$, $28,2\pm 0,5$, $25,3\pm 0,5$, $24,8\pm 0,5$ и $14,5\pm 0,5$.

8. Кристаллическая форма I соединения по п.1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма характеризуется спектром твердотельного ^{13}C ЯМР, по существу, таким, как изображено на фиг. 2.

9. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая кристаллическую форму I соединения 1 по любому из пп.1-8.

10. Способ ингибирования белка цикла клеточного деления 7 (Cdc7) у млекопитающего, включающий введение эффективного количества кристаллической формы I соединения 1 по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по п.9 млекопитающему.

11. Способ лечения рака у млекопитающего, где указанный рак опосредован белком цикла клеточного деления 7, включающий введение эффективного количества кристаллической формы I соединения по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по п.9 млекопитающему.

12. Способ получения кристаллической формы I соединения по любому из пп.1-8, включающий:

i) (A1-1a) перемешивание соединения 1 в ДМСО для получения раствора и нагревание раствора до температуры в диапазоне от 50 до 60°C ;

ii) (A1-1b) фильтрацию раствора;

iii) (A1-2) добавление воды, предварительно нагретой до температуры в диапазоне от 50 до 60°C , в раствор для получения смеси при поддержании внутренней температуры смеси в диапазоне от 50 до 60°C ;

iv) (A1-3) внесение в смесь, полученную на стадии (A1-2), затравки кристаллической формы I соединения 1 для получения первой смеси с внесенной затравкой;

v) (A1-4) добавление воды, предварительно нагретой до температуры в диапазоне от 50 до 60°C , в первую смесь с внесенной затравкой для получения второй смеси с внесенной затравкой при поддержании внутренней температуры второй смеси с внесенной затравкой в диапазоне от 50 до 60°C и перемешивание второй смеси с внесенной затравкой при температуре в диапазоне от 50 до 60°C ;

vi) (A1-4) выдерживание во времени второй смеси с внесенной затравкой, полученной на стадии (A1-4), для обеспечения кристаллической формы I соединения 1.

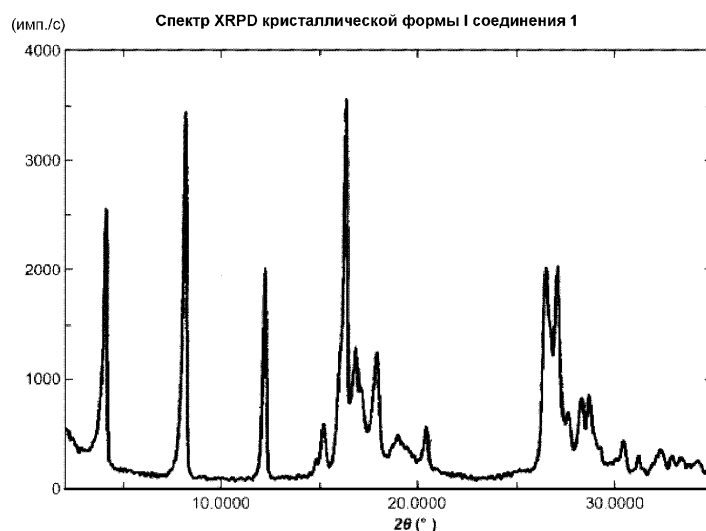
13. Способ по п.12, отличающийся тем, что общее количество ДМСО на любой из стадий от (A1-1a) до (A1-4) находится в диапазоне от $9,6$ до $10,6$ мл ДМСО/г соединения 1.

