

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091279 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.19

(22) Дата подачи заявки
2018.11.20

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФЫ И ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ПИРИМИДИНИЛАМИНО-ПИРАЗОЛОВОГО СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 62/589,276

(32) 2017.11.21

(33) US

(86) PCT/US2018/062102

(87) WO 2019/104086 2019.05.31

(71) Заявитель:

ДЕНАЛИ ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

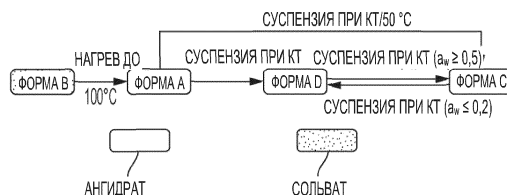
(72) Изобретатель:

Ремарчук Трэвис, Судхакар Анантха
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к кристаллическим полиморфным и аморфной формам 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламин)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила или его сольватов, таутомеров и фармацевтически приемлемых солей или к их сокристаллам и способам их получения.



202091279

A1

A1

202091279

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563244EA/085

ПОЛИМОРФЫ И ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ПИРИМИДИНИЛАМИНО- ПИРАЗОЛОВОГО СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/589,276, поданной 21 ноября 2017 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к полиморфным формам 2-метил-2-(3-метил-4-((4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила для применения в лечении периферических и нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона. Данное описание также относится к способам получения полиморфных форм.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Комбинированные генетические и биохимические данные указывают на определенную функцию киназ в патогенезе нейродегенеративных расстройств (Christensen, K.V. (2017) Progress in medicinal chemistry 56:37-80; Fuji, R.N. et al (2015) Science Translational Medicine 7(273):273ra15; Taymans, J.M. et al (2016) Current Neuropharmacology 14(3):214-225). Ингибиторы киназ исследуют для лечения болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, БАС и других заболеваний (Estrada, A.A. et al (2015) J. Med. Chem. 58(17): 6733-6746; Estrada, A.A. et al (2013) J. Med. Chem. 57:921-936; Chen, H. et al (2012) J. Med. Chem. 55:5536-5545; Estrada, A.A. et al (2015) J. Med. Chem. 58:6733-6746; Chan, B.K. et al (2013) ACS Med. Chem. Lett. 4:85-90; US 8354420; US 8569281; US8791130; US 8796296; US 8802674; US 8809331; US 8815882; US 9145402; US 9212173; US 9212186; и WO 2012/062783).

Различные кристаллические формы лекарственного вещества с различными свойствами в твердом состоянии могут проявлять различия в биологической доступности, сроке годности при хранении, физико-химических свойствах, включая температуры плавления, морфологию кристаллов, собственные скорости растворения, растворимость и стабильность, и поведение во время обработки. Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД) является мощным инструментом в идентификации различных кристаллических фаз по их уникальным дифракционным картинам. Другие методы, такие как спектрометрия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) твердого тела, спектрометрия комбинационного рассеяния (РАМАН), ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия), также являются пригодными.

Фармацевтическая промышленность часто сталкивается с феноменом нескольких полиморфов одного и того же кристаллического химического соединения. Полиморфизм часто характеризуется как способность лекарственного вещества, т.е. активного фармацевтического ингредиента (АФИ) существовать в виде двух или более

кристаллических фаз, имеющих различные взаиморасположения и/или конформации молекул в кристаллической решетке, дающих кристаллы с различными физико-химическими свойствами. Наличие возможности воспроизводимо изготавливать выбранную полиморфную форму является ключевым фактором, определяющим успешность лекарственного продукта.

Регулирующие органы во всем мире требуют разумных усилий для выявления полиморфов лекарственного вещества и проверки взаимопревращения полиморфов. Из-за часто непредсказуемого поведения полиморфов и их соответствующих различий в физико-химических свойствах, должна быть продемонстрирована воспроизводимость в производстве между партиями одного и того же продукта. Правильное понимание полиморфного ландшафта и природы полиморфов лекарственного средства будет способствовать воспроизводимости производства.

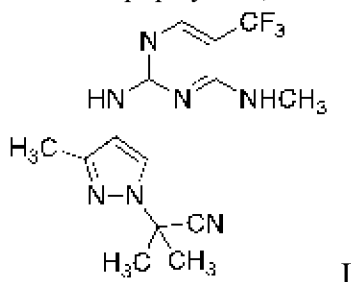
Определение кристаллической структуры на атомном уровне и межмолекулярных взаимодействий предоставляют важную информацию для установления абсолютной конфигурации (энантиомеры), идентификации фаз, контроля качества, и контроля процесса разработки и оптимизации. Рентгеноструктурный анализ получил широкое признание в качестве надежного инструмента для анализа кристаллической структуры фармацевтических твердых веществ и идентификации кристаллической формы.

Наличие монокристалла лекарственного вещества является предпочтительным из-за скорости и точности определения структуры. Тем не менее, не всегда возможно получить кристалл подходящего размера для сбора данных. Пригодным методом является порошковая рентгеновская дифракция на синхротроне. В таких ситуациях кристаллическая структура может быть решена на основе данных порошковой дифракции рентгеновских лучей, полученных путем измерений при условиях окружающей среды и/или при переменной температуре или влажности.

Существует необходимость в разработке новых полиморфных форм лекарственных веществ и способов их получения.

ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное описание относится к кристаллическим полиморфным или аморфным формам ингибитора киназ пиримидиниламино-пиразола, называемого в данном документе как соединение формулы I, и имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемым солям или сокристаллам.

Один аспект данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию полиморфной формы соединения формулы I.

Другой аспект данного изобретения представляет собой кристаллическое соединение, 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил, выбранный из:

полиморфной формы В, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 7,0, 7,3, 16,1, 16,3, 24,1, 25,1 и 26,6;

полиморфной формы С, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, и 27,8; и

полиморфной формы D, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 9,2, 14,0, 14,8, 19,7, и 20,0.

В одном аспекте предложена полиморфная форма А, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 7,7, 9,9, 12,7, 13,6, 14,1, 15,4, 15,9, 19,2, 20,5, 21,6, 22,4, 23,2 и 24,7.

В одном аспекте предложена полиморфная форма В, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 7,0, 7,3, 16,1, 16,3, 24,1, 25,1 и 26,6. В некоторых аспектах полиморфная форма В имеет картину рентгеновской порошковой дифракции, по существу, свободную от пиков при $12,9$ и $14,8 \pm 0,05$ градусов 2-тета. В некоторых аспектах полиморфная форма В представляет собой сольват циклогексанола. В некоторых аспектах дифференциальная сканирующая калориметрия ДСК полиморфной формы В показывает две эндотермы плавления с началом при около $87,9$ и $103,2$ °С.

В одном аспекте предложена полиморфная форма С, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 6,4, 8,1, 8,6, 8,8, 9,9, 10,2, 12,9, 13,8, 15,1, 15,4, 16,5, 19,8, 21,2, 22,1, 23,7, 25,7 и 27,8.

В одном аспекте предложена полиморфная форма С, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 6,4, 15,1, 21,2, 25,7 и 27,8. В некоторых аспектах полиморфная форма С дополнительно содержит пики при 22,1. В некоторых аспектах полиморфная форма С дополнительно содержит пики при 16,5 и $22,1 \pm 0,05$ градусов 2-тета. В некоторых аспектах полиморфная форма С имеет картину рентгеновской порошковой дифракции, по существу, свободную от пиков при $13,6$ и $14,8 \pm 0,05$ градусов 2-тета. В некоторых аспектах полиморфная форма С представляет собой ангидрат. В некоторых аспектах полиморфная форма С имеет эндотерму плавления согласно дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с началом при около $127,8$ °С.

В одном аспекте предложена полиморфная форма D, которая демонстрирует

картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 8,0, 8,7, 9,2, 9,8, 10,4, 12,9, 13,4, 14,0, 14,8, 16,4, 18,5, 19,7, 20,0, 20,8, 23,1, 23,3, 23,9, 25,5 и 25,7.

В одном аспекте предложена полиморфная форма D, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 9,2, 14,0, 14,8, 19,7 и 20,0. В некоторых аспектах полиморфная форма D имеет картину рентгеновской порошковой дифракции, по существу, свободную от пиков при $13,6 \pm 0,05$ градуса 2-тета. В некоторых аспектах полиморфная форма D представляет собой ангидрат. В некоторых аспектах полиморфная форма D имеет эндотерму плавления согласно дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с началом при около 129,1 °C.

В одном аспекте кристаллические соединения, предложенные в данном документе, демонстрируют увеличение массы менее чем на около 1%, когда подвергаются увеличению относительной влажности от около 0% до около 95% относительной влажности в течение около 180 минут.

В одном аспекте кристаллические соединения, предложенные в данном документе, являются стабильными при воздействии до около 40°C и около 75% относительной влажности в течение по крайней мере 6 месяцев.

Другой аспект данного изобретения представляет собой кристаллическое соединение, 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил, которое демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характерные пики, выраженные в $\pm 0,3$ градусах 2-тета при 6,4, 15,1, 21,2, 25,7 и 27,8.

В другом аспекте в данном изобретении предложено кристаллическое соединение, 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил, которое демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характерные пики, выраженные в $\pm 0,05$ градусах 2-тета при 6,4, 15,1, 21,2, 25,7 и 27,8.

Один аспект данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество кристаллической полиморфной или аморфной формы соединения формулы I или ее сольватов, таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей или сокристаллов, и фармацевтически приемлемый носитель, способствующее скольжению вещество, разбавитель или вспомогательное вещество.

Один аспект данного изобретения представляет собой способ получения кристаллической полиморфной или аморфной формы соединения формулы I или ее сольватов, таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей или сокристаллов.

В одном аспекте предложен способ получения кристаллической полиморфной модификации, включающий нагревание при 50°C или выше 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила в

метил *трет*-бутиловом эфире, циклопентил метиловом эфире, этилацетате, изопропилацетате или их комбинации, и неполярном растворителе, таком как гептан, а затем охлаждение смеси, в результате чего образуется кристаллическая полиморфная форма С, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 6,4, 15,1, 21,2, 25,7 и 27,8 градусов 2-тета. В некоторых аспектах в смесь вносят затравку.

В одном аспекте предложен способ получения кристаллической полиморфной модификации, включающий нагревание при 50°C или выше безводного раствора 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила в метил *трет*-бутиловом эфире, циклопентил метиловом эфире, этилацетате, изопропилацетате или их комбинации, и неполярном растворителе, таком как гептан, а затем охлаждение смеси, в результате чего образуется кристаллическая полиморфная форма D, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 9,2, 14,0, 14,8, 19,7 и 20,0 градусов 2-тета. В некоторых аспектах в смесь вносят затравку.

В одном аспекте кристаллическую полиморфную модификацию, представленную в данном документе, измельчают. В другом аспекте кристаллическую безводную полиморфную модификацию, представленную в данном документе, измельчают.

В одном аспекте предложено аморфное соединение, 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил.

В одном аспекте предложен способ получения аморфного соединения, 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила, включающий нагревание кристаллической формы данного соединения до растворения с последующим охлаждением с образованием аморфного соединения. В одном аспекте охлаждение представляет собой быстрое охлаждение, например, в бане с сухим льдом или жидким азотом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 показаны закономерности взаимных преобразований между полиморфными формами соединения формулы I, формами А, В, С и D в схематической диаграмме.

На Фиг. 2 показано наложение рентгенограмм ПРД полиморфных форм соединения формулы I, форм А, В, С, и D.

На Фиг. 3 показана рентгеновская структура монокристалла полиморфной формы А.

На Фиг. 4 показана рентгеновская структура монокристалла полиморфной формы С.

На Фиг. 5 показана рентгеновская структура монокристалла полиморфной формы D.

На Фиг. 6 показана рентгенограмма ПРД полиморфной формы А (безводной).

На Фиг. 7 показаны данные ТГА и ДСК полиморфной формы А (безводной).

На Фиг. 8 показана рентгенограмма ПРД полиморфной формы В (сольват циклогексанола).

На Фиг. 9 показаны данные ТГА и ДСК полиморфной формы В (сольват циклогексанола).

На Фиг. 10 показана рентгенограмма ПРД полиморфной формы С (безводной).

На Фиг. 11 показаны данные ТГА и ДСК полиморфной формы С (безводной).

На Фиг. 12 показана рентгенограмма ПРД полиморфной формы D (безводной).

На Фиг. 13 показаны данные ТГА и ДСК полиморфной формы D (безводной).

На Фиг. 14 показано изображение микроскопии в поляризованном свете (МПС) монокристаллов формы С.

На Фиг. 15 показано изображение МПС монокристаллов формы D.

На Фиг. 16 показаны изображения микроскопии в поляризованном свете аморфной формы Е.

На Фиг. 17 показана дифрактограмма ПРД аморфной формы Е.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если не указано иное, технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же

значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение,

и являются непротиворечивыми.

Слова «включают», «включающий», «содержат», «содержащий» и «содержит», как используются в данном описании и формуле изобретения, предназначены для определения присутствия заявленных признаков, целых чисел, компонентов или стадий, но они не исключают наличия или добавления одного или более других признаков, целых чисел, компонентов, стадий или их групп.

Как используется в данном документе, термин «около» или «приблизительно», при использовании в отношении положений пиков порошковой рентгеновской дифракции, относится к присущей изменчивости пиков в зависимости от, например, калибровки используемого оборудования, используемого способа получения полиморфной модификации, возраста кристаллизованного материала и т.п., в зависимости от используемой аппаратуры. В данном случае мера изменчивости инструмента составляла около плюс/минус $\pm 0,3$ градуса 2-тета(θ). Специалисту в данной области техники, имеющему преимущество данного описания, будет понятно использование термина «около» или «приблизительно» в данном контексте, если не указано иное (например, $\pm 0,05$ градуса 2-тета). Термин «около» или «приблизительно» в отношении других определенных параметров, например содержания воды, $C_{\max}$, $T_{\max}$, AUC, собственных скоростей растворения, температуры и времени, указывает на присущую изменчивость, например, измерения параметра или достижения параметра. Специалисту в данной области техники, использующему преимущество данного описания, будет понятна

изменчивость параметра, подразумеваемая при использовании слова около или приблизительно.

