

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037366**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.18

(21) Номер заявки
201890547

(22) Дата подачи заявки
2016.08.22

(51) Int. Cl. **C07D 487/22** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА PARP, КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) PCT/CN2015/088003

(32) 2015.08.25

(33) CN

(43) 2018.07.31

(86) PCT/CN2016/096200

(87) WO 2017/032289 2017.03.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (КУ)

(72) Изобретатель:
**Ван Хэсянь (CN), Чжоу Чаню (US),
Рэн Бо, Куан Сяньчао (CN)**

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н. (RU)

(56) "RN: 1858211-28-5" STN Registry, 02 February
2016 (2016-02-02)
WO-A1-2013097225
WO-A1-2004063198
WO-A2-0244183

(57) Изобретение относится к способу получения ингибитора Parp1/2 (poly (ADP-ribose) polymerase - поли(аденозиндифосфатрибоза)полимераза, т.е. (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазациклопента[def]ци клопента[a]флуорен-4(5H)-ону (далее называемому соединением А), кристаллическим формам (полиморфам) соединения А или его гидрата или сольвата, особенно кристаллической форме С сесквигидрата соединения А, способам получения кристаллических форм и их применению.

В1

037366

037366

В1

Область техники

Изобретение относится к способу получения ингибитора Parp1/2 (poly (ADP-ribose) polymerase - поли(аденозиндифосфатрибоза)полимеразы), т.е. (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазапентациклопента[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-ону (далее называемому соединением А), кристаллическим формам (полиморфам) соединения А или его гидрата или сольвата, особенно кристаллической форме С сесквигидрата соединения А, способам получения кристаллических форм и их применению.

Предшествующий уровень техники

Одним из признаков и движущих сил рака является генетическая нестабильность [Hanahan D and Weinberg R A, Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011. 144(5): p. 646-74]. Особенно при видах семейного рака мутации в генах предрасположенности к раку молочной железы BRCA1 и BRCA2 супрессорах опухоли, ключевые участники в гомологичной рекомбинации (ГР), связывают с повышенным риском развития рака молочной железы или яичников [Li X and Heyer W D, Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. *Cell Res*, 2008. 18(1): p. 99-113]. Недавно привлекли внимание ингибиторы поли-АДФ-рибозы полимеразы (PARP) у этой группы пациентов. Члены семейства PARP PARP1 и PARP2 выполняют важные роли в репликации ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), регуляции транскрипции и репарации повреждения ДНК [Rouleau M, Patel A, Hendzel M J, et al., PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2010. 10(4): p. 293-301]. В 2005 году две инновационные работы *Nature* показали, что ингибиторы PARP, взятые отдельно, могли убить раковые клетки с уже существующими нарушениями репарации ДНК, особенно мутациями в генах BRCA1/2 [Bryant H E, Schultz N, Thomas H D, et al., Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, 2005. 434(7035): p. 913-7; Farmer H, McCabe N, Lord C J, et al., Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 2005. 434(7035): p. 917-21].

Ингибирование PARP и мутантные BRCA были синтетически летальными на доклинических моделях, предлагая простой, целевой и минимально токсичный способ лечения пациентов.

Испытание ингибиторов PARP в клинических условиях значительно росло в последние несколько лет. Эти клинические испытания начинались с применения ингибиторов PARP в качестве единственного агента или в сочетании с другим ДНК-повреждающим агентом для лечения наследственных опухолей, и в настоящее время направлены на лечение многих разных видов sporadic опухолей. Начальное воодушевление относительно ингибиторов PARP появилось, когда было обнаружено, что олапариб (AZD2281, KU0059436; AstraZeneca/KuDOS) является активным у пациентов с BRCA-дефицитными видами рака молочной железы, яичников и предстательной железы [Fong P C, Boss D S, Yap T A, et al., Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*, 2009. 361(2): p. 123-34]. Существовали минимальные нежелательные явления (НЯ) у этих конкретных пациентов и не было увеличения частоты НЯ у BRCA носителей BRCA по сравнению с носителями. Последующие испытания фазы II проверки концепции на пациентах с раком яичников и молочной железы подтвердили ответные реакции, а также низкий профиль побочных эффектов олапариба в этой группе пациентов с раком с мутантным BRCA [Audeh M W, Carmichael J, Penson R T, et al., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 2010. 376(9737): p. 245-51; Tutt A, Robson M, Garber J E, et al., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 2010. 376(9737): p. 235-44.]

