

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992300** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.20

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА 6-(ЦИКЛОПРОПАНКАРБОКСАМИДО)-4-((2-МЕТОКСИ-3-(1-МЕТИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ФЕНИЛ)АМИНО)-N-(МЕТИЛ-d3)ПИРИДАЗИН-3-КАРБОКСАМИДА

(31) 62/478,789

(72) Изобретатель:
Чжан Яньлей, Галелла Майкл А. (US)

(32) 2017.03.30

(33) US

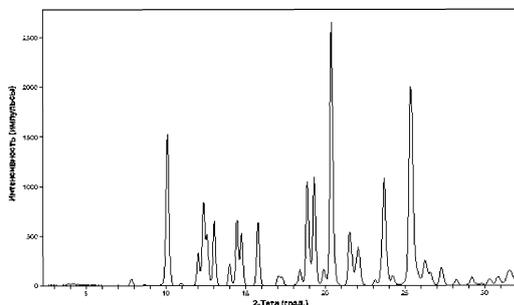
(74) Представитель:
**Глухарёва А.О., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)**

(86) PCT/US2018/025114

(87) WO 2018/183656 2018.10.04

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(57) Описана кристаллическая форма А 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид. Форма А является беспримесной кристаллической формой. Описаны характеристики формы А.



A1

201992300

201992300

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА 6-(ЦИКЛОПРОПАНКАРБОКСАМИДО)-4-((2-МЕТОКСИ-3-(1-МЕТИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ФЕНИЛ)АМИНО)-N-(МЕТИЛ-D3) ПИРИДАЗИН-3-КАРБОКСАМИДА

ПЕРЕКРЁСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

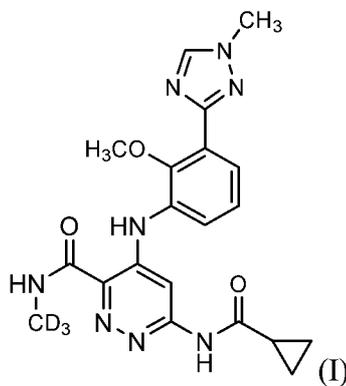
По данной заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/478,789, поданной 30 марта 2017 года, содержание которой полностью включено в настоящее изобретение посредством отсылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение, в общем, относится к кристаллической форме 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид.

СВЕДЕНИЯ О ПРЕДШЕСТВУЮЩЕМ УРОВНЕ ТЕХНИКИ

Соединение, 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид, имеет структуру, представленную Формулой (I):



и в данном описании именуется “Соединение (I)”. Соединение (I) раскрыто как Пример 52 в патенте США № 9,505,748 В2, право на который принадлежит заявителю данной заявки. В патенте США № 9,505,748 В2 также раскрываются способы терапии с применением Соединения (I).

Соединение (I) является ингибитором Тук2, применяемым в настоящее время в клинических испытаниях, связанных с терапией аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит, волчанка, волчаночный нефрит,

синдром Шёгрена (Съёгрена), воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона и анкилозирующий спондилит.

При осуществлении синтеза химического соединения, предназначенного для фармацевтического применения, необходимо выделять и очищать соединение по завершении процесса получения и перед последующей обработкой с целью предоставить соединение в лекарственной форме. Стадии выделения и очистки, которые могут представлять собой совместные или отдельные последовательные стадии, дают соединение в виде очищенного твёрдого вещества с минимальной потерей в выходе в процессе отделения от других компонентов реакционной смеси и/или в процессе очистки с целью удаления примесей из выделенного образца соединения.

Желательно обеспечить твёрдую форму, которую можно воспроизводимо получать на стадиях выделения и/или очистки.

Также, желательно также выделять очищенное соединение в твёрдой форме, которая является физически и химически устойчивой в различных условиях хранения, например, при различной температуре и влажности.

При этом желательно также получать соединение в твёрдой форме, которая поддаётся дополнительной обработке, например, при которой она может превращаться в другие твёрдые формы, такие как аморфная форма.

Помимо этого желательно получать соединение в твёрдой форме, которая обладает достаточной растворимостью в растворителях/растворах, что позволяет получать другие твёрдые формы.

Заявители открыли кристаллическую форму Соединения (I), которая, неожиданно, представляет собой Соединение (I) в твёрдой форме, физически и химически устойчивой при различных условиях хранения.

Таким образом, Заявители получили кристаллическую форму Соединения (I), которая, неожиданно, представляет собой Соединение (I) в твёрдой форме, физически и химически устойчивой при различных условиях хранения, и поддаётся дополнительной обработке, например, при которой она может превращаться в другие твёрдые формы, такие как аморфная форма.

Таким образом, Заявители получили кристаллическую форму Соединения (I), которая, неожиданно, представляет собой Соединение (I) в твёрдой форме, физически и химически устойчивой при различных условиях хранения, поддаётся дополнительной обработке, например, при которой она может превращаться в другие твёрдые формы, такие

как аморфная форма, и обладает достаточной растворимостью в растворителях/растворах, позволяющей получать другие твёрдые формы.

Настоящее изобретение также относится к другим важным аспектам.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусматривается кристаллическая Форма А Соединения (I). Название, употребляемое в настоящей заявке для того, чтобы охарактеризовать конкретную форму, например, “Форма А” и т.д., не следует рассматривать как ограничивающее по отношению к любому другому веществу, обладающему сходными или идентичными физическими и химическими характеристиками, скорее следует понимать, что это название является лишь обозначением, которое следует толковать согласно информации о характерных признаках, также представленной в настоящей заявке.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На ФИГ. 1 показана полученная порошковая рентгеновская дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ при $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$) кристаллической Формы А Соединения (I).

На ФИГ. 2 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической Формы А Соединения (I).

На ФИГ. 3 показана термограмма термогравиметрического анализа (TGA) Формы А Соединения (I).

На ФИГ. 4 показана изотерма сорбции влаги для Формы А Соединения (I), измеренная при $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Средние специалисты в данной области быстрее поймут особенности и преимущества изобретения, прочитав нижеприведённое подробное описание. Следует понимать, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые, для лучшего понимания, описаны выше и ниже применительно к отдельным вариантам, можно также объединять с образованием единого варианта. Наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые для краткости описаны применительно к одному варианту, можно также объединять с тем, чтобы образовать его подкомбинации.

Названия, применяемые в настоящей заявке для характеристики конкретной формы, например, “Форма А” и т.д., являются лишь обозначениями, которые следует толковать согласно информации о характерных признаках, представленной в настоящей заявке, и не следует ограничивать, дабы исключить любое другое вещество, обладающее сходными или идентичными физическими и химическими характеристиками.

Определения, представленные в настоящем описании, являются приоритетными перед определениями, представленными в любом патенте, любой патентной заявке и/или в опубликованной патентной заявке, включённых в настоящее изобретение посредством отсылки.

Все числовые величины, выражающие количества ингредиентов, весовые проценты, температуры и т.д., которым предшествует слово “около”, следует понимать лишь как приблизительные величины, поэтому небольшие вариации выше и ниже заявленной величины можно применять, получая по существу такие же результаты, что и в случае заявленной величины. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, которым предшествует слово “около”, являются приближёнными значениями, которые могут меняться в зависимости от заданных свойств, которые хотят получить. Во всяком случае, а не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объёмом формулы изобретения, каждый числовой параметр по меньшей мере следует рассматривать с учётом сообщаемых в литературе значащих цифр и применяя обычные методы округления.

Все измерения проводятся с учётом ошибки эксперимента и в соответствии с сущностью изобретения.

В контексте настоящей заявки термин “полиморфы” относится к кристаллическим формам, имеющим одинаковую химическую структуру, но различное пространственное расположение молекул и/или ионов, образующих кристаллы.

В контексте настоящей заявки термин “аморфный” относится к твёрдой форме молекулы и/или иона, которая не является кристаллической. Аморфное твёрдое вещество не демонстрирует характерную рентгенограмму с резкими максимумами.

В контексте настоящей заявки выражение “по существу чистый” в применении к кристаллической форме означает соединение, имеющее степень чистоты больше 90 весовых %, включая больше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, и 99 весовых %, а также включая степень чистоты, равную около 100 весовых % Соединения (I), относительно веса соединения. Остальной материал содержит другую(-ие) форму(-ы) соединения и/или

примеси, образующиеся в ходе реакции и/или при обработке, в процессе получения. Например, можно полагать, что кристаллическая форма Соединения (I) является по существу чистой в том плане, что его степень чистоты больше 90 весовых %, при определении способами, которые в данное время известны и являются общепринятыми в уровне техники, при этом остальные менее чем 10 весовых % материала содержат аморфную и/или другую(-ие) форму(-ы) Соединения (I) и/или примеси, образующиеся в процессе реакции и/или при обработке.