«Полиморфная модификация» или «полиморф», как используется в данном документе, относится к возникновению различных кристаллических форм соединения, отличающихся в упаковке или конформации/конфигурации, но с тем же химическим составом. Кристаллические формы имеют различные взаиморасположения и/или конформации молекул в кристаллической решетке. Сольваты представляют собой кристаллические формы, содержащие либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Если включенным растворителем является вода, то сольват, как правило, известен как гидрат. Гидраты/сольваты могут существовать в виде полиморфных модификаций соединений с одинаковым содержанием растворителя, но различной упаковкой кристаллической решетки или конформацией. Таким образом, одно соединение может обеспечить возникновение различных полиморфных форм, причем каждая форма имеет различные и четко выраженные физические свойства, такие как профили растворимости, температуры плавления, гигроскопичность, форму частиц, морфологию, плотность, сыпучесть, уплотняемость и/или пики рентгеновской дифракции. Растворимость каждой полиморфной модификации может изменяться, поэтому выявление существования фармацевтических полиморфов имеет важное значение для обеспечения фармацевтических препаратов с предсказуемыми профилями растворимости. Желательно выполнять определение характеристик и исследование всех форм твердого состояния лекарственного средства, в том числе всех полиморфных форм, а также определение стабильности, растворения и свойства текучести каждой полиморфной формы. Полиморфные формы соединения могут быть дифференцированы в лаборатории с помощью рентгеновской дифрактометрии, а также другими методами, такими как, инфракрасная или Рамановская спектроскопия, или спектроскопия ЯМР твердого тела. Для общего обзора полиморфных модификаций и фармацевтических применений полиморфов см. G. M. Wall, *Pharm Manuf.* 3:33 (1986); J. K. Haleblan and W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 58:911 (1969); "Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Second Edition (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)", Harry G. Brittain, Ed. (2011) CRC Press (2009); и J. K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1269 (1975), все из которых включены в данное описание посредством ссылки.

Акроним «ПРД» означает порошковую рентгеновскую дифракцию, аналитический метод, который измеряет дифракцию рентгеновских лучей в присутствии твердого компонента с получением рентгеновской дифракционной картины. Рентгеновская дифракционная картина может быть получена с помощью излучения $\text{CuK}\alpha 1$. Вещества, являющиеся кристаллическими и имеющие регулярные повторяющиеся массивы атомов, генерируют характерную порошковую дифракционную картину. Вещества с аналогичными элементарными ячейками дадут рентгеновские дифракционные картины, подобные по положению пиков, измеренном при 2θ (тета). Сольваты, которые обладают этим свойством, называются изоструктурными или изоморфными сольватами.

Интенсивность отражений изменяется в зависимости от плотности электронов, вызывающей дифракцию, а также образца, подготовки образца и параметров прибора. Анализ данных ПРД основан на общем виде измеренной порошковой дифракционной картине(-ах) по отношению к известному отклику системы дифракции рентгеновских лучей, используемой для сбора данных. Для дифракционных пиков, которые могут присутствовать в порошковой дифракционной картине, их положения, форма, ширина и распределения относительной интенсивности могут быть использованы для определения характеристики типа порядка твердого состояния в образце порошка. Положение, форма и интенсивность любого широкого диффузного рассеяния (ореолов) выше приборного фона можно использовать, чтобы характеризовать уровень и тип разупорядоченности твердого состояния. Сочетание интерпретации порядка и разупорядоченности твердого состояния, присутствующих в образце порошка обеспечивает качественную меру макроструктуры образца.

Термин «сокристалл» относится к кристаллическому молекулярному комплексу, состоящему из двух или более различных молекулярных соединений, как правило, в стехиометрическом соотношении, которые не являются ни сольватами, ни простыми солями. Сокристалл состоит из комплекса, связанного водородными связями с «фармацевтически приемлемым» коформером (Aitipamula, S. et al (2012) *Cryst. Growth Des.* 12(5):2147-2152). Коформеры включают, но не ограничиваясь ими, ацетилсалициловую кислоту, транс-аконитовую кислоты, адипиновую кислоту, L-аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, лимонную кислоту, фруктозу, фумаровую кислоту, галловую кислоту, глюкозу, глутаровую кислоту, гиппуровую кислоту, 4-гидроксibenзойную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, маннит, никотинамид, никотиновую кислоту, фенилаланин, рибофлавин, салициловую кислоту, янтарную кислоту и ванилиновую кислоту.

Фраза «фармацевтически приемлемая соль», как используется в данном документе, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения по данному изобретению. Типичные примеры солей включают, но не ограничиваются ими, сульфатную, цитратную, ацетатную, оксалатную, хлоридную, бромидную, йодидную, нитратную, бисульфатную, фосфатную, кислую фосфатную, изоникотинатную, лактатную, салицилатную, кислую цитратную, тартратную, олеатную, таннатную, пантотенатную, битартратную, аскорбатную, сукцинатную, малеатную, гентизинатную, фумаратную, глюконатную, глюкуронатную, сахаратную, формиатную, бензоатную, глутаматную, метансульфонатную «мезилатную», этансульфонатную, бензолсульфонатную, *n*-толуолсульфонатную и памоатную (т. е. 1,1'-метилеи-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатную)) соли. Другие соли включают соли кислот, такие как коформеры, описанные выше. Фармацевтически приемлемая соль может содержать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая

соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. В случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, может присутствовать несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

Желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым пригодным способом, доступным в данной области техники. Например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как *m*-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или тому подобное. Кислоты, которые обычно считаются пригодными для образования фармацевтически применимых или приемлемых солей из основных фармацевтических соединений обсуждаются, например, в Stahl PH, Wermuth CG, editors. Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, 2nd Revision (International Union of Pure and Applied Chemistry). 2012, New York: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1 19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton PA; и в The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на своем сайте). Их описания включены в данный документ посредством ссылки.

Фраза «фармацевтически приемлемый» означает, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в композиции, и/или с млекопитающим, подвергаемым лечению.

«Сольват» относится к ассоциации или комплексу одной или более молекул растворителя и соединения по данному изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают, но не ограничиваясь ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, циклогексанол, ДМСО, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Другие растворители, которые могут образовывать сольваты включают в себя группы класса 2 и 3 из “Q3C - Tables and List Guidance for Industry.” (June 2017) US Dept. HHS, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) и Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Группа класса 2 растворителей, которые могут образовывать сольваты, представляет собой: ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, кумол, 1,2-дихлорэтилен, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N, N-

диметилацетамид, N, N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, метилизобутилкетон, N-метилпирролидон, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетрагидрофуран (ТГФ), тетралин, толуол, трихлорэтилен и ксилол. Группа класса 3 растворителей, которые также могут образовывать сольваты, представляет собой: уксусную кислоту, гептан, ацетон, изобутилацетат, анизол, изопропилацетат, 1-бутанол, метилацетат, 2-бутанол, 3-метил-1-бутанол, бутилацетат, метилэтилкетон, *трет*-бутилметилловый эфир, 2-метил-1-пропанол, диметилсульфоксид, пентан, этанол, 1-пентанол, этилацетат, 1-пропанол, этиловый эфир, 2-пропанол, этилформиат, пропилацетат, муравьиную кислоту и триэтиламин.

Термин «гидрат» относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Термин «хиральный» относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения при наложении зеркального отображения, в то время как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые совпадают при наложении зеркального отображения.

Термин «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые имеют одинаковое химическое строение, но различаются в отношении расположения атомов или групп в пространстве.

«Диастереомер» относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности, молекулы которого не являются зеркальным отображением друг друга. Диастереомеры имеют разные физические свойства, например температуры плавления, температуры кипения, спектральные свойства и реакционные способности. Смеси диастереомеров могут разделяться в условиях аналитических методик высокого разрешения, таких как электрофорез и хроматография.

«Энантиомеры» относятся к двум стереоизомерам соединения, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга.

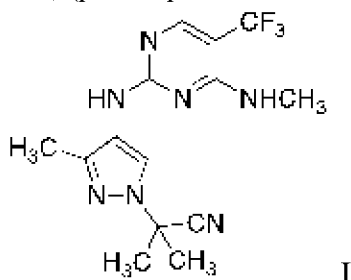
Используемые в данном документе стереохимические определения и условные обозначения, как правило, соответствуют S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Соединения по данному изобретению могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существуют в разных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по данному изобретению, включая, но не ограничиваясь ими, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. они способны вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения префиксы D и L или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального(-ых) центра(-ов).

Префиксы d и l или (+) и (-) применяются для обозначения направления вращения плоскополяризованного света соединением, при этом (-) или l означает, что соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим. Для заданной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за исключением того, что они являются зеркальными отображениями друг друга. Конкретный стереоизомер также может называться энантиомером, а смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров в соотношении 50:50 называется рацемической смесью или рацематом, которые могут возникать в тех случаях, когда в химической реакции или процессе не было стереоселективности или стереоспецифичности. Термины «рацемическая смесь» и «рацемат» относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных видов, лишенной оптической активности.

Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые взаимопревращаемы посредством низкоэнергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимопревращения посредством миграции протона, такие как изомеризация кето-енола и имин-енамина. Валентные таутомеры включают взаимопревращения путем реорганизации некоторых связывающих электронов.

СОЕДИНЕНИЕ ФОРМУЛЫ I

Данное изобретение включает полиморфы и аморфные формы соединения формулы I, (регистрационный номер CAS 1374828-69-9), имеющего структуру:



и называемого как: 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил (WO 2012/062783; US 8815882; US 2012/0157427, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки). Как используется в данном документе, соединение формулы I включает таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли или сокристаллы. Соединение формулы I представляет собой АФИ (активный фармацевтический ингредиент) в композициях для применения при лечении нейродегенеративных и других расстройств, с рКа при протонировании рассчитанной при 6,7 и 2,1.

КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ И СКРИНИНГ СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ I

Эксперименты первичного скрининга полиморфных модификаций были проведены с использованием различных методов кристаллизации или фазовых переходов твердого состояния, включающих: добавление антирастворителя, обратное добавление к антирастворителю, медленное испарение, медленное охлаждение, суспендирование при комнатной температуре (КТ), суспендирование при 50 °C, диффузию в системе твердое

тело - газ, диффузию в системе пар-жидкость и полимер-индуцированную кристаллизацию. Всеми данными методами был идентифицирован тип кристалла формы А. Были собраны изображения микроскопии в поляризованном свете (МПС) формы А, полученной различными методами скрининга полиморфов (пример 5). Частицы, полученные путем добавления антирастворителя, имели небольшой размер диаметром от около 20 до 50 микрон (мкм), в то время как медленное испарение, медленное охлаждение (кроме ТГФ/изооктана), диффузия в системе пар-жидкость и полимер-индуцированная кристаллизация приводили к частицам с большим размером. Добавление изооктана в раствор соединения формулы I в дихлорметане (ДХМ), приводило к частицам с наиболее однородным размером. Неочищенное соединение Формулы I кристаллизировали из смеси ТГФ/*n*-гептана и затем тонко измельчали. Процедура кристаллизации была разработана с целью контроля размера частиц.

В общей сложности получены четыре кристаллических формы (формы А, В, С и D) и аморфная форма Е соединения формулы I, в том числе 3 ангидрата (форма А, С и D) и один сольват (форма В). Эксперименты по конкуренции в суспензии показали, что форма D была термодинамически более стабильной при активности воды $a_w \leq 0,2$ при КТ, в то время как форма С была более стабильной при активности воды $a_w \geq 0,5$ при КТ. Оценка растворимости за 24 часа показала, что растворимость формы А, С и D в H₂O при КТ была 0,18, 0,14 и 0,11 мг/мл, соответственно. Результаты ДСП (динамическая сорбция паров) показали, что формы А и D были негигроскопичными, что было определено по менее 0,1% обратимого впитывания воды при ДСП, а форма С была слегка гигроскопичной. Некоторые данные определения характеристик и наблюдений кристаллических форм приведены в таблице 1.

Таблица 1 Краткое описание характеристик для кристаллических форм соединения формулы I

Крист аллическая форма	отер и масс ы в ТГА (%)	Э ндотер ма при ДСК (°С, начало)	Идент ичность формы	Раст воримость за 24 часа в H ₂ O при КТ (мг/мл)	Гигроск опичность	Э нтальпи я Δ Н (Дж/г)
Форм а А	,6	1 22,8	Безвод ная	0,18	Негигро скопичная	9 1,2
Форм а В	3,9	8 7,9, 103,2	Сольв ат циклогексано ла	НД	НД	6 5,3
Форм а С	,8	1 27,8	Безвод ная	0,14	Слегка гигроскопична я	9 4,37
Форм а D	,5	1 29,1	Безвод ная	0,11	Негигроскопич ная	90,28

Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) форм А и С

показал, что форма С имела более высокую температуру плавления и более высокую теплоту плавления (таблица 1), что указывает на то, что эти две формы являются монотропными и форма С является более стабильной. Эксперименты по конкуренции в суспензии с соотношением 1:1 формы А и С в различных растворителях всегда приводили к форме С, что подтверждает, что форма С была более стабильной, чем форма А. В соответствии с этим, форма С была получена даже тогда, когда в загрузку кристаллизации вносили затравку формы А.