Интересно, что ответная реакция пациентов с раком яичников, несущих мутации BRCA1/2, на ингибиторы PARP связана с их чувствительностью к предшествующему лечению платиной [Fong P C, Yap T A, Boss D S, et al., Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol*, 2010. 28(15): p. 2512-9]. Похожая взаимосвязь с чувствительностью к платине также встречалась у пациентов с серозным раком яичников высокой степени без мутаций BRCA [Gelmon K A, Tischkowitz M, Mackay H, et al., Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol*, 2011. 12(9): p. 852-61]. Другое клиническое исследование фазы II показало, что олапариб в качестве поддерживающей терапии полезен для пациентов с рецидивным серозным раком яичников высокой степени, которые чувствительны к платине [Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al., Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(15): p. 1382-92]. Исходя из этих данных, регистрационные испытания фазы III инициировались для олапариба у пациентов с раком молочной железы и яичников.

В недавнем исследовании фазы II олапариб показал хорошую клиническую активность при его приеме в сочетании с паклитакселом у пациентов с рецидивирующим и метастатическим раком желудка, который прогрессирует после терапии первой линии [Bang Y-J, Im S-A, Lee K-W, et al., Olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer: A randomized, double-blind phase II study. *J Clin Oncol*, 2013. 31(suppl; abstr 4013)]. Подходящие пациенты были разделены по их статусу атаксиантелеангиэктазии мутированной (АТМ). Сочетание паклитаксел/олапариб увеличило общую выживаемость (ОВ) пациентов по сравнению с паклитакселом в качестве единственного агента, особенно в подгруппе с низкой АТМ. АТМ представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, которая играет ре-

шающую роль в повреждении ДНК, вызванном передачей сигнала и инициацией контрольной точки клеточного цикла в ответ на ДНК-повреждающие агенты, такие как ионизирующее излучение [Stracker T H, Roig I, Knobel P A, et al., The ATM signaling network in development and disease. *Front Genet*, 2013. 4: p. 37].

19 декабря 2014 года Управление США по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами одобрило капсулы олапариба (Линпарза, AstraZeneca Pharmaceuticals LP) в качестве монотерапии для лечения пациентов с губительным или предполагаемо губительным прогрессирующим раком яичников с генеративным BRCA мутированным (gBRCAm) (как обнаружено с помощью теста, одобренного FDA (Food and Drug Administration - управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами)), которые получали лечение с химиотерапией третьей или более предшествующих линий. Одновременно с этим действием FDA одобрило BRCAAnalysis CDx (Myriad Genetics) для качественного обнаружения и классификации вариантов в генах BRCA1 и BRCA2.

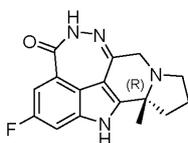
Существует несколько других исследуемых ингибиторов PARP в клинических условиях, включая велипариб (ABT-888; Abbott Laboratories), рупапариб (AG014669; Clovis), нирапариб (MK-4827; Tesaro), BMN-673 (Biomarin), CEP-9722 (Cephalon) и E7016 (Eisai). Все эти ингибиторы PARP различаются своей эффективностью, селективностью и активностью захвата ДНК. Недавнее сообщение указывает на то, что захват ДНК под действием комплекса PARP-ингибитор является одним из основных механизмов, посредством которых ингибиторы PARP вызывают цитотоксичность в клетках [Murai J, Huang S Y, Das B V, et al., Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res*, 2012. 72(21): p. 5588-99]. Велипариб является сильным ингибитором PARP1/2, но со слабой активностью захвата ДНК и клеточной цитотоксичностью в мутантных клетках BRCA. Большая часть этого клинического исследования была сосредоточена на сочетании с химиотерапевтическими средствами. Недавно было показано в ходе испытания фазы II, что добавление сочетания велипариба плюс карбоплатин к стандартной неoadъювантной химиотерапии улучшало результаты у женщин с трижды негативным раком молочной железы [Rugo H, Olopade O, DeMichele A, et al., Veliparib/carboplatin plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: First efficacy results from the I-SPY 2 TRIAL. 2013. Abstract S5-02]. Для рупапариба, нирапариба и BMN-673 монотерапия показала хорошую клиническую активность у пациентов с раком с мутантным BRCA [Shapiro G, Kristeleit R, Middleton M, et al., Pharmacokinetics of orally administered rucaparib in patients with advanced solid tumors. *Mol Cancer Ther*, 2013. 12(11 Suppl): Abstract nr A218; Michie C O, Sandhu S K, Schelman W R, et al., Final results of the phase I trial of niraparib (MK4827), a poly(ADP)ribose polymerase (PARP) inhibitor incorporating proof of concept biomarker studies and expansion cohorts involving BRCA1/2 mutation carriers, sporadic ovarian, and castration resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol*, 2013. 31(suppl; abstr 2513); Bono J S D, Mina L A, Gonzalez M, et al., First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol*, 2013. 31 (suppl; abstr 2580)].