В контексте настоящей заявки порошковая рентгеновская дифрактограмма (PXRD), “содержащая” несколько пиков из указанной группы пиков, предназначена для включения PXRD, имеющих дополнительные пики, которые не входят в указанную группу пиков. Например, PXRD, содержащая четыре или более, предпочтительно, пять или более, значений 2θ , выбранных из: A, B, C, D, E, F, G и H, предназначена для включения PXRD, имеющей: (a) четыре или более, предпочтительно, пять или более, значений 2θ , выбранных из: A, B, C, D, E, F, G и H; и (b) ноль или более пиков, которые не являются ни одним из пиков A, B, C, D, E, F, G и H.

Присутствие примесей, образующихся в процессе реакции и/или при обработке, можно определять аналитическими методами, известными в уровне техники, например, такими как хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия и/или инфракрасная спектроскопия.

В контексте настоящей заявки параметр элементарной ячейки “молекулы на элементарную ячейку” относится к числу молекул Соединения (I) в элементарной ячейке.

Форма А Примера (I)

Согласно одному варианту Соединение (I) предусматривается в виде кристаллического материала, представляющего собой Форму А. Кристаллическая Форма А Соединения (I) представляет собой чистую кристаллическую форму.

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется параметрами элементарной ячейки, приблизительно равными следующим:

$$a = 8.90 \pm 0.05 \text{ \AA}$$

$$b = 10.48 \pm 0.05 \text{ \AA}$$

$$c = 11.34 \pm 0.05 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 96.7 \pm 0.5^\circ$$

$$\beta = 90.8 \pm 0.5^\circ$$

$$\gamma = 100.4 \pm 0.5^\circ$$

Пространственная группа: P-1

Молекулы на элементарную ячейку (Z): 2

Объём элементарной ячейки = $1032 \pm 10 \text{ \AA}^3$

Расчётная плотность 1.369 г/см^3 ,

где параметры элементарной ячейки Формы А Соединения (I) определяют при температуре около $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Таблица 1

Форма А Соединения (I)

Выбранные значения угла 2θ PXRD ($\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418 \text{ \AA}$)

7.8±0.2	8.6±0.2	10.1±0.2	10.9±0.2	12.0±0.2	12.3±0.2	12.6±0.2
13.0±0.2	14.0±0.2	14.4±0.2	14.7±0.2	15.8±0.2	17.3±0.2	18.3±0.2
18.8±0.2	19.3±0.2	19.8±0.2	20.4±0.2	21.5±0.2	22.0±0.2	23.1±0.2
23.7±0.2	24.2±0.2	25.3±0.2	26.2±0.2	27.2±0.2	28.2±0.2	29.1±0.2
29.7±0.2	30.2±0.2	30.8±0.2	31.4±0.2	-	-	-

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре или более значений 2θ ($\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418 \text{ \AA}$), выбранных из: 7.8 ± 0.2 ; 8.7 ± 0.2 ; 10.1 ± 0.2 ; 12.0 ± 0.2 ; 12.4 ± 0.2 ; 13.0 ± 0.2 ; 15.8 ± 0.2 ; 18.9 ± 0.2 ; 19.3 ± 0.2 ; и 20.4 ± 0.2 , причём снятие PXRD Формы А проводят при температуре около $25 \text{ }^\circ\text{C}$;

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пять или более значений 2θ ($\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418 \text{ \AA}$), выбранных из: 7.8 ± 0.2 ; 8.7 ± 0.2 ; 10.1 ± 0.2 ; 12.0 ± 0.2 ; 12.4 ± 0.2 ; 13.0 ± 0.2 ; 15.8 ± 0.2 ; 18.9 ± 0.2 ; 19.3 ± 0.2 ; и 20.4 ± 0.2 , причём снятие PXRD Формы А проводят при температуре около $25 \text{ }^\circ\text{C}$;

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей шесть или более значений 2θ ($\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418 \text{ \AA}$), выбранных из: 7.8 ± 0.2 ; 8.7 ± 0.2 ; 10.1 ± 0.2 ; 12.0 ± 0.2 ; 12.4 ± 0.2 ; 13.0 ± 0.2 ; 15.8 ± 0.2 ; 18.9 ± 0.2 ; 19.3 ± 0.2 ; и 20.4 ± 0.2 , причём снятие PXRD Формы А проводят при температуре около $25 \text{ }^\circ\text{C}$;

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения 2θ

(CuK α λ =1.5418 Å) при 10.1±0.2 и 15.8±0.2; и три или более значений 2 θ (CuK α λ =1.5418 Å), выбранных из: 7.8±0.2; 8.7±0.2; 12.0±0.2; 12.4±0.2; 13.0±0.2; 15.8±0.2; 18.9±0.2; и 19.3±0.2, причём снятие PXRD Формы А проводят при температуре около 25 °С.

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения 2 θ (CuK α λ =1.5418 Å) при 10.1±0.2 и 15.8±0.2; снятой при температуре около 25 °С; и (ii) эндотермой в интервале от 264 °С до 269 °С.

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется наблюдаемой порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, какая показана на Фигуре 1.

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется эндотермой в интервале от 264 °С до 269 °С.

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, какая показана на Фигуре 2.

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения 2 θ (CuK α λ =1.5418 Å) при 10.1±0.2 и 15.8±0.2; снятой при температуре около 25 °С; и (ii) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу соответствующей термограмме, показанной на Фигуре 2.

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (TGA), показывающей потерю в весе менее 0.2% от веса образца Формы А, при нагревании до температуры около 150 °С.

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) имеет термограмму термогравиметрического анализа (TGA), по существу такую, какая показана на Фигуре 3.

Согласно одному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) имеет изотерму сорбции влаги, по существу такую, какая показана на Фигуре 4.

Согласно ещё одному дополнительному варианту кристаллическая Форма А Соединения (I) является по существу чистой.

Согласно другому варианту кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы А. Кристаллическая форма этого варианта может содержать по

меньшей мере около 90 вес. %, предпочтительно по меньшей мере около 95 вес. % и более предпочтительно по меньшей мере около 99 вес. %, от веса кристаллической формы, Формы А Соединения (I).

Один вариант предусматривает композицию, содержащую 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид, причём по меньшей мере 95 вес. %, предпочтительно по меньшей мере 97 вес. %, и более предпочтительно по меньшей мере 99 вес. % указанного 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида находится в кристаллической Форме А.

Кристаллические формы можно получать различными методами, включая, например, кристаллизацию или перекристаллизацию из подходящего растворителя, возгонку, выращивание из расплава, твердофазное превращение из другой фазы, кристаллизацию из сверхкритического флюида и струйное распыление. Методы кристаллизации или перекристаллизации кристаллических форм из смеси с растворителем включают, например, выпаривание растворителя, понижение температуры смеси растворителей, внесение кристалла для затравки в пересыщенный раствор молекулы и/или соли смеси с растворителем, лиофильную сушку смеси с растворителем и добавление антирастворителей (противорастворителей) к смеси с растворителем. Для получения кристаллических форм, включая полиморфы, можно использовать высокопроизводительные методы кристаллизации.

Кристаллы лекарственных веществ, включая полиморфы, способы получения и определение характеристик кристаллов лекарственных веществ обсуждаются в книге *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Для методов кристаллизации, в которых применяют растворитель, выбор растворителя или растворителей обычно зависит от одного или более факторов, таких как растворимость соединения, метод кристаллизации и давление паров растворителя. Можно применять комбинации растворителей, например, можно солюбилизировать в первом растворителе, получая раствор, с последующим добавлением антирастворителя для того, чтобы понизить растворимость соединения в растворе и обеспечить возможность образования кристаллов. Антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение имеет низкую растворимость.

В одном способе получения кристаллов соединение суспендируют и/или перемешивают в подходящем растворителе, обеспечить суспензию, которую можно нагревать для того, чтобы содействовать растворению. В контексте настоящей заявки термин “суспензия” означает насыщенный раствор соединения, который может также содержать дополнительное количество соединения, чтобы получить гетерогенную смесь соединения и растворителя при данной температуре.