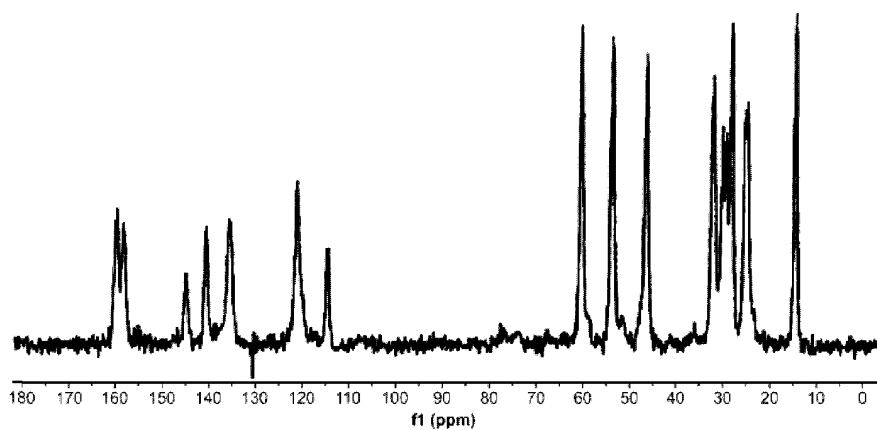
14. Способ по пп.12 или 13, отличающийся тем, что концентрация воды на любой из стадий от (A1-1a) до (A1-4) находится в диапазоне от 0 до 8 мас.% относительно общего количества воды и ДМСО.

15. Способ по любому из пп.12-14, отличающийся тем, что концентрация воды на стадии (A1-3) находится в диапазоне от $3,5$ до $4,3$ мас.% от общего количества воды и ДМСО.

16. Способ по любому из пп.12-15, отличающийся тем, что распределение по размерам затравочных кристаллов на стадии (A1-3) характеризуется значением D10 в диапазоне от 2 до 6 мкм, D50 в диапазоне от 9 до 32 мкм или D90 в диапазоне от 32 до 62 мкм.

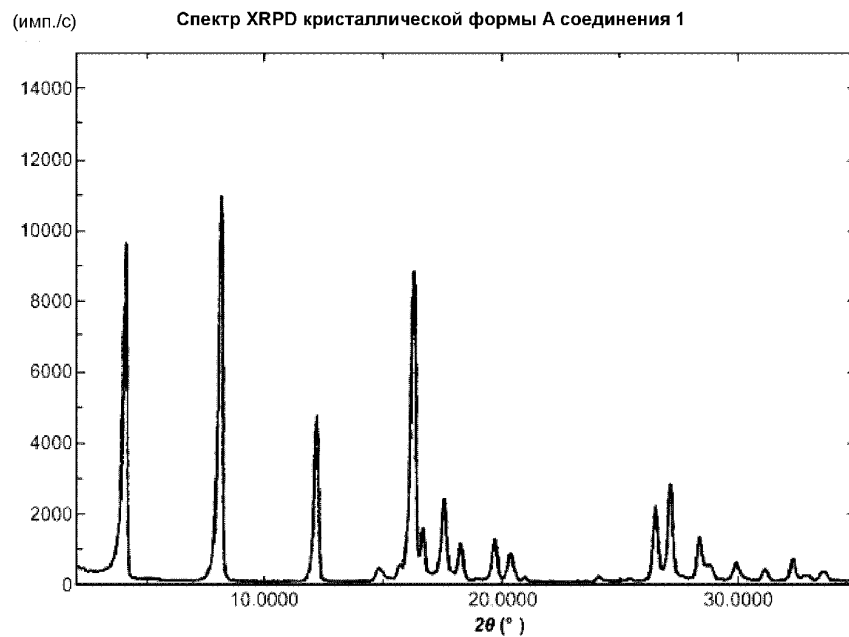
17. Способ по любому из пп.12-16, отличающийся тем, что количество затравочных кристаллов, добавляемых на стадии (A1-3), находится в диапазоне от $0,5$ до $1,0$ мас.% от общего количества соединения 1.