ПОЛИМОРФЫ СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ I

Были оценены физические характеристики, а также закономерности взаимных преобразований, чтобы оценить идентичность пригодной кристаллической формы соединения формулы I для дальнейшей разработки. К настоящему времени было получено в общей сложности четыре кристаллических формы А, В, С и D. Также была получена аморфная форма Е. Все кристаллические формы были охарактеризованы порошковой рентгеновской дифракцией (ПРД) по методикам примера 6, и термогравиметрическим анализом (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) методиками примера 7. Исследование с идентификацией форм подтвердило, что формы А, С и D представляли собой ангидраты, а форма В представляла собой сольват циклогексанола. Краткое описание характеристик для всех кристаллических форм представлено в таблице 1. Зависимость термодинамической стабильности между тремя ангидратами (форма А, С и D) была исследована с помощью экспериментов по конкуренции в суспензии. Подробная закономерность взаимных преобразований изображена на схематической диаграмме (показана на Фиг. 1). Закономерность взаимных преобразований между формой С и D была связана с эффектом растворителя H₂O. Форма D была термодинамически более стабильной при $a_w \leq 0,2$ при комнатной температуре (КТ, 25 ± 2 °C), в то время как форма С была более стабильной при активности воды $a_w \geq 0,5$ при КТ. Для форм А, С и D были дополнительно оценены растворимость за 24 часа в H₂O и гигроскопичность. Растворимость за 24 часа формы А, С и D в H₂O при КТ была измерена как 0,18, 0,14 и 0,11 мг/мл, соответственно. Никаких изменений форм не наблюдалось после оценки растворимости за 24 часа. Данные динамической сорбции паров (ДСП) показали, что формы А и D были негигроскопичными, а форма С была слегка гигроскопичной. На основе результатов характеристики и оценки обе формы С и D показали превосходные физико-химические свойства, в том числе высокую степень кристалличности, низкую потерю массы ТГА и одну крутую эндотерму ДСК. Однако, принимая во внимание эффект растворителя H₂O, связанный с закономерностью взаимных преобразований между формой С и D, может быть полезным контролировать содержание воды в технологических растворителях и относительную влажность окружающей среды во время производства и хранения ($a_w \geq 0,5$ для формы С, $a_w \leq 0,2$ для формы D).

В общей сложности получены четыре кристаллических формы А, В, С и D соединения формулы I и аморфная форма Е. На Фиг. 2 показано наложение рентгенограмм ПРД кристаллических форм соединения формулы I.

ВЗАИМНОЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ

Эксперименты по конкуренции в суспензии были проведены для изучения закономерности взаимных преобразований между тремя ангидратами (форма А, С и D). Так как соединение формулы I показало низкую растворимость (< 2 мг/мл) в H_2O и неполярных растворителях (например, *n*-гептане, циклогексане) и хорошую растворимость (> 40 мг/мл) в других растворителях, для большинства экспериментов по конкуренции в суспензии были использованы смешанные системы растворителей. Конкуренцию в суспензии сначала проводили между формой А и С при КТ и $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Форму С получали после суспендирования в течение 40 часов при КТ или 2 часов при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Дальнейшее суспендирование в течение дополнительных трех недель приводило к форме D как новому ангидрату, кроме случаев, когда происходило воздействие H_2O . Таким образом, конкуренцию в суспензии дополнительно проводили между формами С и D в различных системах растворителей. Был обнаружен эффект H_2O , связанный с закономерностью взаимных преобразований между формами С и D, причем форма D образуется в безводных условиях.

Для понимания взаимосвязи термодинамической стабильности между формой А и формой С эксперименты по конкуренции в суспензии проводили при КТ и $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в различных системах растворителей, в том числе ацетон/*n*-гептан, метил *трет*-бутиловый эфир (МТБЭ)/гептан и вода. Форму А использовали для насыщения соответствующего растворителя перед фильтрованием с получением почти насыщенного раствора. Равное количество образцов формы А и С взвешивали и затем смешивали с приготовленным почти насыщенным раствором с образованием новой суспензии, которую перемешивали магнитной мешалкой (~ 1000 оборотов в минуту) при КТ и $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Измеряли картину ПРД оставшихся твердых веществ после суспендирования. Форму С получали после суспендирования при КТ в течение 40 часов или суспендирования при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов, что указывает на то, что форма С термодинамически более стабильна, чем форма А в диапазоне от КТ до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Дальнейшее суспендирование в течение 3 недель привело к образованию формы D, за исключением суспендирования в H_2O при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Форму D получали посредством суспендирования формы А в МТБЭ/*n*-гептане (1:4, об/об) при КТ в течение 1 суток с добавлением образца формы D в виде затравок.

Для дальнейшего понимания взаимосвязи термодинамической стабильности между формой С и формой D эксперименты по конкуренции в суспензии проводили при КТ и $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в различных системах растворителей, в том числе метил *трет*-бутиловый эфир/гептан, вода, циклогексан и этанол/изооктан. Равное количество образцов формы С и D взвешивали и затем смешивали с почти насыщенным раствором формы А в соответствующем растворителе с образованием суспензии, которую перемешивали магнитной мешалкой (~ 1000 оборотов в минуту) при различных температурах. Получали картины ПРД оставшихся твердых веществ после суспендирования. Форму С получали после суспендирования в H_2O при КТ/ $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и в EtOH/изооктане (1:19) при КТ, в то время как форму D получали в других системах растворителей. На основе этих результатов

постулировали закономерность взаимных преобразований между формами С и D, связанную с эффектом растворителя H_2O или $EtOH$. Для того, чтобы исследовать влияние H_2O в технологических растворителях на закономерность взаимных преобразований между формами С и D, проводили конкуренцию в суспензии формы С и формы D в $EtOAc/n$ -гептан (1:4, об/об) в присутствии и отсутствии насыщения H_2O . Форму С получали в $EtOAc/n$ -гептане (1:4, об/об), насыщенном H_2O , в то время как форму D получали в системе растворителей без предварительной обработки. Отслеживали и контролировали содержание воды в технологических растворителях при изготовлении образцов формы С или D. Конкуренцию в суспензии формы С и формы D проводили в системе ацетон/ H_2O с различными активностями воды ($a_w \sim 0,2, 0,5, 0,8$) при КТ. Форму D получали при $a_w \sim 0,2$ при КТ, в то время как форму С получали при $a_w \sim 0,5, 0,8$ при КТ. Отслеживали и контролировали активность воды (или относительную влажность) при изготовлении и хранении образцов формы С или D.

Растворимость за 24 часа форм А, С, и D измеряли в воде при КТ. Образцы формы А, формы С и формы D суспендировали в H_2O с концентрацией дозы 10 мг/мл. После осаждения суспензий при КТ в течение 24 часов (1000 оборотов в минуту), надосадочные жидкости отделяли для измерения растворимости методом ВЭЖХ, и остаточные твердые вещества были охарактеризованы методом ПРД. Растворимость формы А, С, и D в H_2O измерили как равные 0,18, 0,14 и 0,11 мг/мл, соответственно. Никаких изменений формы не наблюдалось для форм А, С или D после оценки растворимости за 24 часа при КТ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Кристаллические структуры форм А, С и D определяли методом рентгеновской дифракции монокристаллов (рентгеноструктурный анализ, РСА) по методикам примера 4. Монокристалл формы А надлежащего качества для РСА был получен посредством диффузии в системе пар-жидкость из системы растворителей *n*-бутилацетат/циклогексан (*n*-бутилацетат был растворителем, в то время как циклогексан был антирастворителем) при КТ. Кристаллографические данные и информация об уточнении структуры перечислены в примере 4. Определение характеристик монокристалла методом РСА показало, что кристалл принимал пространственную группу $P2_1/n$ с $a=5,325(2) \text{ \AA}$, $b=13,005(5) \text{ \AA}$, $c=24,778(9) \text{ \AA}$; $\alpha=90^\circ$, $\beta=94,408(11)^\circ$, $\gamma=90^\circ$.

Асимметричная единица монокристалла полиморфной формы А изображена на Фиг. 3. Асимметричная единица состоит только из одной молекулы формулы I, что указывает на то, что форму А является ангидратом.

Водородные связи в монокристаллической структуре формы А показывают, что трехмерная (3-D) упаковка молекул формулы I поддерживается межмолекулярными Н-связями ($N3-H3 \cdots N7$, $N-4 \cdots N1$), а также дополнительно силами Ван-дер-Ваальса. Рассчитанная картина ПРД согласуется с экспериментальной картиной ПРД формы А (Фиг. 6).

Рентгеновские монокристаллические структуры формы С (Фиг. 4) и формы D (Фиг. 5) указывают на взаимодействия в кристаллах данных форм, и плотность (таблица 2).

Таблица 2. Плотность кристаллов форм А, С, D

Кристаллическая форма	Плотность (рассчитано по данным РСА монокристалла, г/см ³)
Форма А	1,318
Форма С	1,367
Форма D	1,390

ДИНАМИЧЕСКАЯ СОРБЦИЯ ПАРОВ (ДСП)

Для того, чтобы исследовать стабильность твердой формы в виде функции от влажности, измеряли участки изотерм динамической сорбции паров (ДСП) формы А, формы С и формы D при 25°C от 0 до 95% относительной влажности (ОВ) в соответствии с методиками примера 8. На основании результатов ДСП, форма А (поглощение воды 0,04% при 80% ОВ при 25 °C) и форма D (поглощение воды 0,05% при 80% ОВ при 25 °C) были не гигроскопичными, а форма С (поглощение воды 0,6% при 80% ОВ при 25 °C) была слегка гигроскопичной. После оценки ДСП не наблюдалось никаких изменений форм.

АНАЛИЗ ПОРОШКОВОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ

Анализ картин порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) проводили с коммерчески доступным аналитическим программным обеспечением по методикам примера 6. ПРД пригодна для идентификации различных кристаллических фаз, полиморфов, гидратов или сольватов по их уникальными дифракционным картинам. По оси абсцисс (горизонтальная ось) нанесены значения 2-тета (Θ) - ряд углов между падающим и дифрагированными пучками. По оси ординат (вертикальная ось) регистрируется интенсивность рассеянного рентгеновского излучения, зарегистрированного детектором. Данный набор пиков выступает в качестве уникального отличительного признака кристаллографической элементарной ячейки в кристаллическом веществе. Кристаллографическая элементарная ячейка является наименьшим 3D-фрагментом атомного масштаба, который периодически повторяется в трех измерениях на протяжении всего кристалла. Все кристаллические вещества различаются по их кристаллографическим элементарным ячейкам (и, следовательно, по положению пиков). Путем сравнения измеренных положений пиков с теми, которые находятся в базе данных, кристаллическое вещество может однозначно быть идентифицировано. Для чистых веществ, положения всех пиков, как правило, зависят от трех параметров: а, b, c и трех углов: альфа, бета, гамма (α , β , γ), определяющих элементарный параллелепипед, охватывающий собой кристаллографическую элементарную ячейку.

ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ I

Форму А характеризовали методами ПРД, ТГА и ДСК. Рентгенограмма ПРД показана на Фиг. 6 и указывает на то, что форма А является кристаллической. Отчет о поиске пиков ПРД для формы А формулы I приведен таблице 3. Данные ТГА и ДСК приведены на Фиг. 7. Наблюдали потерю массы на 0,6% до 120°C на кривой ТГА. Результат ДСК показал крутую эндотерму при 122,8 °C (температура начала). На основании низкой потери массы ТГА и единственной крутой эндотермы ДСК,

постулируется, что форма А является ангидратом.

Таблица 3. Отчет о поиске пиков ПРД для формы А формулы I

Полож. [°2 тета]	Высота [имп.]	Межатомное расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
7,7	2149	11,5	61,1
9,9	2255	9,0	64,1
12,7	1545	7,0	43,9
13,6	3517	6,5	100,0
14,1	3373	6,3	95,9
15,4	1442	5,8	41,0
15,9	2332	5,6	66,3
19,2	658	4,6	18,7
20,5	726	4,3	20,6
21,6	1076	4,1	30,6
22,4	1515	4,0	43,1
23,2	855	3,8	24,3
24,7	808	3,6	23,0

Форму В характеризовали методами ПРД, ТГА и ДСК и получали посредством суспендирования формы А в изобутилацетате/циклогексаноле (1:9, об/об) при КТ в течение 1 недели. Рентгенограмма ПРД показана на Фиг. 8. Отчет о поиске пиков ПРД для формы В формулы I приведен таблице 4. Данные ТГА и ДСК приведены на Фиг. 9. Наблюдали потерю массы на 13,9% до 120°C на кривой ТГА и две эндотермы при 87,9°C и 103,2 °C (температура начала) на кривой ДСК. ЯМР-спектр (1H) показал, что молярное соотношение циклогексанола/АФИ, составляло 0,5:1 (12,9% мас). В сочетании с нагревом и результатами 1H ЯМР, постулируется, что форма В является сольватом циклогексанола.

Таблица 4. Отчет о поиске пиков ПРД для формы В формулы I

Полож. [°2 тета]	Высота [имп.]	Межатомное расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
7,0	532	12,7	25,8
7,3	444	12,2	21,5
16,1	948	5,5	46,0
16,3	551	5,4	26,7
24,1	1469	3,7	71,2
25,1	2063	3,6	100,0
26,6	489	3,4	23,7

Форму С характеризовали методами ПРД, ТГА и ДСК. Дифрактограмма ПРД показана на Фиг. 10. Отчет о поиске пиков ПРД для формы С формулы I приведен таблице 5. Данные ТГА и ДСК приведены на Фиг. 11. Наблюдали потерю массы на 0,8% до 120°C на кривой ТГА и крутую эндотерму при 127,8 °C (температура начала) на кривой ДСК. На основании низкой потери массы ТГА и единственной крутой эндотермы ДСК, постулируется, что форма С является ангидратом.

Таблица 5. Отчет о поиске пиков ПРД для формы С формулы I

Полож. [°2 тета]	Высота [имп.]	Межатомное расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
6,4	107	13,8	2,9
8,1	173	10,9	4,7
8,6	2175	10,2	59,2
8,8	738	10,1	20,1
9,9	401	9,0	10,9
10,2	333	8,7	9,1
12,9	2135	6,9	58,1
13,8	581	6,4	15,8
15,1	1496	5,9	40,7
16,5	1952	5,4	53,1
19,8	3675	4,5	100,0
21,2	793	4,2	21,6
22,1	1958	4,0	53,3
23,7	790	3,6	21,5
25,7	1065	3,5	29,0
27,8	570	3,2	15,5

Затравки формы D получены посредством суспендирования формы A в МТБЭ/н-гептане (1:4, об/об) при КТ в течение 1 суток с добавлением образца формы D, полученного из эксперимента конкуренции в суспензии. Дифрактограмма ПРД показана на Фиг. 12. Отчет о поиске пиков ПРД для формы D формулы I приведен таблице 6. Данные ТГА и ДСК приведены на Фиг. 13. Наблюдали потерю массы на 0,2% до 120°C на кривой ТГА и крутую эндотерму при 129,1 °C (температура начала) на кривой ДСК. На основании низкой потери массы ТГА и единственной крутой эндотермы ДСК, постулируется, что форма D является ангидратом.