Кристаллы–затравки можно добавлять к любой смеси для кристаллизации для того, чтобы инициировать кристаллизацию. Затравки можно применять для того, чтобы контролировать рост конкретного полиморфа или контролировать гранулометрический состав кристаллического продукта. Следовательно, расчёт количества необходимых затравок зависит от размера предоставляемой затравки и нужного размера средней частицы продукта согласно описанию, например, в публикации “Programmed Cooling of Batch Crystallizers,” J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369- 377. Обычно затравки малого размера требуются для того, чтобы эффективно контролировать рост кристаллов в партии. Затравку малого размера можно получать с помощью просеивания, измельчения или микронизации крупных кристаллов или с помощью микрокристаллизации из растворов. Следует проявлять осторожность, чтобы измельчение или микронизация кристаллов не приводили в результате к какому-либо изменению степени кристалличности заданной формы кристалла (т.е. переходу в аморфную форму или в другой полиморф).

Охлаждённую кристаллизационную смесь можно фильтровать в вакууме и выделенные твёрдые вещества можно промывать подходящим растворителем, таким как холодный растворитель для перекристаллизации, и сушить в токе азота, получая нужную кристаллическую форму. Выделенные твёрдые вещества можно анализировать подходящим спектроскопическим или аналитическим методом, таким как твердотельный ядерный магнитный резонанс, дифференциальная сканирующая калориметрия, порошковая рентгеновская дифракция или т.п., чтобы гарантировать образование предпочтительной кристаллической формы продукта. Практический выход полученной в результате кристаллической формы обычно составляет более приблизительно 70 весовых %, предпочтительно, более 90 весовых % от веса соединения, изначально использованного в процессе кристаллизации. При необходимости продукт может быть измельчён на или пропущен через сетчатое сито, для удаления комков.

Кристаллические формы можно получать непосредственно из реакционной среды на конечной стадии получения Соединения (I). Это можно осуществлять, например, применяя на конечной стадии процесса растворитель или смесь растворителей, из которых может кристаллизоваться Соединение (I). Или же, в качестве альтернативы, кристаллические формы можно получать методами перегонки или добавления растворителя. Растворители, подходящие для этой цели, включают, например, указанные выше неполярные растворители и полярные растворители, включая протонные полярные растворители, такие как спирты, и апротонные полярные растворители, такие как кетоны.

Присутствие более чем одного полиморфа в образце можно определять такими методами, как порошковая рентгеновская дифракция (PXRD) или твердотельная спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Например, присутствие дополнительных пиков при сравнении экспериментально полученной дифрактограммы PXRD с моделированной дифрактограммой PXRD может указывать на наличие более одного полиморфа в образце. Моделированную PXRD можно рассчитать исходя из данных рентгеноструктурного анализа монокристалла. См. публикацию Smith, D.K., "*A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns*," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963).

Форма A Соединения (I) может быть охарактеризована различными методами, работа с которыми хорошо известна средним специалистам в данной области техники. Формы можно характеризовать и различать, применяя рентгеноструктурный анализ монокристалла, который основан на измерении параметров элементарной ячейки монокристалла при фиксированной температуре анализа. Подробное описание элементарных ячеек представлено в Практическом руководстве Stout & Jensen, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3, которое вводится в настоящее изобретение посредством отсылки. Альтернативный способ определения характеристик кристаллической структуры представляет собой порошковую рентгеновскую дифракцию, в которой дифрактограмма сравнивается с моделированным профилем, соответствующим чистому порошковому материалу, причём оба анализа осуществляют при одной и той же температуре анализа, и измерения для заявленной формы представлены в виде ряда значений 2θ (обычно четыре или более).

Можно применять другой способ определения характеристик формы, такой как твердотельная спектроскопия ядерного магнитного резонанса, (ssNMR), дифференциальная сканирующая калориметрия, термический анализ и колебательная

спектроскопия. Эти параметры можно также использовать в сочетании для того, чтобы охарактеризовать заявленную форму.

ПОЛЕЗНОСТЬ

Кристаллическую Форму А Соединения (I) можно применять для отделения Соединения (I) от других компонентов по завершении процесса синтеза; и/или для очистки Соединения (I) с помощью одной или нескольких стадий кристаллизации. Стадии выделения и очистки можно объединять или осуществлять в виде отдельных стадий процесса.

ПРИМЕР

Далее изобретение описывается с помощью нижеследующего рабочего примера(-ов), который представляет собой предпочтительный вариант изобретения. Все температуры даются в градусах Цельсия (°C), если не указано иное. Эти примеры являются скорее иллюстративными, нежели ограничивающими, и следует понимать, что могут быть другие варианты, которые соответствуют сущности и объёму изобретения, определяемыми в прилагаемой Формуле изобретения.

Для упрощения использования в настоящей заявке могут использоваться следующие сокращения.

Сокращения

ACN или MeCN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
AP	процент площади
aq.	водный
conc.	концентрированный
DBU	1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин (основание Хюнига)
EDC HCl	1-(диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид
equiv.	молярные эквиваленты
Et	этил
EtOAc	этилацетат
h	час(ы)

HOBT	1-гидроксibenзотриазол
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления, высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	изопропиловый спирт
min	минута(-ы)
Me	метил
NaOH	гидроксид натрия
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
NMP	<i>n</i> -метилпирролидон
NMR	ядерный магнитный резонанс
Pd ₂ (dba) ₃	трис-(добензилиденацетон)дипалладий
Pd/C	палладий на угле
rt/RT	комнатная температура
sat.	насыщенный
<i>t</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
THF	тетрагидрофуран
TsCl	<i>p</i> -толуолсульфонилхлорид
XANTPHOS	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9 диметилксантен

Пример 1: Получение кристаллической Формы А Соединения (I)

6-Хлор-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃) пиридазин-3-карбоксамид (1.2 г) растворяли в 40 мл диоксана, используя роторный испаритель и ультразвук. Продували газообразным азотом в течение 5 мин и добавляли 0.6 г циклопропанкарбоксамид, 0.3 г Pd₂(dba)₃, 0.3 г XANTPHOS и 2.1 г Cs₂CO₃, всё ещё продолжая пропускать азот. Реакционную смесь нагревали до 130 °С, затем фильтровали и выпаривали для удаления диоксана. Добавляли метанол и DCM для растворения продукта, после этого добавляли целит. Вещество сушили и очищали с помощью ISCO, элюируя чистым этилацетатом, и конечный продукт полученный из колонки, представляет собой Соединение (I) в виде кристаллической Формы А (чистота 100%).

Пример 2: Получение кристаллической Формы А Соединения (I)

Получали раствор, перемешивая 2 г Соединения (I) в 143 мл THF и 7 мл воды при комнатной температуре (25 °С) до полного растворения Соединения (I). Раствор

фильтровали через фильтр тонкой очистки при комнатной температуре, а затем сушили в течение ночи с использованием SpeedVac. Полученное твёрдое вещество суспендировали в 12 мл EtOAc при 60 °C и образовавшуюся суспензию подвергали старению при 60 °C в течение ночи. Суспензию фильтровали и сырой осадок на фильтре промывали с помощью 5 мл EtOAc. Сырой осадок на фильтре сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре в интервале 50-60 °C, получали 1.5 г Соединения (I) в Форме А (чистота 98.3%).

Пример 3: Получение кристаллической Формы А Соединения (I)

Готовили раствор, добавляя 1.9 г 1-метилимидазола, 17 мл ACN, 3.3 г (²H₃)метанамина, 17.0 г гемицинковой соли 6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]амино}пиридазин-3-карбоновой кислоты, 17 мл ACN и 8.5 мл NMP в 34 мл NMP. Полученный раствор нагревали до 65 °C. После выдерживания при 65 °C в течение 1 часа для начала реакции в раствор загружали 3.3 г HOBt и 10.3 г EDC HCl. Для завершения реакции раствор выдерживали в течение 15 минут и затем добавляли 17 мл ACN. Свежеполученную суспензию подвергали старению при 65 °C в течение 30 минут, после чего добавляли 17 мл воды и 51 мл ACN. Суспензию охлаждали до -10 °C в течение 2 часов, затем подвергали старению в течение 12 часов. Холодную суспензию отфильтровывали и кристаллическое твёрдое вещество промывали смесью 2:1 вода:ACN, 51 мл, а затем 51 мл ACN. Осадок на фильтре сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре в интервале 50 - 100 °C, получали Соединение (I) в Форме А.