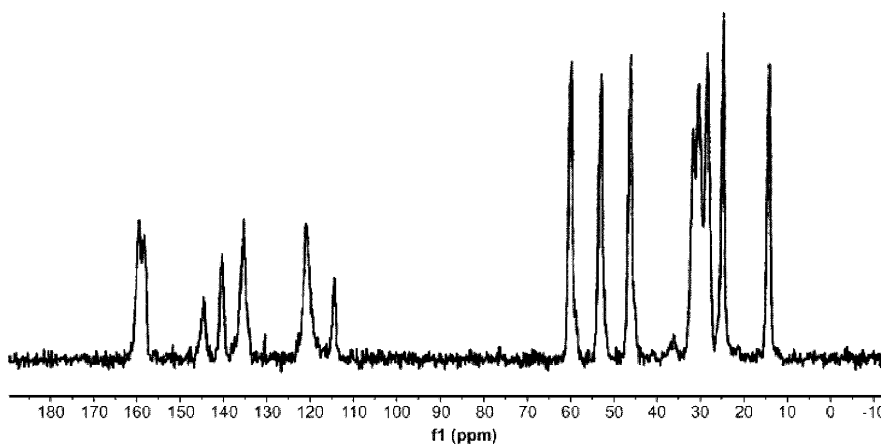
Спектр ^{13}C тТЯМР кристаллической формы I соединения 1

Фиг. 2

Спектр XRPD кристаллической формы A соединения 1

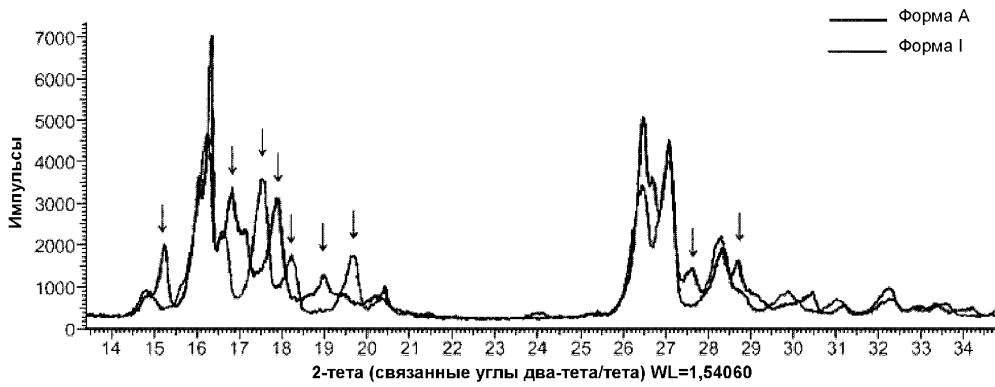


Фиг. 3

Спектр ^{13}C тТЯМР кристаллической формы A соединения 1

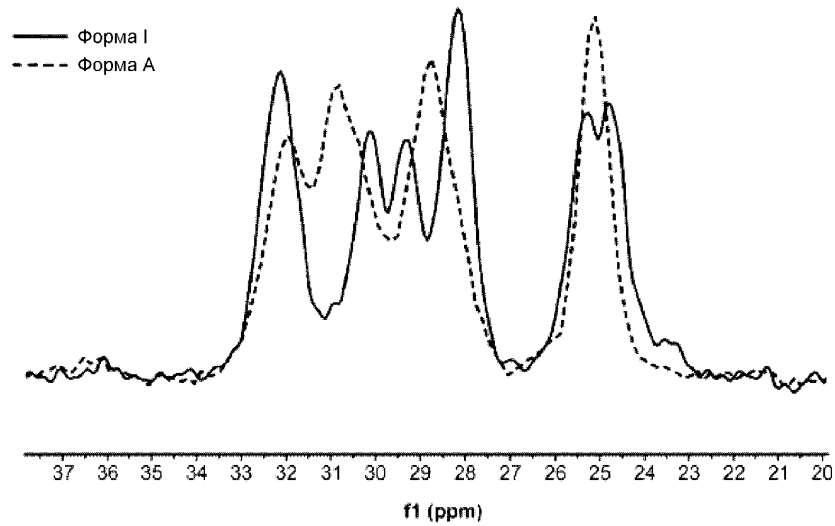
Фиг. 4

Наложение спектров XRPD кристаллической формы А соединения 1 и кристаллической формы I соединения 1