Таблица 6. Отчет о поиске пиков ПРД для формы D формулы I

Полож. [°2 тета]	Высота [имп.]	Межатомное расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
8,0	389	11,0	3,3
8,7	3614	10,2	30,3
9,2	603	9,6	5,1
9,8	1814	9,0	15,2
10,4	981	8,5	8,2
12,9	1805	6,9	15,1
13,4	2561	6,6	21,5
14,0	2422	6,3	20,3
14,8	11925	6,0	100,0
15,6	1044	5,7	8,8
16,4	1240	5,4	10,4
18,5	1595	4,8	13,4
19,7	3884	4,5	32,6
20,0	3839	4,4	32,2
20,8	2235	4,3	18,7
21,0	1286	4,2	10,8
23,1	1285	3,9	10,8
23,3	964	3,8	8,1
23,9	1354	3,7	11,4

25,5	1040	3,5	8,7
25,7	1104	3,5	9,3

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СОСТАВЫ

Полиморфная форма формулы I может быть составлена в соответствии со стандартной фармацевтической практикой и в соответствии с методиками примера 9 для применения в терапевтическом лечении (включая профилактическое лечение) у млекопитающих, включая человека. Данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемым носителем, способствующим скольжению веществом, разбавителем или вспомогательным веществом.

Подходящие носители, разбавители, способствующие скольжению вещества и вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие вещества, как углеводы, воски, растворимые в воде и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, воду и тому подобные.

Указанные составы могут быть получены с использованием обычных методик растворения и смешивания. Соединение по данному изобретению, как правило, составляют в виде фармацевтических лекарственных форм, чтобы обеспечить легко контролируемую дозировку лекарственного средства и дать возможность соблюдения пациентом предписанного режима.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована в различных формах в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для продажи включает контейнер, имеющий размещенный в нем фармацевтический препарат в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и тому подобное. Контейнер может также включать в себя устройство защиты от неумелого обращения для предотвращения неосторожного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, контейнер имеет нанесенную на него этикетку, описывающую содержимое контейнера. Данная этикетка может также содержать соответствующие предупреждения.

Фармацевтические композиции полиморфной формы соединения формулы I могут быть получены для различных путей и типов введения с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, вспомогательными веществами, способствующими скольжению веществами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences (1995) 18th edition, Mack Publ. Co., Easton, PA), в форме лиофилизированного препарата, размолотого порошка или водного раствора. Состав может быть получен при перемешивании при температуре окружающей среды, при соответствующем pH и при желаемой степени чистоты, с физиологически приемлемыми носителями, т.е. носителями, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и

концентрациях. рН состава зависит в основном от конкретного применения и концентрации соединения, но может находиться в диапазоне от около 3 до около 8.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция является стерильной. В частности, составы, предназначенные для введения *in vivo*, должны быть стерильными. Данная стерилизация легко достижима проведением фильтрации через мембраны для стерильной фильтрации.

Фармацевтический состав как правило может храниться в виде твердой композиции, таблетки, пилюли, капсулы, лиофилизированного состава или в виде водного раствора.

Фармацевтические составы по данному изобретению дозируют и вводят некоторым образом, т.е. количества, концентрации, режимы, курсы лечения, несущие среды и путь введения соответствуют надлежащей медицинской практике. Факторы, подлежащие рассмотрению в этом контексте, включают конкретное расстройство, которое лечат, клиническое состояние отдельного пациента, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

Приемлемые разбавители, носители, вспомогательные вещества и стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов при используемых дозировках и концентрациях и включают в себя буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония, хлорид бензетония; фенол, бутиловый, этиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; пирокатехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); низкомолекулярные (менее чем около 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатообразующие агенты, такие как ЭДТА; сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, включая Tween 80, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ), включая ПЭГ400. Активные фармацевтические ингредиенты также могут быть заключены в микрокапсулах, изготовленных, например, методами коацервации или полимеризации на границе фаз, например микрокапсулах из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулах из поли(метилметакрилата) соответственно, в коллоидных системах доставки лекарств (например, липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие методы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences 18th edition, (1995) Mack Publ. Co., Easton, PA. Другие примеры лекарственных составов можно найти в Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage

Forms, Marcel Decker, Vol 3, 2nd Ed., New York, NY.

Таблетки могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, способствующих скольжению веществ, разбавителей или вспомогательных веществ, выбранных из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, натрия крахмалгликолята и стеарата магния.

Фармацевтически приемлемые вещества, способствующие скольжению, могут быть выбраны из диоксида кремния, порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, стеаратов металлов, алюмосиликата натрия, бензоата натрия, карбоната кальция, силиката кальция, кукурузного крахмала, карбоната магния, талька, не содержащего асбест, stearowet C, крахмала, крахмала 1500, лаурилсульфата магния, оксида магния и их комбинации.

Фармацевтические составы включают составы, пригодные для путей введения, описанных в данном документе. Составы можно удобно предоставлять в стандартной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. Методики и препараты, в целом, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences 18th Ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA. Такие способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более дополнительных ингредиентов. Данные составы могут получать путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного инъекционного препарата, например в виде стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Данная суспензия может быть составлена в соответствии со способами, известными в данной области, с использованием пригодных диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты ранее. Стерильный препарат для инъекций может находиться в виде раствора или суспензии в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле, или он может быть приготовлен из лиофилизированного порошка. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла можно использовать в качестве растворителя или суспендирующей среды, включая синтетические моно- или диглицериды. В дополнение к этому при приготовлении инъекционных растворов могут быть использованы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного, по крайней мере частично, богатой лейциновыми повторами киназой 2 (LRRK2). В частности, данное описание относится к способам предупреждения или лечения расстройства, связанного с LRRK2 у млекопитающего, включающего стадию введения указанному млекопитающему терапевтически

эффективного количества соединения, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное по меньшей мере частично, LRRK2 представляет собой нейродегенеративное заболевание, например расстройство центральной нервной системы (ЦНС), такое как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), деменция (в том числе болезнь диффузных телец Леви и сосудистая деменция), боковой амиотрофический склероз (БАС), старческая дисфункция памяти, умеренное когнитивное нарушение (например, в том числе при переходе от умеренного когнитивного нарушения к болезни Альцгеймера), заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, лизосомальные расстройства (например, тип С болезни Ниманна-Пика, болезнь Гоше) кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, унаследованная лобно-височная деменция и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17 (FTDP-17), симптомы отмены/рецидив, связанные с наркоманией, L-дофа индуцированная дискинезия, болезнь Хантингтона (БХ) и ВИЧ-ассоциированная деменция (ВАД). В других вариантах осуществления указанное расстройство представляет собой ишемическую болезнь органов, включающих, но не ограничиваясь ими, головной мозг, сердце, почки и печень.

В некоторых других вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное, по меньшей мере частично, LRRK2 представляет собой рак. В некоторых конкретных вариантах осуществления указанный рак представляет собой рак щитовидной железы, почек (в том числе папиллярный рак почек), молочной железы, легких, крови и предстательной железы (например, солидную опухоль), лейкозы (включая острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)) или лимфомы. В некоторых вариантах осуществления указанный рак представляет собой рак почки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак крови, папиллярный рак, рак легкого, острый миелогенный лейкоз или множественную миелому.

В других вариантах осуществления описанные в данном документе соединения применяют в способах лечения воспалительных заболеваний. В некоторых вариантах осуществления указанное расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона или язвенный колит (как правило, оба известны как воспалительное заболевание кишечника). В других вариантах осуществления указанное воспалительное заболевание представляет собой проказу, боковой амиотрофический склероз, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит. В некоторых вариантах осуществления указанное воспалительное заболевание представляет собой проказу, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, боковой амиотрофический склероз, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит.

В других вариантах осуществления описанные в данном документе соединения используют в способах лечения рассеянного склероза, системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, истинной эритроцитарной аплазии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), синдрома Эванса, васкулита, буллезных кожных заболеваний, сахарного диабета 1 типа, синдрома Шегрена, болезни

Девика и воспалительных миопатий.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1 ВЫДЕЛЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ I, 2-МЕТИЛ-2-(3-МЕТИЛ-4-(4-(МЕТИЛАМИНО)-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПИРИМИДИН-2-ИЛАМИНО)-1Н-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОПАННИТРИЛА, РЕГ. НОМЕР CAS № 1374828-69-9.

Соединение формулы I, полученное в соответствии с примером 394 из US 8815882, и соединением 12 из Estrada, A.A. et al (2013) J. Med. Chem. 57:921-936, каждый из которых конкретно включен посредством ссылки, растворяли в метил *трет*-бутиловом эфире (МТБЭ, 10 объемов, 200 мл) с получением коричневого раствора. Данный раствор фильтровали через диск активированного угля 3M Zeta Plus (R55SP, диаметром 5 см) при 3 мл/мин. Фильтр промывали МТБЭ (5 объемов, 100 мл). Прозрачный неокрашенный раствор (300 мл) упаривали до 8 объемов (160 мл) и загружали в реактор на 500 мл. Добавляли н-гептан (8 объемов, 160 мл) при 20 °С. Раствор изначально оставался прозрачным, но затем начиналась кристаллизация через 2 минуты. Температуру постепенно повышали (скорость 2 °С/мин). Полное растворение достигалось только при 69 °С. Далее добавляли гептан (4 объема, 80 мл) при 70 °С; визуально наблюдали прозрачный раствор при 70 °С. Температуру устанавливали на 65 °С (1,0 °С/мин); при 65 °С к прозрачному раствору добавляли затравочные кристаллы соединения формулы I (200 мг, та же загрузка), и они не растворялись. Затем температуру понижали до 20 °С в течение 8 часов. Раствор перемешивали при 20°С в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали два раза маточными растворами. Вещество сушили под вакуумом при 40 °С в течение 2 часов с получением 15,91 г кристаллического соединения формулы I (выход 79,6%). Маточные растворы упаривали досуха с получением дополнительно 3,47 г (извлечение 17,4%).

Пример 2 Выращивание монокристаллов полиморфной формы С

Глыбообразные монокристаллы полиморфной формы С формулы I были получены из системы смеси растворителей н-бутилацетат/циклогексан (н-бутилацетат был растворителем, в то время как циклогексан был антирастворителем) *посредством* диффузии в системе пар-жидкость при КТ. Детали эксперимента следующие.

Около 30 мг образца формы А формулы I взвешивали в 3 мл стеклянном флаконе с добавлением 65 мкл растворителя н-бутилацетата для растворения всего твердого образца. Также в 3 мл флакон добавляли небольшое количество кристаллического образца формы С в виде затравок кристаллов. Затем данный флакон помещали в стеклянный флакон емкостью 20 мл с 4 мл антирастворителя циклогексана в нем для диффузии в системе пар - жидкость при температуре окружающей среды. Через 11 дней получены глыбообразные кристаллы, как показано на Фиг. 14.

Пример 3 Выращивание монокристаллов полиморфной формы D

Глыбообразные монокристаллы полиморфной формы D формулы I были получены из системы смеси растворителей ацетон/н-гептан (1:10, об/об) с помощью медленного

испарения при КТ. Детали эксперимента следующие.

Около 30 мг образца формы А формулы I взвешивали в 4 мл флаконе для культур (44,6 мм × 14,65 мм) с добавлением 0,2 мл *n*-бутил ацетата и 2,0 мл *n*-гептана для растворения всего твердого образца. Также в 4 мл флакон добавляли небольшое количество кристаллического образца формы D в виде затравок кристаллов. Затем флакон помещали в вытяжном шкафу для медленного испарения при температуре окружающей среды. Через 15 дней получены глыбообразные кристаллы, как показано на Фиг. 15.

Пример 4 Определение монокристаллической структуры

Бесцветные глыбообразные монокристаллы отбирали из монокристаллического образца формы С или монокристаллического образца формы D и помещали в Paratone-N (криопротектор на основе масла). Кристаллы помещали на майларовую петлю в случайной ориентации и погружали в ток азота при 150 К. Предварительное изучение и сбор данных были выполнены на дифрактометре Agilent SuperNova® (Cu/K $_{\alpha}$ λ =1,54178 Å) и данные анализировали с помощью пакета программного обеспечения CrysAlisPro® (Agilent, Версия: 1.171.38.41).

Детали сбора данных монокристалла формы С следующие: параметры ячейки и матрица ориентации для сбора данных были извлечены и уточнены с помощью программного обеспечения CrysAlisPro® с использованием установленных углов из 6568 отражений в диапазоне $4,0790^{\circ} < \theta < 70,0660^{\circ}$. Данные были собраны до максимального угла дифракции (θ) $70,266^{\circ}$ при 150,2(2) К. Набор данных был завершен на 99,9% и имел среднее значение I/σ 19,4 и D min (Cu) равное 0,82 Å.

Детали сокращения данных монокристалла формы С следующие: кадры интегрировали с помощью программного обеспечения CrysAlisPro®, версия: 1.171.38.41. Всего зарегистрировали 12836 отражений, среди которых 6205 были уникальными. К данным были применены поправки Лоренца и поляризации. Проводили эмпирическую коррекцию поглощения с использованием сферических гармоник, реализованную в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Коэффициент поглощения μ данного материала составляет $0,964 \text{ мм}^{-1}$ на данной длине волны ($\lambda = 1,54178 \text{ Å}$) и минимальные и максимальные пропускания составляют 0,80956 и 1,00000. Интенсивности эквивалентных отражений усредняли. Коэффициент согласования для усреднения на основе интенсивности составлял 2,08%.