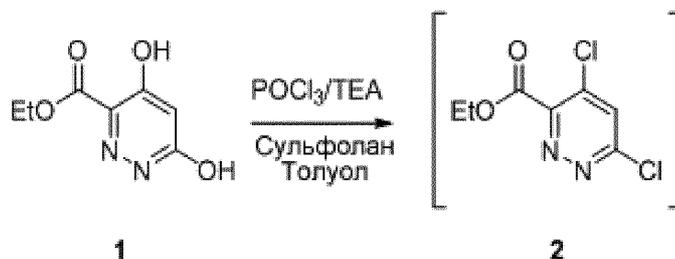
Пример 4: Получение кристаллической Формы А Соединения (I)

Раствор получали при перемешивании 10 г Соединения (I) в 55 мл NMP и нагревании полученной суспензии до 70 °C до полной солубилизации Соединения (I). Полученный раствор подавали на фильтр тонкой очистки при температуре раствора в интервале 62.5 - 85 °C. Фильтрат нагревали до 70 °C и затем к фильтрату добавляли 30 мл IPA. Затем фильтрат снова нагревали до 70 °C, и в этот момент добавляли 1 вес. % кристаллов Соединения (I) для затравки. Свежеполученную суспензию подвергали старению при 70 °C в течение 1 часа, после чего в суспензию в течение одного часа загружали 60 мл IPA. Суспензию охлаждали до -10 °C в течение 3.5 часов. Охлаждённую суспензию подвергали старению при -10 °C в течение 12 часов. Эту холодную суспензию отфильтровывали и кристаллическое твёрдое вещество промывали 2 x 40 мл IPA. Влажный остаток на фильтре

сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре в интервале 50 - 100 ° С, получая 8.5 г Соединения (I) в виде Формы А (АР чистота > 99.9).

Синтез 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид

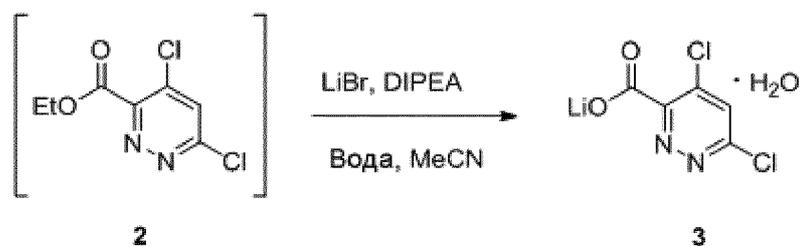
Стадия 1: Получение Соединения 2



В облицованный стеклом реактор загружали толуол (0.26 кг), сульфолан (3.4 кг), Соединение 1 (1.0 кг) и POCl₃ (2.7 кг). Смесь охлаждали до 0 ° С. Загружали триэтиламин (0.89 кг) и полученную сырую смесь нагревали до 65 ° С и выдерживали до завершения реакции. Реакционную массу охлаждали до 5 ° С.

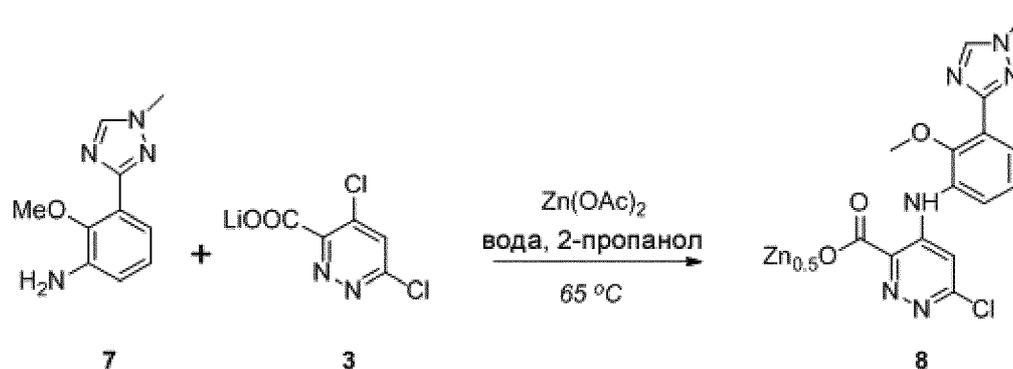
В отдельный реактор загружали воду (7.5 кг) и охлаждали до 5 ° С. Реакционную массу медленно добавляли в воду, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5 ° С. Дополнительное количество воды (0.5 кг) использовали для промывки реактора и облегчения переноса продукта реакции. Полученную смесь перемешивали при 5 ° С в течение 3 часов, затем экстрагировали три раза с помощью МТВЕ (3 x 4.5 кг). Объединённые органические слои последовательно промывали водным буферным раствором с рН 7 (5.0 л/кг, 15 вес. % КН₂РО₄/К₂НРО₄) и водой (2.5 кг). Сырой продукт перегоняли в вакууме до получения полного объёма, равного приблизительно 3 л/кг. Добавляли АСН (2 x 6.3 кг) с последующими дополнительными стадиями перегонки до получения полного объёма ~3 л/кг. Сырой продукт охлаждали до 20 ° С, получая Соединение 2 в виде 30-36 вес. % раствора с выходом 90-95 %.

Стадия 2: Получение Соединения 3



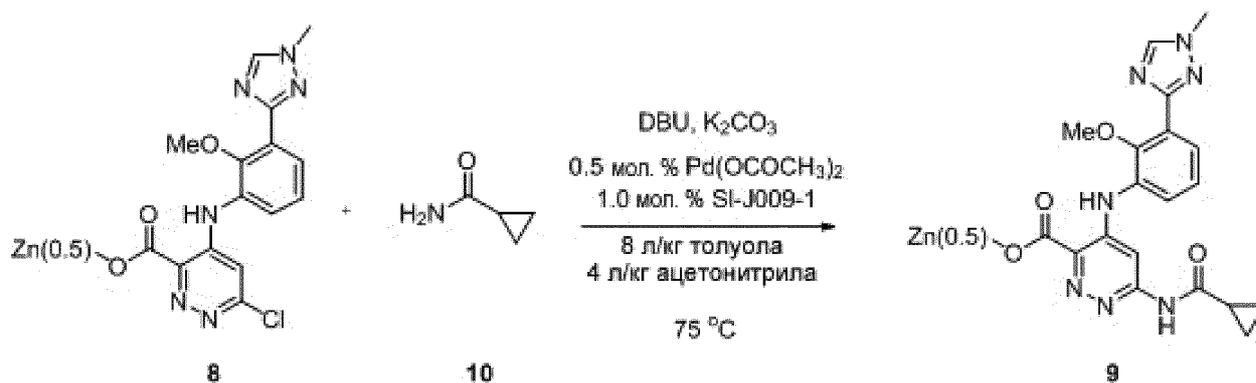
В облицованный стеклом реактор при 25 ° С загружали ACN (2.7 кг), бромид лития (1.18 кг) и воду (0.65 кг). Добавляли неочищенный раствор Соединения 2, полученный как описано выше (ключевой компонент реакции), с последующим добавлением DIPEA (1.82 кг). Полученную суспензию перемешивали при 25 ° С до полного завершения реакции. Продукт выделяли фильтрацией. Неочищенное твёрдое вещество промывали ACN (1.6 кг). Остаток на фильтре сушили в вакууме при 45 ° С. Выделяли Соединение 3 с AP 98 и выходом, равным 83 %.

Стадия 3: Получение Соединения 8



В облицованный стеклом реактор при 25 ° С загружали воду (6.0 кг, 6.0 л/кг) и Соединение 7 (1.0 кг). Добавляли дигидрат ацетата цинка (1.08 кг, 1.0 экв.) с последующим добавлением Соединения 3 (1.28 кг, 1.20 экв). Внутреннюю поверхность реактора промывали 2-пропанолом (0.79 кг, 1.0 л/кг) и водой (1.50 кг, 1.50 л/кг). Полученный гомогенный раствор нагревали до 65 ° С и выдерживали до завершения реакции. Добавляли воду (7.0 кг, 7.0 л/кг) и охлаждали сырую смесь до 20 ° С и выдерживали в течение 30 минут. Полученный продукт выделяли фильтрацией. Неочищенное твёрдое вещество промывали последовательно водой (6.0 кг, 6.0 л/кг), водой (6.0 кг, 6.0 л/кг), THF (5.3 кг, 6.0 л/кг) и THF (5.3 кг, 6.0 л/кг). Остаток на фильтре сушили в вакууме при 70 ° С. Соединение 8 выделяли с AP 98 и с выходом 94 %.