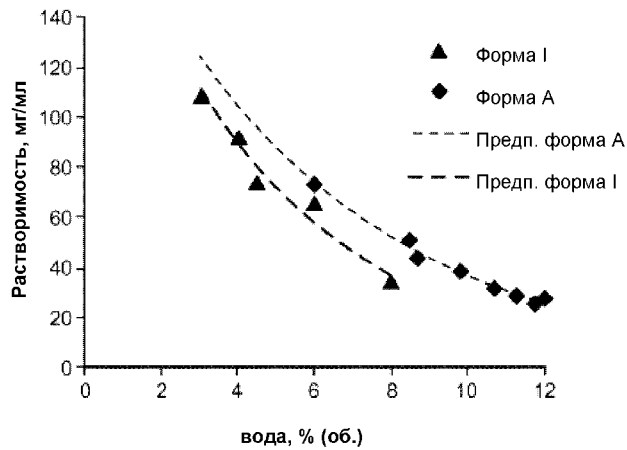
Фиг. 5

Наложение спектров ¹³C тгЯМР кристаллической формы А соединения 1 и кристаллической формы I соединения 1



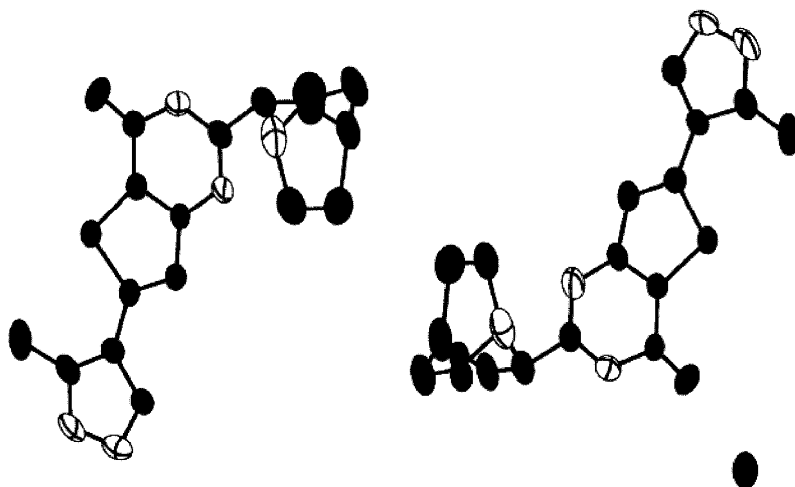
Фиг. 6

Растворимость кристаллической формы I соединения 1 и кристаллической формы А соединения 1 в смеси вода/ДМСО при 60°С



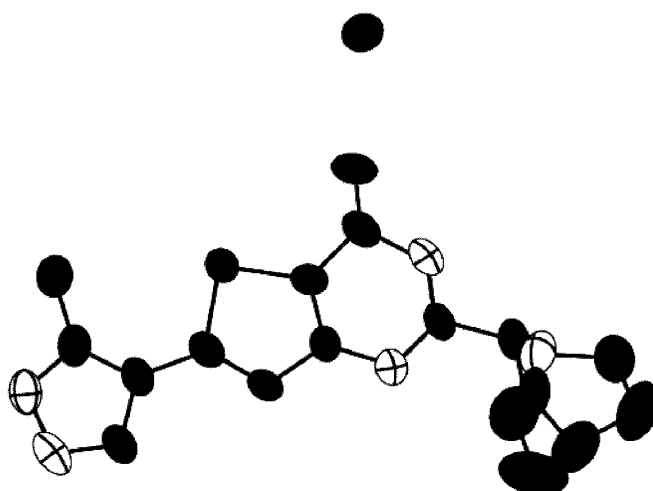
Фиг. 7

Изображение ORTEP кристаллической структуры кристаллической формы I соединения 1, атомы водорода не указаны



Фиг. 8

Изображение ORTEP кристаллической структуры кристаллической формы A соединения 1, атомы водорода не указаны



Фиг. 9



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