Структура формы С была решена в пространственной группе C2/c прямыми методами с использованием программы решения структуры ShelXS™ (Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64:112-122) и уточнена с помощью пакета для оптимизации ShelXS™, версия 2014/7, с использованием полной матрицы наименьших квадратов на F^2 , содержащегося в OLEX2 (Dolomanov, O.V., et al, (2009) J. Appl. Cryst. 42:339-341). Все неводородные атомы были оптимизированы анизотропно. Положения атомов водорода, связанных с атомами углерода, были рассчитаны геометрически и уточнены с использованием модели «наездника», но атомы водорода, связанные с атомами азота, уточняли свободно в соответствии с картами Фурье.

Детали сбора данных монокристалла формы D являются следующими: параметры ячейки и матрица ориентации для сбора данных были извлечены и уточнены с помощью программного обеспечения CrysAlisPro® с использованием установленных углов из 30349 отражений в диапазоне $4,0180^\circ < \theta < 70,5190^\circ$. Данные были собраны до максимального угла дифракции (θ) $70,562^\circ$ при 150 К. Набор данных был завершен на 89,9% и имел среднее значение I/σ 29,3 и $D \min (\text{Cu})$ 0,82 Å.

Детали сокращения данных монокристалла формы D следующие: кадры интегрировали с помощью программного обеспечения CrysAlisPro®, версия: 1.171.38.41. Всего зарегистрировали 47670 отражений, среди которых 11179 были уникальными. К данным были применены поправки Лоренца и поляризации. Проводили эмпирическую коррекцию поглощения с использованием сферических гармоник, реализованную в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Коэффициент поглощения μ данного материала составляет $0,980 \text{ мм}^{-1}$ на данной длине волны ($\lambda_{\text{Cu}} = 1,54178 \text{ Å}$) и минимальные и максимальные пропускания составляют 0,83622 и 1,00000. Интенсивности эквивалентных отражений усредняли. Коэффициент согласования для усреднения на основе интенсивности составлял 2,69%.

Структура формы D была решена в пространственной группе Pca_2 прямыми методами с использованием программы решения структуры ShelXT[™] и уточнена с помощью пакета для оптимизации ShelXS[™], версия 2014/7, с использованием полной матрицы наименьших квадратов на F^2 , содержащегося в OLEX2. Все неводородные атомы были оптимизированы анизотропно. Положения атомов водорода были рассчитаны геометрически и уточнены с использованием модели «наездника».

Таблица 7. Параметры прибора рентгеновской дифракции монокристаллов (PCA)

Прибор	Agilent SuperNova
Источник рентгеновского излучения	SuperNova Microfocus X-ray Source (Cu/ K_α : 1,54184 Å) 50 кВ, 0,8 мА
Детектор	Детектор Eos CCD (Разрешение детектора: 16,0450 пикселей мм^{-1})
Угломер	Угломер Four-circle Кappa
Устройства для поддержания низких температур	Oxford Cryosystems
Программное обеспечение	CrysAlisPro (версия: 1.171.38.41)

Полиморфные формы соединения формулы I были решены с помощью программы решения структуры ShelXT (Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8) (метод внутреннего фазирования) и оптимизированы с использованием пакета оптимизации SHELXL-2015 (Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8)) (полная матрица наименьших квадратов на F^2) содержащегося в OLEX2 (Dolomanov, O. V. et al, "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program". J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341). Рассчитанную картину ПРД получали из Mercury (Macrae, C. F., et al, Appl. Cryst. (2006) 39:453-457) и представления кристаллической структуры были сгенерированы с помощью Diamond. Данные рентгеновской дифракции монокристаллов были собраны при 296 К на

дифрактометре Bruker D8 VENTURE (излучение Mo/K α , $\lambda = 0,71073$ Å). В таблице 8 показаны кристаллографические данные и оптимизация структуры форм A, C и D.

Таблица 8. Кристаллографические данные и оптимизация структуры монокристаллов полиморфных форм A, C и D формулы I.

Параметры	Форма A	Форма C	Форма D
Эмпирическая формула	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₇	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₇	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₇
Молекулярная масса	339,34	339,34	339,34
Температура	296 K	150,2(2) K	150 K
Длина волны	Mo/K α ($\lambda=0,71073$ Å)	Cu/K α ($\lambda=1,54178$ Å)	Cu/K α ($\lambda=1,54178$ Å)
Сингония, пространственная группа	Моноклинная, P2 ₁ /n	Моноклинная, C2/c	Орторомбическая, Pca2 ₁
Размеры элементарной ячейки	a=5,325(2) Å b=13,005(5) Å c=24,778(9) Å $\alpha=90^\circ$ $\beta=94,408(11)^\circ$ $\gamma=90^\circ$	a=13,7032(3) Å b=17,5697(4) Å c=27,4196(6) Å $\alpha=90^\circ$ $\beta=91,982(2)^\circ$ $\gamma=90^\circ$	a=17,63410(10) Å b=14,03430(10) Å c=26,2102(2) Å $\alpha=90^\circ$ $\beta=90^\circ$ $\gamma=90^\circ$
Объем	1710,7(11) Å ³	6597,6(3) Å ³	6486,56(8) Å ³
Z, Рассчитанная плотность	4, 1,318 г/см ³	16, 1,367 г/см ³	16, 1,390 г/см ³
Коэффициент поглощения	0,108 мм ⁻¹	0,964 мм ⁻¹	0,980 мм ⁻¹
F(000)	704,0	2816,0	2816,0
Размер кристалла	0,6 × 0,5 × 0,2 мм ³	0,4 × 0,4 × 0,3 мм ³	0,6 × 0,5 × 0,2 мм ³
2 Тета-диапазон для сбора данных	от 4,548° до 57,89°	от 6,45° до 140,532°	от 6,744° до 141,124°
Предельные индексы	-6 ≤ h ≤ 6 -16 ≤ k ≤ 16 -32 ≤ l ≤ 33	-13 ≤ h ≤ 16 -21 ≤ k ≤ 15 -31 ≤ l ≤ 33	-21 ≤ h ≤ 21 -16 ≤ k ≤ 14 -23 ≤ l ≤ 31
Собранные отражения/Независимые отражения	28803/3825 [R(int) = 0,0509]	12836/6205 [R _{int} =0,0208, R _{sigma} =0,0267]	47670/11179 [R _{int} =0,0269, R _{sigma} =0,0214]
Завершенность	84,57%	98,24%	89,80%
Метод оптимизации	Полная матрица наименьших квадратов F ²	Полная матрица наименьших квадратов F ²	Полная матрица наименьших квадратов F ²
Данные/ограничения/параметры	3825/0/221	6205/0/441	11179/1/881
Адекватность модели на F ²	1,081	1,038	1,031
Окончательные R индексы [I > 2 sigma(I)]	R ₁ =0,0993, wR ₂ =0,2464	R ₁ =0,0461, wR ₂ =0,1241	R ₁ =0,0320, wR ₂ =0,0857
Окончательные R индексы [все данные]		R ₁ =0,0518, wR ₂ =0,1281	R ₁ =0,0339, wR ₂ =0,0872
Самая большая разница пика и впадины	0,74/-0,78 е.Å ⁻³	0,85/-0,37 е.Å ⁻³	0,19/-0,21 е.Å ⁻³

Монокристаллы формы C и формы D получали и анализировали с помощью рентгеновской дифракции монокристаллов (PCA). Структуры монокристаллов формы C и

формы D были определены успешно.

Определение характеристик монокристалла методом РСА подтвердило, что форма С кристаллизуется в моноклинной сингонии и пространственной группе $C2/c$ с параметрами элементарной ячейки $\{a=13,7032(3) \text{ \AA}, b=17,5697(4) \text{ \AA}, c=27,4196(6) \text{ \AA}; \alpha=90^\circ, \beta=91,982(2)^\circ, \gamma=90^\circ\}$. Объем ячейки V был рассчитан как $6597,6(3) \text{ \AA}^3$. Асимметричная единица состоит из двух молекул, что указывает на то, что форма С представляет собой ангидрат. Рассчитанная плотность формы С составляет $1,367 \text{ г/см}^3$. Элементарная ячейка монокристалла состоит из шестнадцати молекул.

Определение характеристик монокристалла методом РСА подтвердило, что форма D кристаллизуется в орторомбической сингонии и пространственной группе $Pca2_1$ с параметрами элементарной ячейки $\{a=17,63410(10) \text{ \AA}, b=14,03430(10) \text{ \AA}, c=26,2102(2) \text{ \AA}; \alpha=90^\circ, \beta=90^\circ, \gamma=90^\circ\}$. Объем ячейки V был рассчитан как $6486,56(8) \text{ \AA}^3$. Асимметричная единица состоит из четырех молекул, что указывает на то, что форма D представляет собой ангидрат. Рассчитанная плотность формы D составляет $1,390 \text{ г/см}^3$. Элементарная ячейка монокристалла состоит из шестнадцати молекул.

Пример 5 Микроскопия в поляризованном свете (МПС)

Изображения МПС получены с помощью прямого микроскопа Axio Lab.A1 с камерой ProgRes® CT3 при КТ.

Пример 6 Порошковая рентгеновская дифрактометрия (ПРД) в условиях окружающей среды

Рентгенограммы ПРД считывали с использованием рентгеновского порошкового дифрактометра PANalytical Empyrean с параметрами ПРД по таблице 9.

Таблица 9 Параметры инструмента ПРД

Параметры	Empyrean	X' Pert3
Длина волны рентгеновских лучей	Cu, $k\alpha$; $K\alpha 1 (\text{\AA}): 1,540598$ $K\alpha 2 (\text{\AA}): 1,544426$ соотношение интенсивности $K\alpha 2/K\alpha 1: 0,50$	Cu, $k\alpha$; $K\alpha 1 (\text{\AA}): 1,540598$ $K\alpha 2 (\text{\AA}): 1,544426$ соотношение интенсивности $K\alpha 2/K\alpha 1: 0,50$
Настройки рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Автоматическая	Автоматическая
Режим сканирования	Непрерывный	Непрерывный
Диапазон сканирования ($^\circ 2\theta$)	$3^\circ \sim 40^\circ$	$3^\circ \sim 40^\circ$
Размер шага ($^\circ 2\theta$)	0,0167	0,0263
Время сканирования шага (с)	18	50
Время испытания (с)	5 мин 30 с	5 мин 04 с

Пример 7 Испытание ТГА и ДСК

Данные ТГА собирали с использованием ТГА модели TA Q500/Q5000 от TA

Instruments. ДСК проводили с использованием TA Q200/Q2000 от TA Instruments. Подробные используемые параметры перечислены в таблице 10.

Таблица 10. Параметры ТГА и ДСК

Параметры	ТГА	ДСК
Способ	Линейное изменение	Линейное изменение
Кювета для образцов	Платиновая, открытая	Алюминиевая, гофрированная
Температура	КТ - желаемая температура	25 °С - желаемая температура
Скорость нагрева	10 °С/мин	10 °С/мин
Газ для продувки	N ₂	N ₂

Пример 8 Испытание ДСП

ДСП была измерена с помощью SMS (Surface Measurement Systems) DVS Intrinsic. Относительная влажность при 25°C была откалибрована с помощью точек распыливания LiCl, Mg(NO₃)₂ и KCl. Параметры испытания ДСП перечислены в таблице 11.

Таблица 11. Параметры ДСП

Параметры	ДСП
Температура	25 С
Масса образца	10-20 мг
Газ и скорость потока	N ₂ , 200 мл/мин
dm/dt	0,002%/мин
Мин. продолжительность устойчивости Dm/dt	10 минут
Макс. время установления равновесия	180 минут
Диапазон ОВ	от 0% ОВ до 95% ОВ
Размер шага ОВ	10% ОВ от 0-90% ОВ, затем 5% ОВ от 90-95% ОВ

Пример 9 Составление лекарственной формы кристаллического соединения формулы I

После кристаллизации полиморфные формы соединения формулы I могут быть составлены в виде лекарственной формы путем сухого гранулирования с использованием валкового уплотнителя, а затем с помощью операции таблетирования. Дополнительные ингредиенты в таблетках могут включать микрокристаллическую целлюлозу (Avicel® PH, FMC BioPolymer), лактозу (FastFlo®, Foremost Farms USA), натрий крахмалгликолят (EXPLORAB®, JRS Pharma) или стеарат магния (Nuqual®, Macron Fine Chemicals).

Пример 10 Аморфная форма E

Образец 0,5 г твердого 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила нагревали до тех пор пока не наблюдалась жидкость, а затем добавляли в пробирку, охлажденную до -45 °С, что приводило к образованию «стеклообразного» твердого вещества. Двойное лучепреломление не наблюдалось в микроскопии в поляризованном свете (МПС) (Фиг. 16). Анализ с помощью ПРД не показал пиков перегиба, а показал характерное «гало», указывающее на аморфное твердое вещество (Фиг. 17). Термический анализ методом ДСК показал экзотермическое событие кристаллизации с началом при 77,8 °С с последующим

широким эндотермическим плавлением, указывающим на плавление кристаллов с началом при 122,8 °C.

Хотя приведенное изобретение было описано в некоторых деталях путем иллюстрации и примера в целях ясности понимания, описания и примеры не должны быть истолкованы как ограничивающие объем данного изобретения. Соответственно, все подходящие модификации и эквиваленты могут рассматриваться как попадающие в рамки данного изобретения, как определено формулой изобретения, которая следует далее. Описания всех патентов и научной литературы, цитируемые в настоящем документе, явным образом включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическое соединение, 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил, выбранное из:

 полиморфной формы В, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 7,0, 7,3, 16,1, 16,3, 24,1, 25,1 и 26,6;

 полиморфной формы С, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, и 27,8; и

 полиморфной формы D, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 9,2, 14,0, 14,8, 19,7, и 20,0.

2. Кристаллическое соединение по п. 1, выбранное из:

 полиморфной формы С, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 6,4, 8,1, 8,6, 8,8, 9,9, 10,2, 12,9, 13,8, 15,1, 15,4, 16,5, 19,8, 21,2, 22,1, 23,7, 25,7 и 27,8; и

 полиморфной формы D, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 8,0, 8,7, 9,2, 9,8, 10,4, 12,9, 13,4, 14,0, 14,8, 16,4, 18,5, 19,7, 20,0, 20,8, 23,1, 23,3, 23,9, 25,5 и 25,7.