Стадия 4: Получение Соединения 9

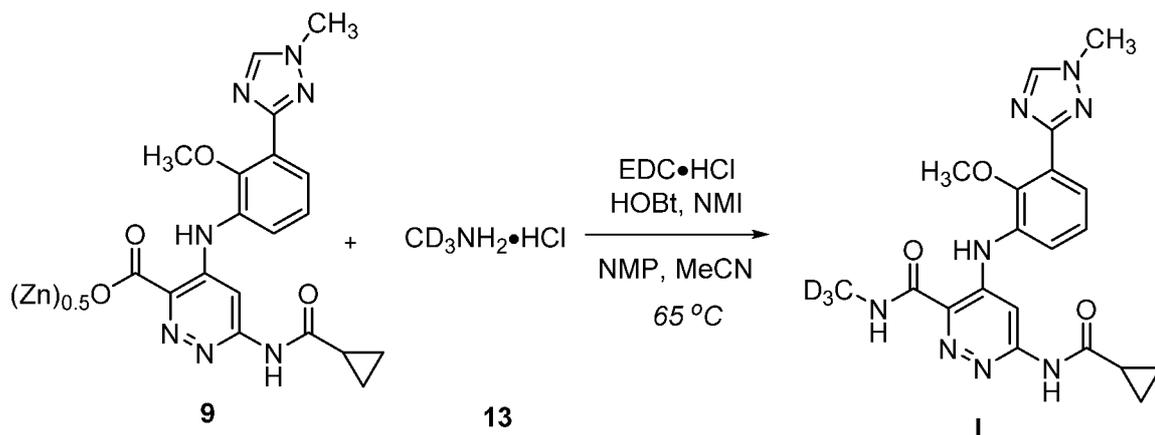


Отдельный облицованный стеклом реактор продували азотом. Загружали толуол (0.87 кг, 1.0 л/кг) и MeCN (0.79 кг, 1.0 л/кг) с последующим добавлением (2R)-1-[(1R)-1-[бис(1,1-диметилэтил)фосфино]этил]-2-(дициклогексилфосфино)ферроцена (Josiphos SL-009-01) (14.1 г, 1.0 мол. %) и ацетата палладия (2.9 г, 0.5 мол. %). Внутреннюю поверхность реактора промывали толуолом (0.43 кг, 0.5 л/кг). Полученный предварительно раствор катализатора хранили в атмосфере азота до дальнейшего использования.

Толуол (3.46 кг, 4.0 л/кг) и ACN (1.57 кг, 2.0 л/кг) при 20 °C загружали в облицованный стеклом реактор, продутый азотом. Добавляли Соединение 8 (1.00 кг) с последующим добавлением DBU (0.39 кг, 1.00 экв.). Облицовку реактора промывали толуолом (0.43 кг, 0.5 л/кг). К реакционной смеси добавляли Соединение 10 (0.54 кг, 2.5 экв) и K₂CO₃ (325 меш, 0.70 кг, 2.0 экв) с последующим добавлением толуола (1.30 кг, 1.5 л/кг) и ACN (0.79 кг, 1.0 л/кг). Полученный предварительно раствор катализатора помещали в реакционную смесь, которую затем нагревали до 75 °C и перемешивали до завершения реакции.

Сырой продукт реакции охлаждали до 20 °C. Медленно в течение 1 часа добавляли водный раствор уксусной кислоты (50 об. %, 4.0 кг, 4.0 л/кг). Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (10.5 кг, 10.0 л/кг). Полученный гомогенный раствор промывали дважды гептаном (2 × 3.42 кг, 2 × 5.0 л/кг). Нижний водный слой собирали и перемещали в чистый реактор. Добавляли воду (5.0 кг, 5.0 л/кг) с последующим добавлением затравочных кристаллов Соединения 9 (0.01 кг, 1.0 вес. %). Полученную суспензию подвергали старению в течение 2 часов при 20 °C. Добавляли дополнительное количество воды (2.0 кг, 2.0 л/кг) и суспензию подвергали старению в течение 6 ч. Полученный продукт выделяли фильтрованием. Сырой остаток на фильтре промывали водным раствором ACN (50 об. %, 4.5 кг, 5.0 л/кг) с последующим добавлением ACN (3.9 кг, 5.0 л/кг). Этот остаток сушили в вакууме при 65 °C. Соединение 9 выделяли с AP 98.5 и с выходом 84 %.

Стадия 5: Получение Соединения (I)

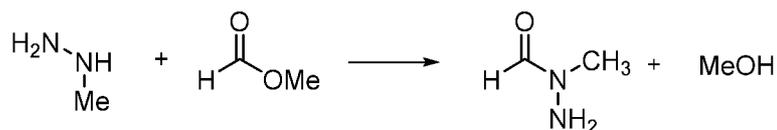


В облицованный стеклом реактор загружали NMP (2.06 кг, 2.0 л/кг) и ACN (0.78 кг, 1.0 л/кг) и перемешивали при 20 ° С. В реакционную смесь загружали смесь N-метилимидазола (0.13 кг, 0.7 экв.), Соединения 13 (0.17 кг, 1.2 экв.) и Соединения 9 (1.00 кг). Эту смесь нагревали до 65 ° С и выдерживали до получения гомогенного состояния. Затем в реакционную смесь добавляли 20 % влажного HOBT (0.17 кг, 0.5 экв.) с последующим добавлением EDC HCl (0.54 кг, 1.4 экв.). Реактор промывали ACN (0.78 кг, 1.0 л/кг), затем реакционную смесь выдерживали при 65 ° С до завершения реакции. Реакцию останавливали, добавляя воду (1.0 кг, 1 л/кг), затем смесь разбавляли ACN (3.0 кг, 3 л/кг). Эту реакционную смесь выдерживали при 65 ° С в течение 1 ч перед охлаждением до 0 ° С и выдерживали ещё в течение 12 ч при 0 ° С. Полученный продукт выделяли фильтрацией. Влажный остаток на фильтре промывали смесью 2:1 вода:ACN (2.8 кг, 3 л/кг), затем ACN (2.4 кг, 3 л/кг), перед тем, как сушить в высоком вакууме при 65 ° С. Соединение I выделяли со степенью чистоты > 99.5 % и с выходом 91 %.

В облицованный стеклом реактор загружали NMP (6.2 кг, 6.0 л/кг) и Соединение I (1.0 кг). Реакционную смесь нагревали до 70 ° С с образованием бледно-жёлтого раствора, который потом переносили, фильтруя через фильтр тонкой очистки, в чистый сосуд при 70 ° С. Добавляли 2-пропанол (2.4 кг, 3 л/кг) с последующим добавлением затравочных кристаллов Соединения I (0.005 кг, 0.005 кг/кг). После выдерживания в течение 1 ч загружали дополнительно 2-пропанол (4.8 кг, 6 л/кг) в течение 2 ч (3 л/кг/час). Суспензию выдерживали в течение 1 ч при 70 ° С, медленно охлаждали до 0 ° С и подвергали старению ещё в течение 12 ч при 0 ° С. Продукт выделяли фильтрацией. Влажный остаток на фильтре промывали 2-пропанолом (2 x 3.1 кг, 2 x 4 л/кг), а затем сушили в высоком вакууме при 65 ° С. Соединение I выделяли со степенью чистоты > 99.9 % и с выходом 83 %.

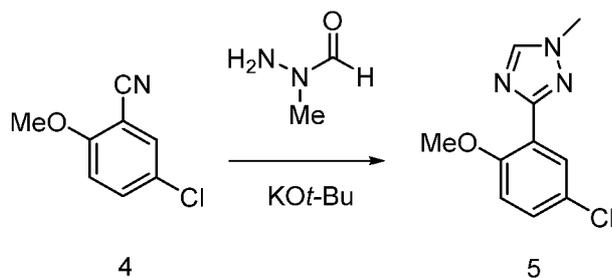
Получение Соединения 7

Стадия 1: Получение N-метил-N-формилгидразина



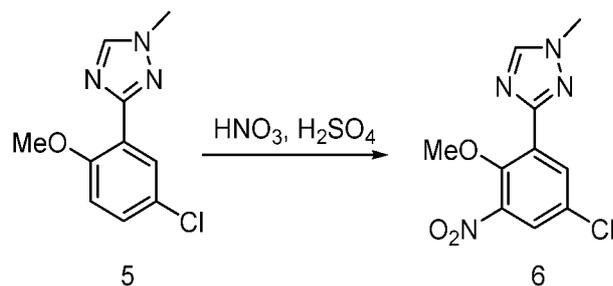
В облицованный стеклом реактор загружали метанол (1.6 кг/кг, 2.0 л/кг) и метилгидразин (1 кг) при 0 °С. По каплям добавляли метилформиат (0.57 кг/кг, 1.1 экв.). Сырую смесь нагревали до 20 °С и выдерживали ещё в течение 6 ч. Сырой продукт перегоняли в вакууме до получения полного объёма, равного приблизительно 0.5 л/кг. С целью азеотропной сушки осуществляли пятикратную процедуру добавления/отгонки растворителя с 2-МеТНФ (5 x 3.6 кг/кг). Сырой продукт охлаждали до 20 °С. N-метил-N-формилгидразин выделяли в виде 89-90 вес. % раствора с выходом 89-91 %.