3. Кристаллическое соединение по п. 1, причем соединение находится в по существу чистой форме.

4. Кристаллическое соединение по п. 1, для которого рентгенограмму порошковой дифракции получали с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1.\text{П}$

5. Кристаллическое соединение по п. 1, причем соединение представляет собой полиморфную форму В, имеющую картину рентгеновской порошковой дифракции, по существу, свободную от пиков при приблизительно 12,9 и $14,8 \pm 0,05$ градусов 2-тета.

6. Кристаллическое соединение по п. 1, у которого полиморфная форма В представляет собой сольват циклогексанола.

7. Кристаллическое соединение по п. 1, для которого дифференциальная сканирующая калориметрия ДСК показывает две эндотермы плавления с началом при около 87,9 и 103,2 °С.

8. Кристаллическое соединение по п. 1, причем соединение представляет собой полиморфную форму С, имеющую картину рентгеновской порошковой дифракции, по существу, свободную от пиков при 13,6 и $14,8 \pm 0,05$ градусов 2-тета.

9. Кристаллическое соединение по п. 1, причем соединение представляет собой полиморфную форму С, дополнительно содержащую пики при 16,5 и $22,1 \pm 0,05$ градусов 2-тета.

10. Кристаллическое соединение по п. 1, у которого полиморфная форма С

представляет собой ангидрат.

11. Кристаллическое соединение по п. 1, которая характеризуется картиной рентгеновской порошковой дифракции, изображенной на Фиг. 10.

12. Кристаллическое соединение по п. 1, для которой дифференциальная сканирующая калориметрия ДСК показывает эндотерму плавления с началом при около 127,8 °С.

13. Кристаллическое соединение по п. 1, причем соединение представляет собой полиморфную форму D, имеющую картину рентгеновской порошковой дифракции, по существу, свободную от пиков при $13,6 \pm 0,05$ градуса 2-тета.

14. Кристаллическое соединение по п. 1, у которого полиморфная форма D представляет собой ангидрат.

15. Кристаллическое соединение по п. 1, которое характеризуется картиной рентгеновской порошковой дифракции, изображенной на Фиг. 12.

16. Кристаллическое соединение по п. 1, для которого дифференциальная сканирующая калориметрия ДСК показывает эндотерму плавления с началом при около 129,1 °С.

17. Кристаллическое соединение по п. 1, демонстрирующее увеличение массы менее чем на около 1%, когда оно подвергается увеличению относительной влажности от около 0% до около 95% относительной влажности в течение около 180 минут.

18. Кристаллическое соединение по п. 1, которое является стабильным при воздействии до около 40°C и около 75% относительной влажности в течение по меньшей мере 6 месяцев.

19. Кристаллическое соединение, 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил, которое демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характерные пики, выраженные в $\pm 0,3$ градусах 2-тета при приблизительно 6,4, 15,1, 21,2, 25,7 и 27,8.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической полиморфной формы по любому из пп. 1-19 и фармацевтически приемлемый носитель, способствующее скольжению вещество, разбавитель или вспомогательное вещество.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20 в форме таблетки.

22. Фармацевтическая композиция по п. 20, для которой терапевтически эффективное количество составляет от 1 до 200 мг.

23. Фармацевтическая композиция по п. 20, в которой кристаллическая полиморфная форма является размолотой.

24. Способ получения кристаллической полиморфной модификации, включающий нагревание при 50 °С или выше 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила в метил *трет*-бутиловом эфире, циклопентилметиловом эфире, этилацетате, изопропилацетате или их комбинациях, и неполярном растворителе, таком как гептан, а затем охлаждение смеси, в

результате чего образуется кристаллическая полиморфная форма С, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 6,4, 15,1, 21,2, 25,7 и 27,8 градусах 2-тета.

25. Способ по п. 24, в котором в смесь вносят затравку.

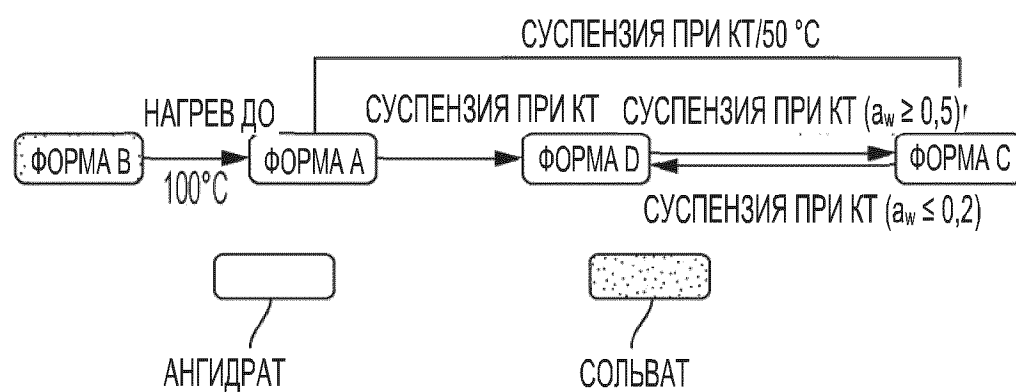
26. Способ получения кристаллической полиморфной модификации, включающий нагревание при 50 °С или выше безводного раствора 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила в метил *трет*-бутиловом эфире, циклопентилметиловом эфире, этилацетате, изопропилацетате или их комбинациях, и неполярном растворителе, таком как гептан, а затем охлаждение смеси, в результате чего образуется кристаллическая полиморфная форма D, которая демонстрирует картину рентгеновской порошковой дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2-тета при приблизительно 9,2, 14,0, 14,8, 19,7 и 20,0 градусах 2-тета.

27. Способ по п. 26, в котором в смесь вносят затравку.

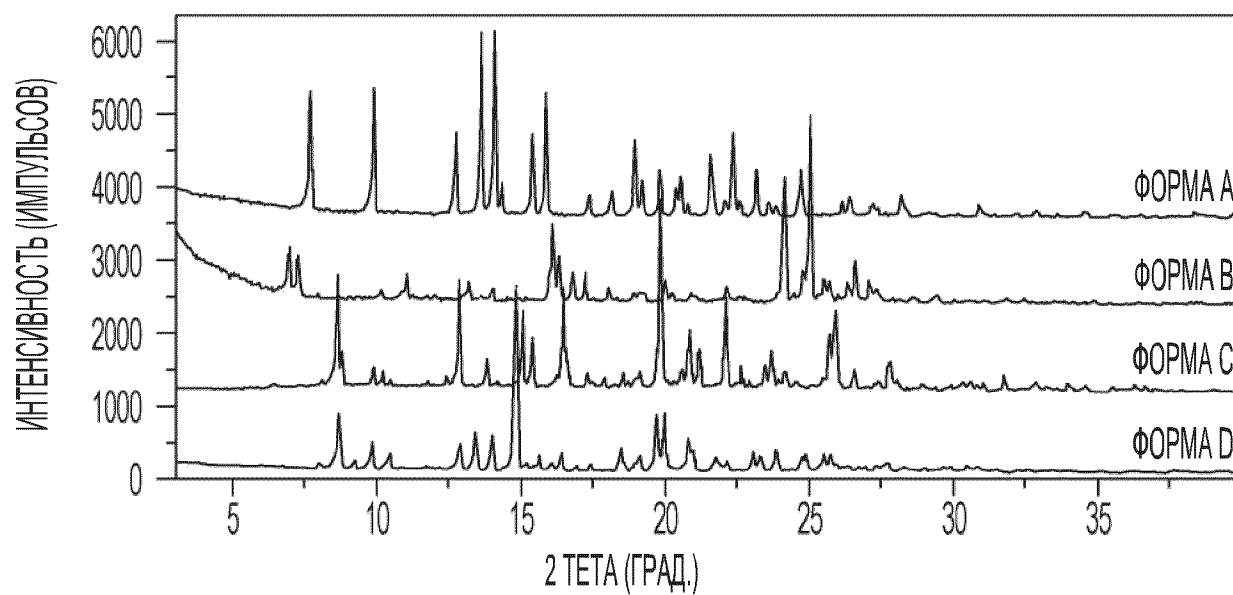
28. Аморфное соединение, 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил.

29. Способ получения аморфного соединения, 2-метил-2-(3-метил-4-(4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила по п. 28, включающий нагревание кристаллической формы данного соединения до растворения с последующим охлаждением с образованием аморфного соединения.