Стадия 2: Получение Соединения 5



В облицованный стеклом реактор загружали калия трет-бутоксид (1.5 кг/кг, 2.4 экв) и ТНФ (12.2 кг/кг) при 0 °С. Медленно добавляли смесь Соединения 4 (1.0 кг), N-метил-N-формилгидразина (1.0 кг/кг, 2.30 экв.) и ТНФ (5.3 кг/кг, 6.0 л/кг). Внутреннюю облицовку реактора промывали ТНФ (0.5 кг/кг). Реакционную смесь выдерживали при 0 °С до завершения реакции. Добавляли воду (5.0 кг/кг) и полученную смесь выдерживали при 0 °С в течение 30 мин, нагревали до 40 °С и выдерживали ещё в течение 30 мин. Полученные слои разделяли и выгружали водный слой. Органический слой промывали рассолом (15 вес. %, 5.7 кг/кг), а затем перегоняли в вакууме до получения полного объёма, равного приблизительно 5 л/кг. С целью азеотропной сушки осуществляли четырёхкратную процедуру добавления/отгонки растворителя с этилацетатом (4 x 10 л/кг). Сырой продукт охлаждали до 20 °С. Добавляли серную кислоту (0.66 кг/кг, 1.10 экв.) и перемешивали суспензию в течение 2-3 ч. Продукт выделяли фильтрацией. Остаток на фильтре последовательно промывали этилацетатом (2 x 6.5 л/кг) и гептаном (8 л/кг) и сушили в вакууме при 45 °С. Соединение 5 выделяли с АР 99 и с выходом 83 %.

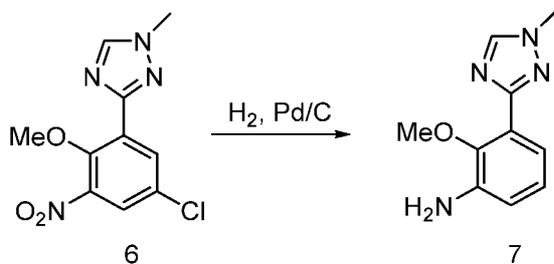
Стадия 3: Получение Соединения 6



В облицованный стеклом реактор при 0-5 ° С загружали концентрированную серную кислоту (4.5 кг/кг) и Соединение 5 (1.0 кг). По каплям добавляли азотную кислоту (68 вес. %, 0.35 кг/кг, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при 0-5 ° С до завершения реакции.

В отдельном реакторе тщательно перемешивали воду (12 кг/кг) и метанол (6.5 кг/кг, 8.3 л/кг) при 20 ° С. Нитрующую смесь медленно подавали в смесь метанола и воды. Внутреннюю облицовку реактора промывали метанолом (0.5 кг/кг). Сырой продукт нагревали до 40-45 ° С. Медленно добавляли водный раствор гидроксида аммония (25 вес. %, 7.4 кг/кг). Полученную суспензию охлаждали до 20 ° С и перемешивали в течение 3 ч. Продукт выделяли фильтрацией. Остаток на фильтре промывали водой (2 x 6 л/кг) и сушили в вакууме при 45 ° С. Соединение 6 выделяли с AP 99 и с выходом 95 %.

Стадия 4: Получение Соединения 7

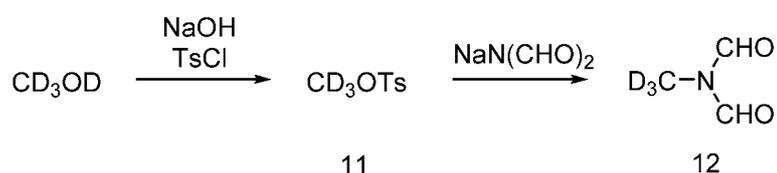


В реактор высокого давления, продутый азотом, загружали метанол (8.0 кг/кг) и Соединение 6 (1.0 кг). При полном исключении кислорода из сферы реакции добавляли бикарбонат натрия (0.6 кг/кг, 2.0 экв.) и Pd/C (загрузка 10 %, влажность 50 %, 0.02 кг/кг). Повышали в реакторе давление с помощью водорода (41-46 ф/дюйм²) и реакционную смесь выдерживали при 20 ° С в течение 6 ч, затем нагревали до 45 ° С и выдерживали до завершения реакции. Реактор продували азотом и сырой реакционный продукт отфильтровывали для удаления Pd/C. Для облегчения переноса продукта применяли метанол (5 кг/кг). Объединённые фильтраты перегоняли в вакууме до получения полного

объёма, равного приблизительно 2.5 л/кг. Добавляли воду (10 кг/кг) и сырой продукт перегоняли в вакууме до получения полного объёма, равного приблизительно 2.5 л/кг. Полученный сырой продукт нагревали до 70 °С. Добавляли рассол (25 вес. %, 9.0 кг/кг) и полученный сырой продукт перемешивали в течение 6 ч при 70 °С. После охлаждения до 0 °С сырой продукт снова перемешивали в течение 6 ч. Продукт выделяли фильтрацией. Остаток на фильтре промывали рассолом (предварительно охлаждённым до 0 °С, 25 вес. %, 2.0 кг/кг) и сушили в вакууме при 45 °С. Соединение 7 выделяли с AP 99 и с выходом 88 %.

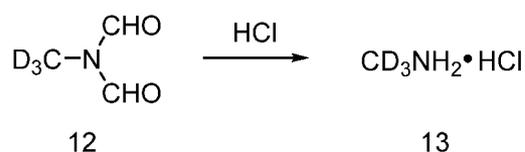
Получение Соединения 13

Стадия 1: Получение Соединения 11 и Соединения 12



В облицованный стеклом реактор в атмосфере азота загружали воду (16.3 л/кг) и гидроксид натрия (3.3 кг, 3.0 экв.). Смесь перемешивали до полного растворения гидроксида натрия. Полученную смесь охлаждали до 0 °С. Загружали d₄-метанол (1.0 кг) и THF (4.5 л/кг). В течение 2 ч добавляли раствор TsCl (6.3 кг, 1.2 экв.) в THF (6.3 кг, 7.1 л/кг). Смесь перемешивали при 0 °С до полного завершения реакции. Реакционную смесь нагревали до 20 °С. Разделяли слои. Собранный органический слой разбавляли МТВЕ (4.0 кг, 5.4 л/кг), промывали дважды рассолом (25 вес. %, 4.0 кг и затем 12 кг). Органический слой перегоняли в вакууме до получения полного объёма, равного приблизительно 10 л/кг. Для проведения азеотропной сушки проводили двукратную процедуру добавления/отгонки растворителя с ACN (2 × 10 л/кг). Полученный неочищенный продукт охлаждали до 20 °С. Добавляли ACN (10.0 кг, 12.8 л/кг) и NaN(CHO)₂ (3.3 кг, 1.2 экв.). Смесь нагревали до 65 °С и перемешивали до завершения реакции. После охлаждения до 5 °С смесь отфильтровывали и сырой остаток на фильтре дважды промывали ACN (2 × 2.5 кг, 2 × 3.2 л/кг). Объединённые фильтраты перегоняли в вакууме до получения общего объёма, равного приблизительно 3 л/кг. Полученный сырой продукт охлаждали до 20 °С. Выделяли Соединение 12 в виде масла 80-85 вес. % с выходом 60-70 %.

Стадия 2: Получение Соединения 13



В облицованный стеклом реактор загружали Соединение 12 (1.0 кг) и метанол (3.9 кг, 5.0 л/кг) при 20 ° С. Добавляли раствор HCl в IPA (нормальность 5-6, 4.5 кг, 1.5 экв.). Полученную смесь нагревали до 50 ° С и перемешивали до завершения реакции. Медленно добавляли THF (10 кг, 11.2 л/кг) и охлаждали сырой продукт до 0 ° С в течение 2 ч с получением суспензии. Продукт выделяли фильтрацией. Остаток на фильтре промывали THF (3.7 кг, 4.1 л/кг) и сушили в вакууме при 45 °С. Соединение 13 выделяли с выходом 80 %.

Необязательная перекристаллизация Соединения 13:

Метанол (5.6 кг, 8.3 л/кг) и Соединение 13 (1.0 кг) загружали в реактор, облицованный стеклом. Медленно добавляли DBU (0.1 кг). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Медленно добавляли THF (12.4 кг, 13.9 л/кг) и полученную суспензию подвергали старению в течение 2 ч. Продукт выделяли фильтрацией. Остаток на фильтре промывали THF (2.6 кг, 2.9 л/кг) и сушили в вакууме при 45 ° С. Соединение 13 выделяли с выходом 60 % (1^я порция). Маточный раствор перегоняли в вакууме до получения общего объёма, равного приблизительно 1 л/кг. Проводили двукратную процедуру добавления/отгонки растворителя с метанолом (2 × 2.8 кг, 2 × 3.6 л/кг) и раствор снова концентрировали до получения объёма ~ 1 л/кг. Охлаждали до 20 ° С. Добавляли THF (4.8 кг, 5.4 л/кг) и полученную суспензию подвергали старению в течение 2 ч. Полученный продукт выделяли фильтрацией. Остаток на фильтре промывали THF (1.0 кг) и сушили в вакууме при 45 ° С. Соединение 13 выделяли с выходом 25 % (2^я порция).

Пример 5: Физическая и химическая стабильность Формы А Соединения (I)

Образцы микронизированной Формы А Соединения (I) хранили при различных условиях температуры и влажности в течение 4 недель. Физическую стабильность, характеризующуюся DSC, TGA и PXRD, измеряли на 2 и 4 неделе. В образцах, хранившихся в течение 4 недель, изменения физической формы не наблюдались. Данные, приведённые в Таблице 2, показывают, что изменение химической стабильности образцов не были выявлены.

Таблица 2

Условия хранения	Результаты, %	
	2 недели	4 недели
5 °С (контроль)	99.2	99.2
25 °С/60% отн. влажность (в закрытом состоянии)	99.2	99.2
40 °С/75% отн. влажность (в открытом состоянии)	99.2	99.2
50 °С	99.2	99.2
Свет высокой интенсивности/УФ	99.3	99.2

Изотерма сорбции влаги для Формы А Соединения (I) показана на Фигуре 4. Форма А Соединения (I) является негигроскопичной с увеличением веса менее 0.1 весовых % при относительной влажности между 25 и 75 % при 25 ° С.

Результаты измерений показали, что Форма А Соединения (I) являлась негигроскопичным материалом, сохраняла хорошую активность, не обнаруживала значительного физического или химического разложения, и состав её примесей оставался неизменным при испытанных условиях температуры и влажности.

Характеристики монокристаллов

Рентгеновские характеристики монокристаллов получали на дифрактометре Bruker Карра, снабжённом детектором APEX II CCD и источником монохроматического рентгеновского $\text{CuK}\alpha$ излучения ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) с микрофокусным вращающимся анодом MICROSTAR. Во время сбора данных монокристалл находился при комнатной температуре (около 25 ° С).

Конечные параметры элементарной ячейки определяли с использованием полного объёма данных. Разрешение структур проводили прямыми методами с уточнением структуры методом наименьших квадратов в полноматричном приближении, используя пакет компьютерных программ SHELXTL (G. M. Sheldrick, SHELXTL, Bruker AXS, Madison, WI USA.). Уточнение структуры включало минимизацию функции, определяемой $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$, где w обозначает соответствующий весовой коэффициент на основе ошибок в наблюдавшихся значениях интенсивности, F_o обозначает структурный фактор на основе найденных величин для отражения, и F_c обозначает структурный фактор на основе расчётных величин для отражения. Соответствие модели уточнённой структуры

кристаллов и экспериментальных данных рентгеноструктурного анализа оценивали, используя остаточные факторы $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ и $wR = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|]^2$. Разностные карты Фурье принимали во внимание на всех фазах уточнения. Все атомы, не являющиеся атомами водорода, уточняли с использованием параметров анизотропного теплового смещения. Атомы водорода обычно рассчитывали, используя идеализированную геометрию, заданные изотропные температурные факторы, и включали в расчёты структурных факторов с фиксированными параметрами.

PXRD

Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии (PXRD) получали на дифрактометре Bruker C2 GADDS с детектором Vantec-500. Использовали излучение CuK α (40 КВ, 40 МА). Расстояние от образца до детектора было равно ~20 см. Оптика падающего луча состояла из одного многослойного зеркала Gobel и коллиматора с оптической апертурой 0,3 мм. Образцы порошка помещали в запаянные стеклянные капилляры диаметром 1 мм или менее; капилляры вращались во время сбора данных. Данные собирали при $2 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ при времени экспозиции образца по меньшей мере 1000 секунд. Полученные двумерные дифракционные линии интегрировали, получая традиционную одномерную дифрактограмму PXRD с размером шага 0.05 градуса 2θ в интервале от ~2 до ~30 градусов 2θ .

DSC

Данные дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) получали на приборе TA Instruments™, модель Q2000. Образец (около 2-6 мг) взвешивали в алюминиевом тигле и записывали точные значения до сотой доли миллиграмма, и помещали в прибор DSC. Прибор продували газообразным азотом со скоростью 50 мл/мин. Данные определяли при температуре между комнатной и 300 °С при скорости нагрева 10 °С/мин. Строили график с эндотермическими пиками, направленными вниз.

TGA (открытый тигель)

Данные термического гравиметрического анализа получали на приборе TA Instruments™, модель Q5000. Образец (около 10-30 мг) помещали в предварительно взвешенный платиновый тигель. Записывали точные значения веса образца до сотой доли

миллиграмма. Печь промывали газообразным азотом со скоростью 100 мл/мин. Данные определяли при температуре между комнатной и 300 °С при скорости нагрева 10 °С/мин.

VTI

Изотермы сорбции влаги получали на паросорбционном анализаторе TA Instrument VTI-SA+, используя приблизительно 10 мг образца. Образец сушили при 60 °С до достижения скорости потери веса 0.0005 вес. %/мин в течение 10 минут. Испытание образца проводили при 25 °С и относительной влажности 3 или 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85 и 95 % (RH). Равновесие при каждом значении относительной влажности достигалось при достижении скорости 0.0003 вес. %/мин в течение 35 минут или максимум в течение 600 минут.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид.

2. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся по меньшей мере одним из следующих параметров:

(i) параметрами элементарной ячейки, по существу равными следующим:

$$a = 8.90 \pm 0.05 \text{ \AA}$$

$$b = 10.48 \pm 0.05 \text{ \AA}$$

$$c = 11.34 \pm 0.05 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 96.7 \pm 0.5^\circ$$

$$\beta = 90.8 \pm 0.5^\circ$$

$$\gamma = 100.4 \pm 0.5^\circ$$

Пространственная группа: P-1

Молекул на элементарную ячейку (Z): 2,

где параметры элементарной ячейки Формы А Соединения (I) определяют при температуре около 25 °С;

(ii) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре или более значений 2θ (CuK α $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$), выбранных из: 7.8 ± 0.2 ; 8.7 ± 0.2 ; 10.1 ± 0.2 ; 12.0 ± 0.2 ; 12.4 ± 0.2 ; 13.0 ± 0.2 ; 15.8 ± 0.2 ; 18.9 ± 0.2 ; 19.3 ± 0.2 ; и 20.4 ± 0.2 , причём снятие PXRD Формы А проводят при температуре около 25 °С;

(iii) порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, какая показана на Фигуре 1; или

(iv) эндотермой в интервале от 264 °С до 269 °С.

3. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре или более значений 2θ (CuK α $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$), выбранных из: 7.8 ± 0.2 ; 8.7 ± 0.2 ; 10.1 ± 0.2 ; 12.0 ± 0.2 ; 12.4 ± 0.2 ; 13.0 ± 0.2 ; 15.8 ± 0.2 ; 18.9 ± 0.2 ; 19.3 ± 0.2 ; и 20.4 ± 0.2 , причём снятие PXRD Формы А проводят при температуре около 25 °С.

4. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) при 10.1 ± 0.2 и 15.8 ± 0.2 ; и три или более значений 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$), выбранных из: 7.8 ± 0.2 ; 8.7 ± 0.2 ; 12.0 ± 0.2 ; 12.4 ± 0.2 ; 13.0 ± 0.2 ; 15.8 ± 0.2 ; 18.9 ± 0.2 ; и 19.3 ± 0.2 , причём PXRD Формы А проводят при температуре около 25°C .

5. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) при 10.1 ± 0.2 и 15.8 ± 0.2 , измеренные при температуре около 25°C ; и (ii) эндотермой в интервале от 264°C до 269°C .