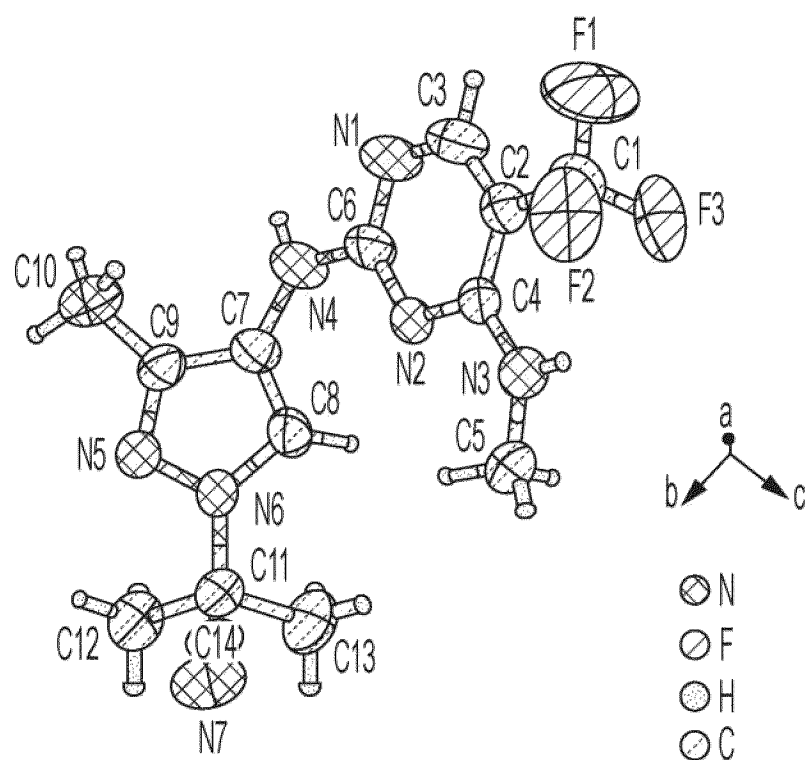
По доверенности



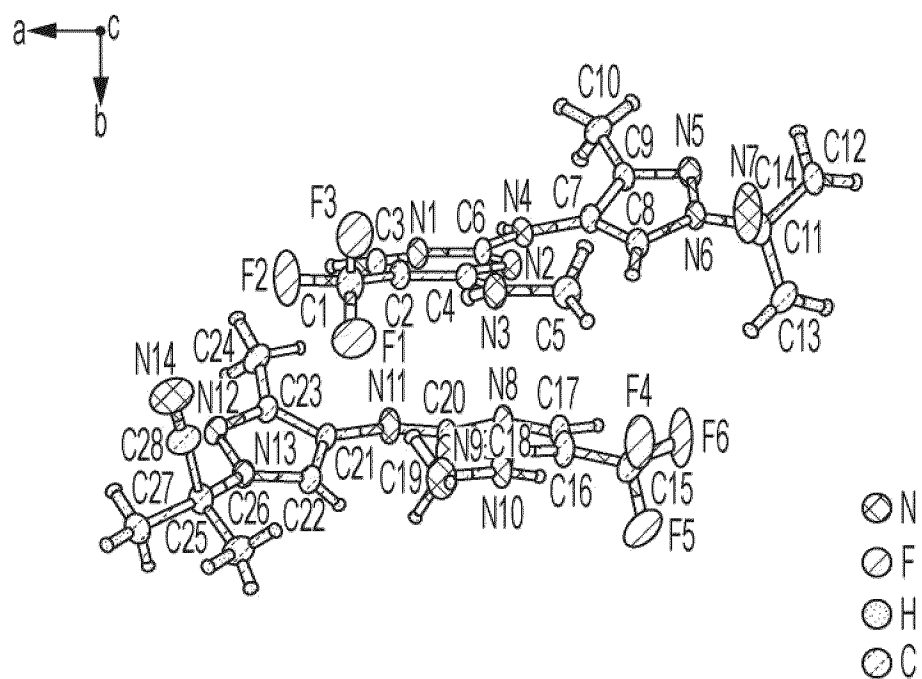
ФИГ. 1



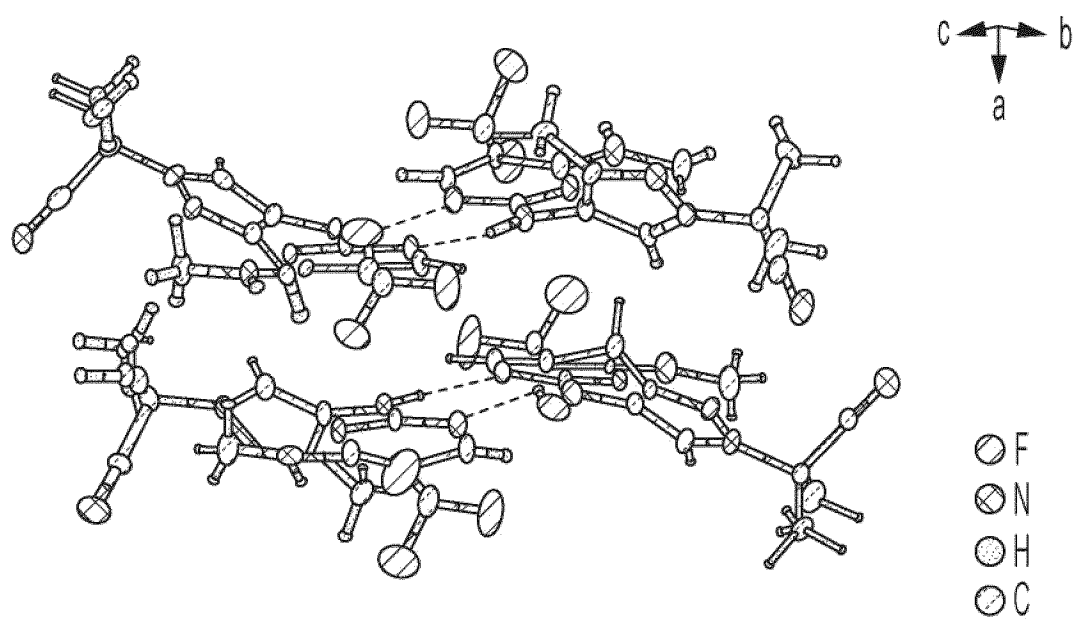
ФИГ. 2



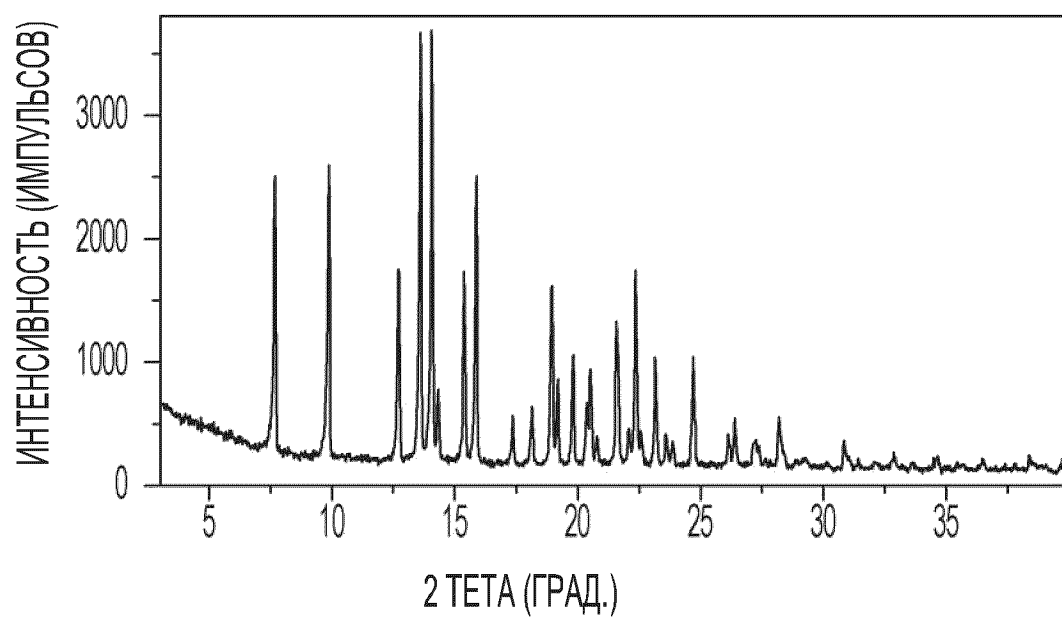
ФИГ. 3



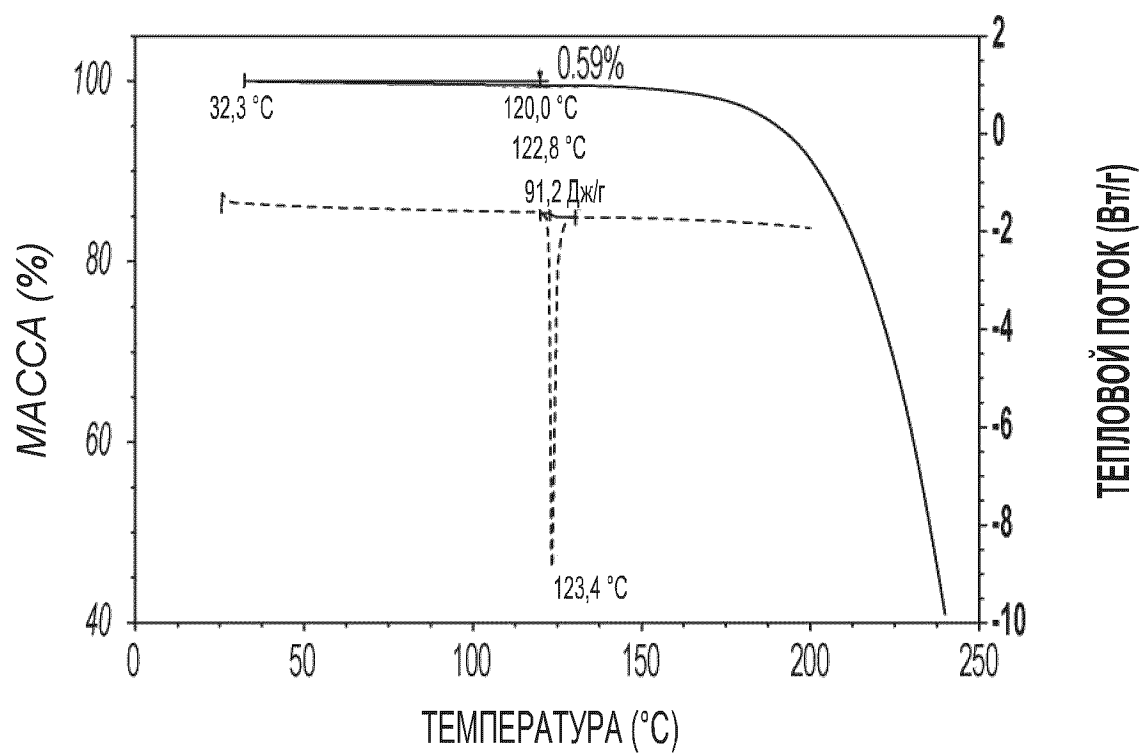
ФИГ. 4



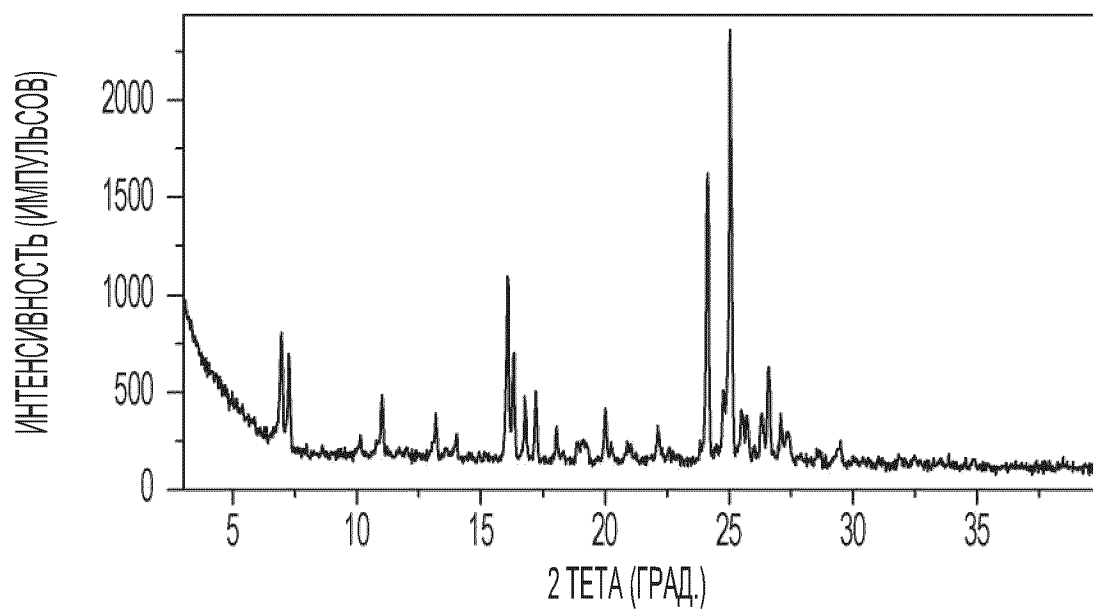
ФИГ. 5



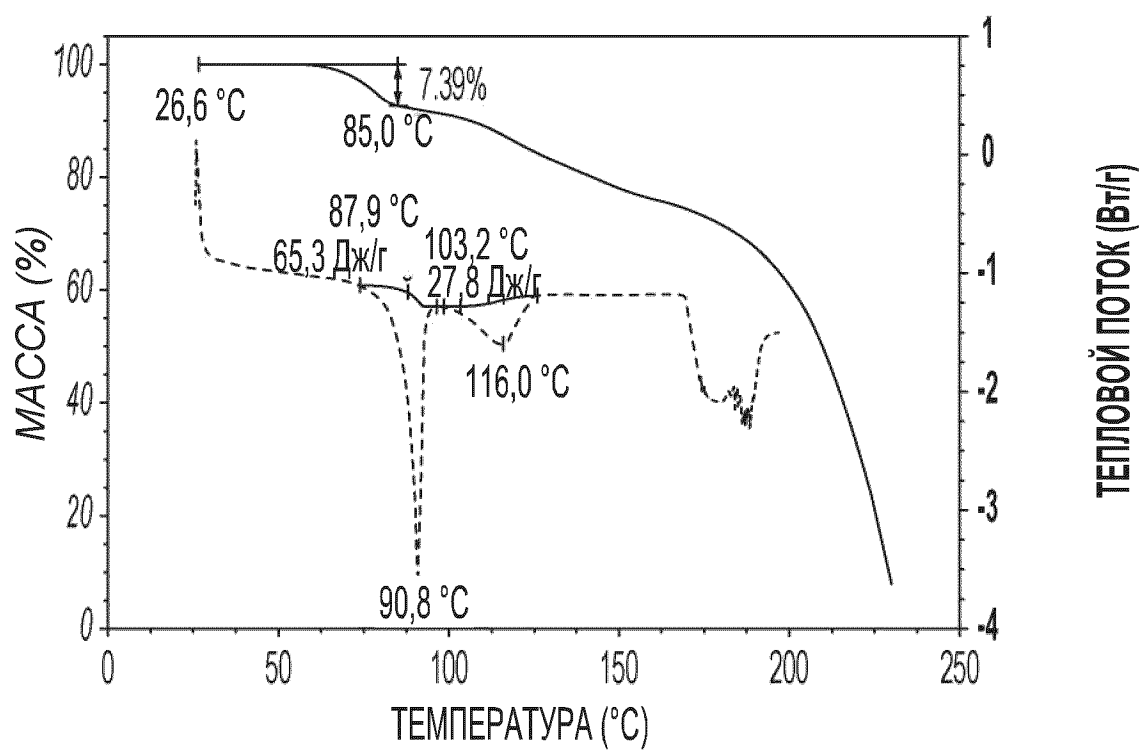
ФИГ. 6



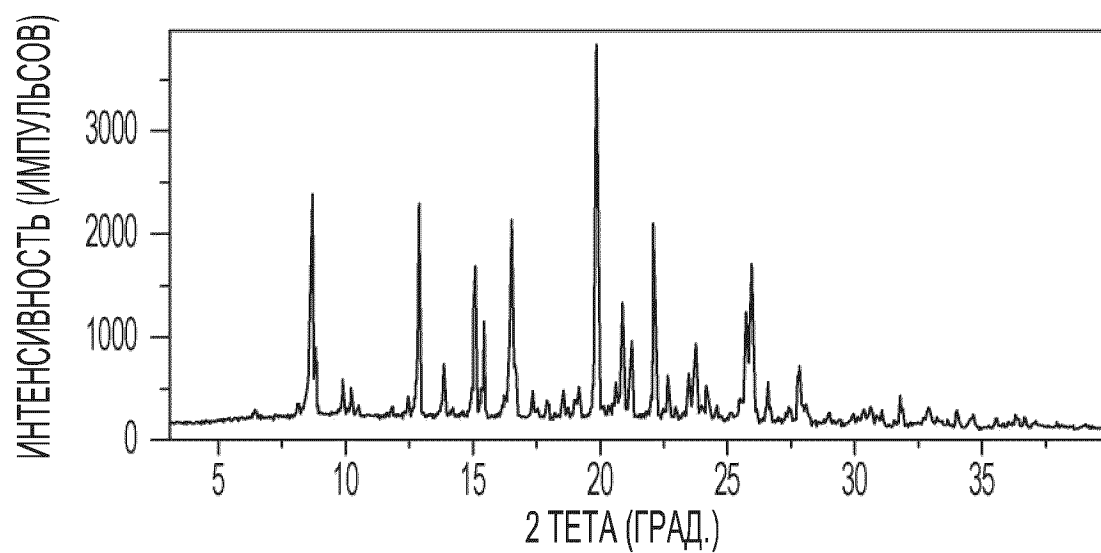
ФИГ. 7



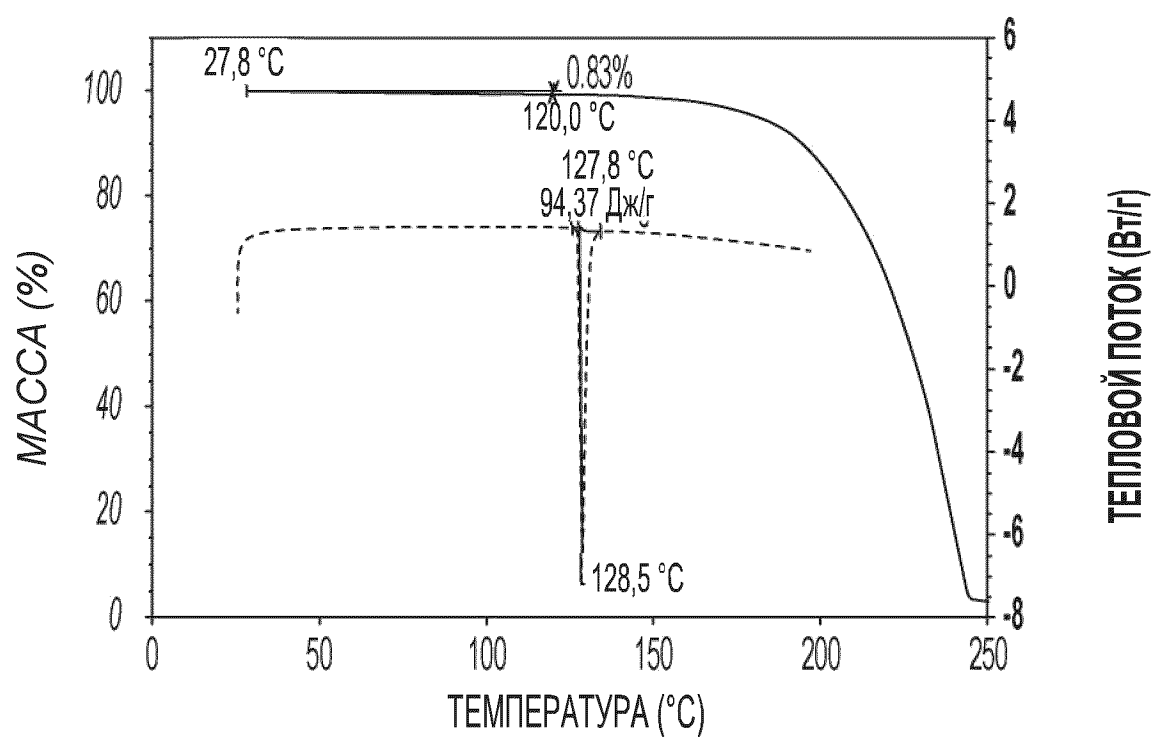
ФИГ. 8



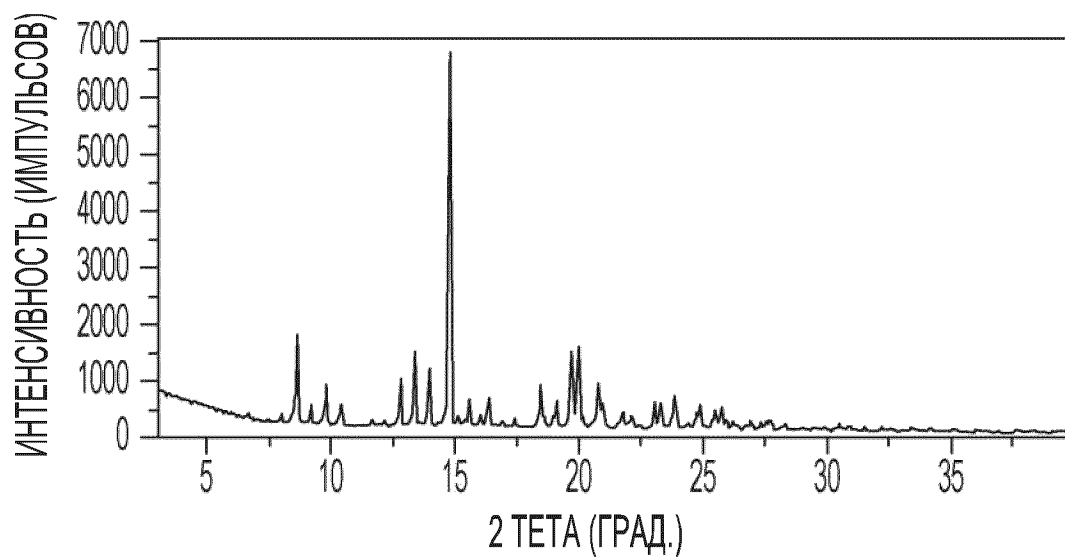
ФИГ. 9



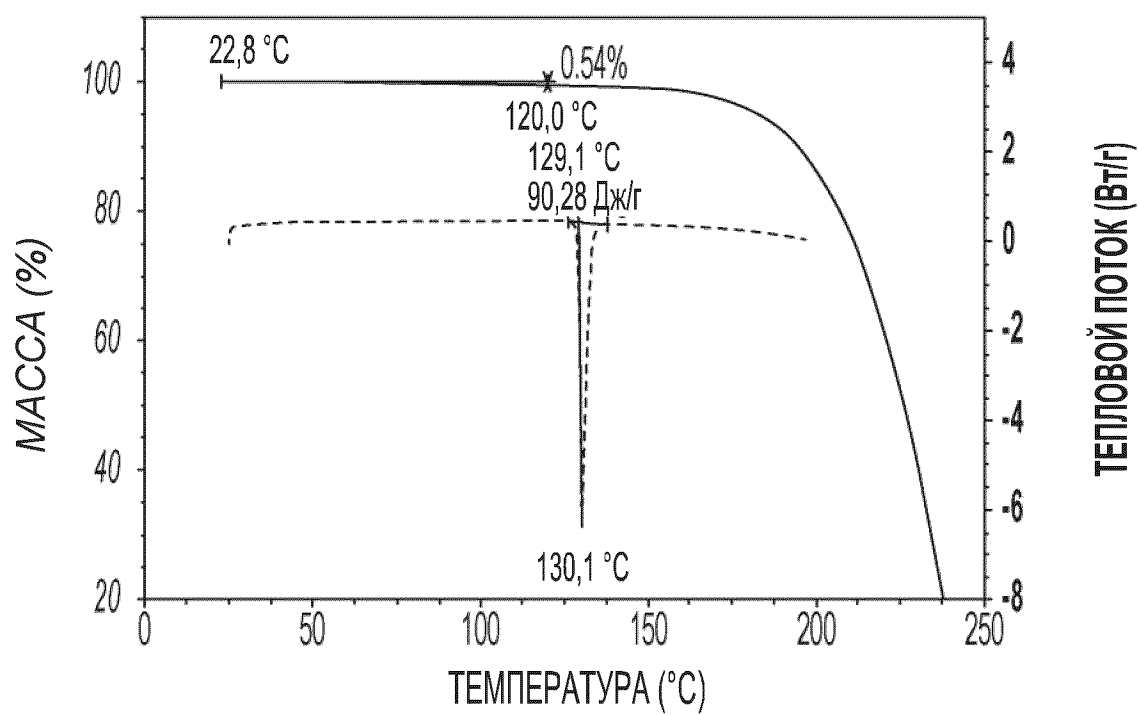
ФИГ. 10



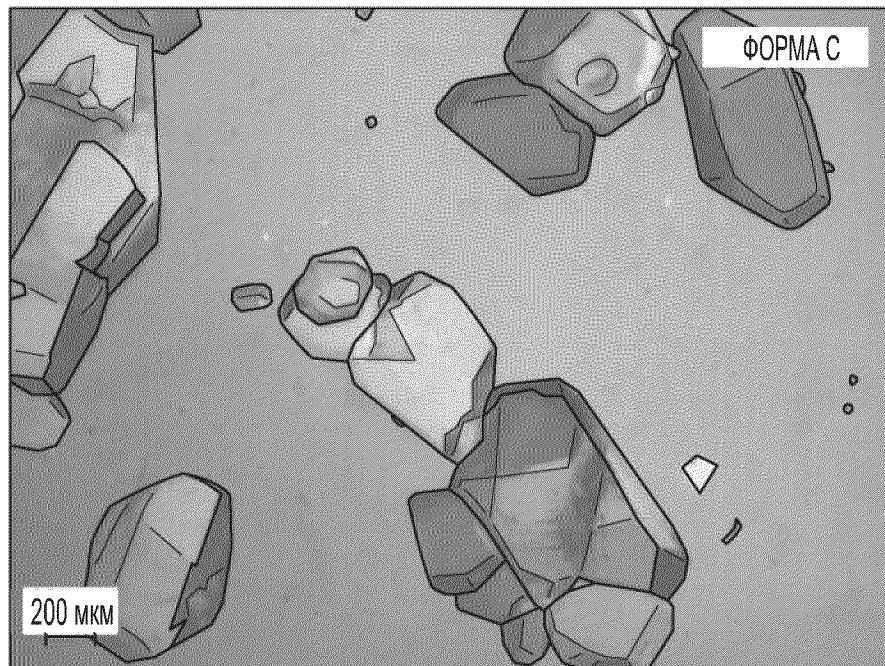
ФИГ. 11



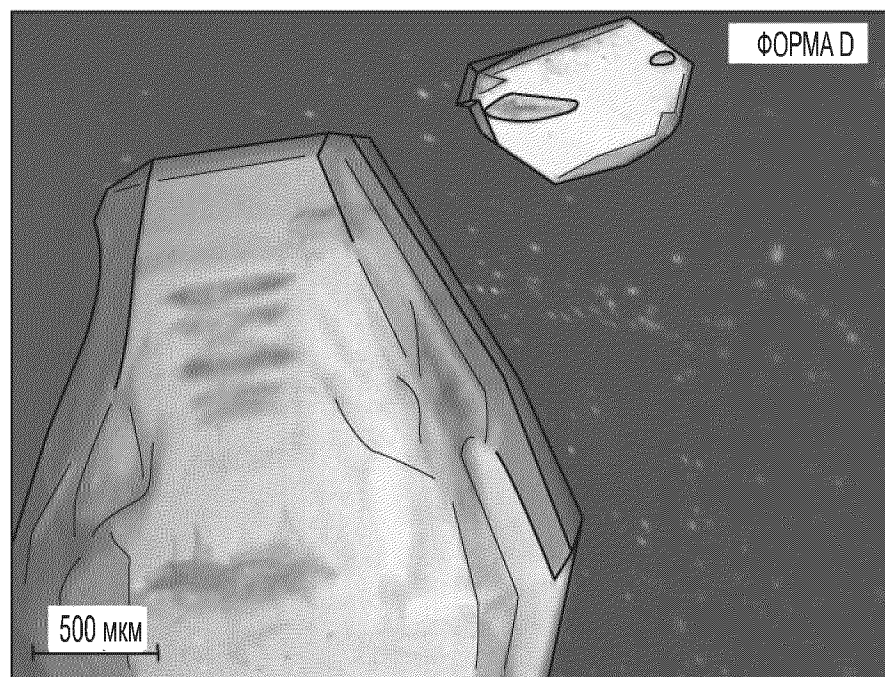
ФИГ. 12



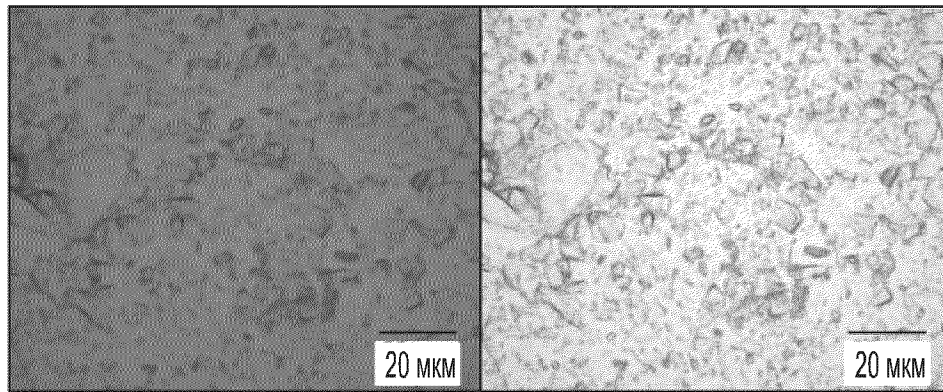
ФИГ. 13



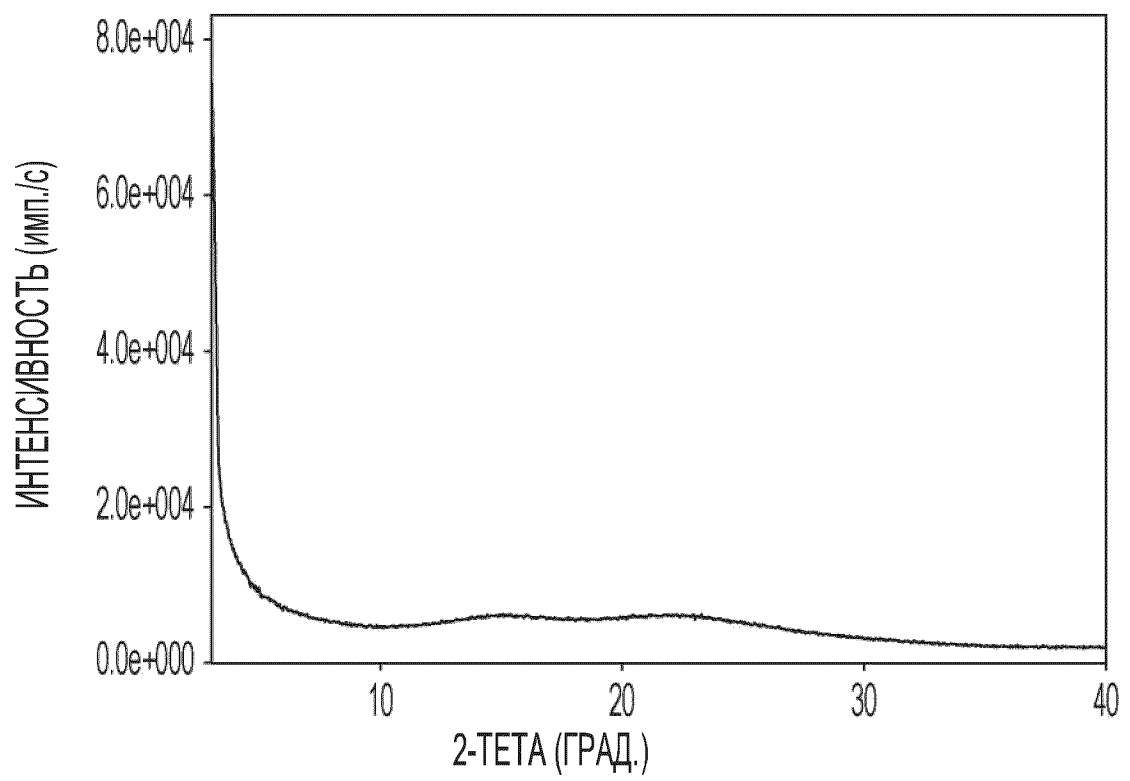
ФИГ. 14



ФИГ. 15



ФИГ. 16



ФИГ. 17