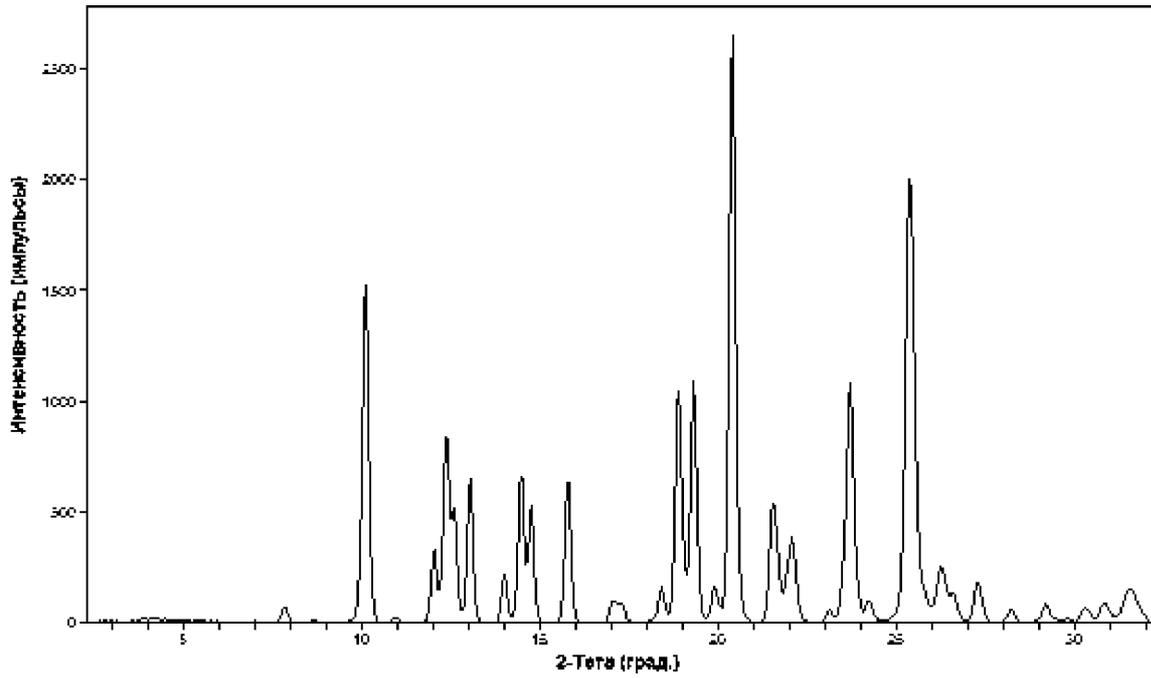
6. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) при 10.1 ± 0.2 и 15.8 ± 0.2 , измеренные при температуре около 25°C ; и (ii) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, какая показана на Фигуре 2.

7. Кристаллическая форма по п. 1, по существу состоящая из Формы А.

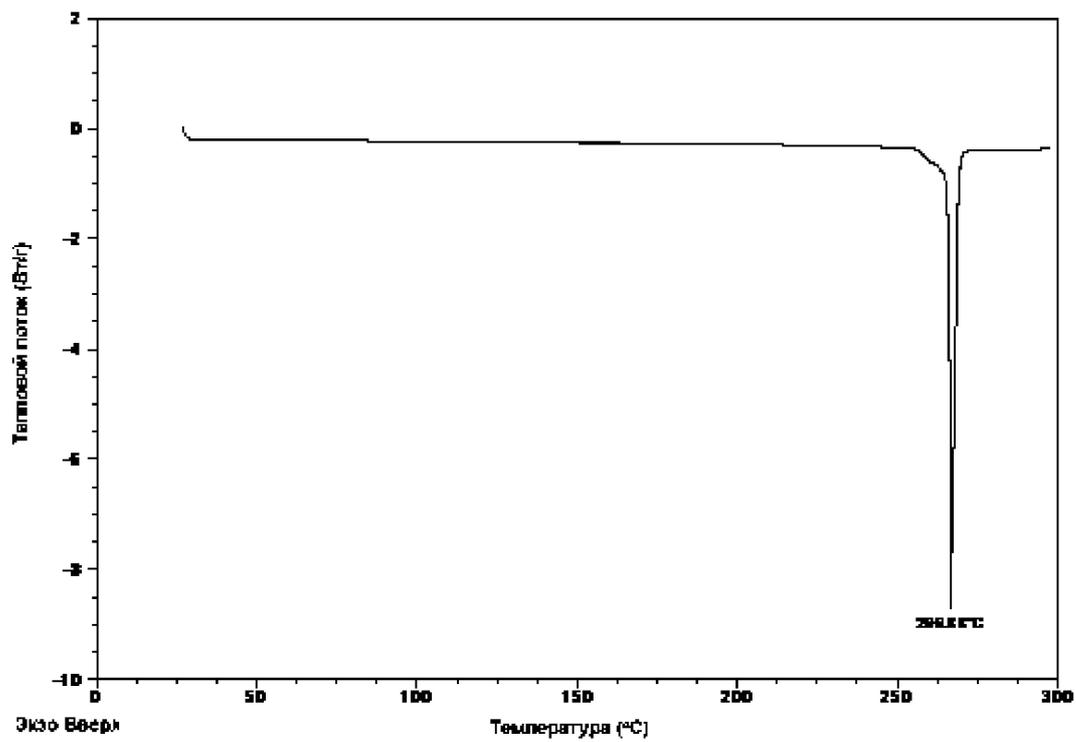
8. Кристаллическая форма по п. 1, в которой указанная Форма А находится по существу в чистом виде.

9. Композиция, содержащая 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- d_3)пиридазин-3-карбоксамид, в которой по меньшей мере 95 вес. % указанного 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- d_3)пиридазин-3-карбоксамид находится в виде кристаллической Формы А.

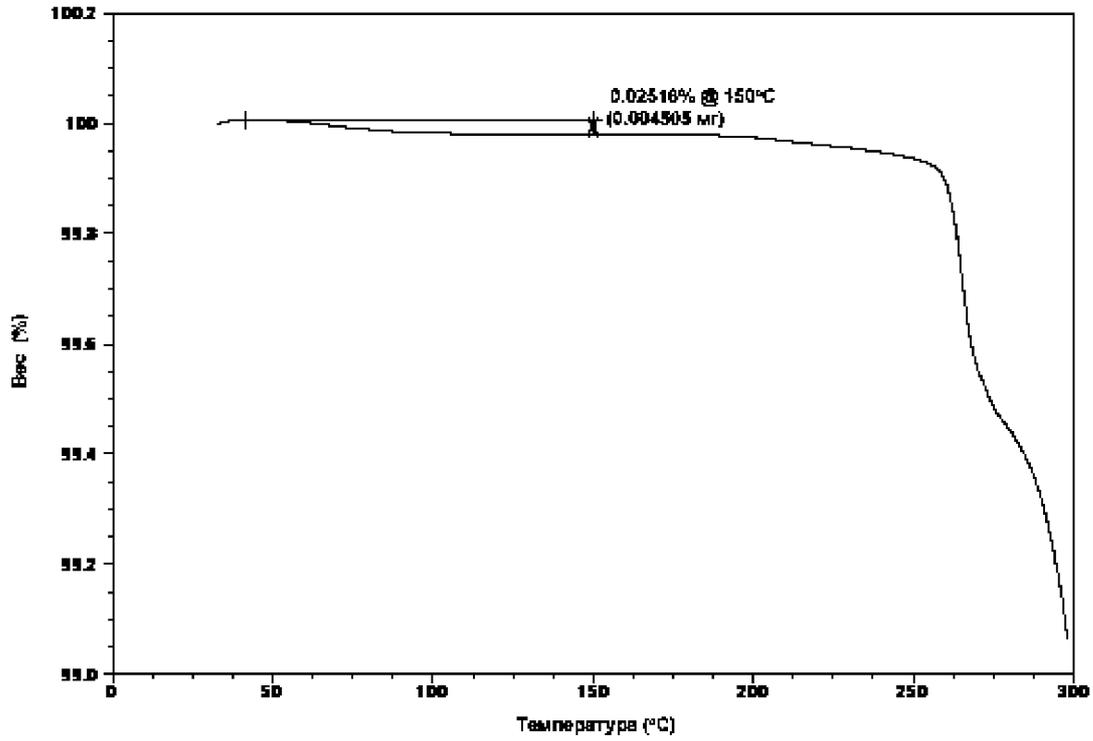
ФИГУРА 1



ФИГУРА 2



ФИГУРА 3



ФИГУРА 4