Испытания фазы III для этих ингибиторов PARP проводятся в настоящее время на пациентах с раком молочной железы и/или яичников с мутацией BRCA или заболеванием, чувствительным к платине.

(R)-2-Фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетраазаазаацклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5H)-он (или "соединение А") является высокоселективным ингибитором PARP1/2. Соединение А эффективно ингибирует внутриклеточную активность PARP и особенно ингибирует пролиферацию клеточных линий с мутациями BRCA1/2 или другими нарушениями ГР (гомологичной рекомбинации). Соединение А вызывает значительную регрессию опухоли на ксенотрансплантатной модели рака молочной железы с мутацией BRCA1 при более низкой дозе, чем олапариб. Соединение А обладает превосходными свойствами DMPK (drug metabolism and pharmacokinetics - метаболизма и фармакокинетики лекарственного вещества) и значительным проникновением в головной мозг.

Данные, полученные в ходе доклинических биохимических исследований на клетках и животных, указывают на то, что соединение А могло бы принести значительную пользу пациенту, ингибируя опухоли, скрывающие мутации гена BRCA или нарушения гомологичной рекомбинации. Оно обладает хорошим проникновением в головной мозг и могло бы демонстрировать активность при более важном показании, таком как глиобластома. Эти уникальные особенности обеспечивают дополнительную оценку соединения А в клинических исследованиях.

Свободное основание, т.е. (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетраазаазаацклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5H)-он (или "соединение А"), раскрыто в качестве высокоселективного и сильного ингибитора Parp1/2, см. WO 2013/097225 A1, который включен в данный документ путем ссылки на него.



Соединение А

Соединение А представляет собой сложную молекулу с несколькими конденсированными кольцами с хиральным центром с четырьмя заместителями. Соединение А в форме свободного основания изна-

чально получали способом "хирального пула", который чрезвычайно неэффективен и сложен для промышленного масштаба, поскольку требуются многочисленные хроматографические колонки для очистки промежуточных соединений и конечного продукта. Кроме того, соединение А, полученное таким образом, обладает неудовлетворительной оптической чистотой из-за частичной рацемизации, происходящей в ходе промышленного способа (несмотря на то, что отмеченные причины остаются неопределенными). Следовательно, существует большая необходимость в способе, подходящем для получения соединения А в крупном масштабе (особенно его кристаллических форм) с воспроизводимостью и хорошим качеством для разработки составов.

Краткое описание изобретения

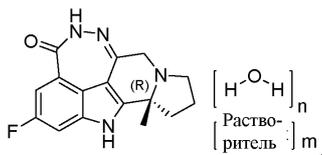
Раскрытие настоящей заявки касается вышеизложенных проблем и необходимости.

В первом аспекте настоящей заявки предложен крупномасштабный способ получения соединения А в форме свободного основания, согласно которому избегают применения многочисленных хроматографических колонок для очистки промежуточных соединений и конечного продукта, и следовательно, он является экономически эффективным и коммерчески выгодным.

Во втором аспекте настоящей заявки предложены кристаллические формы соединения А или его гидрата или сольвата, которые обладают превосходными физическими свойствами, подходящими для фармацевтических составов, и которые можно изготовить в крупных промышленных масштабах в высоком качестве и хорошей воспроизводимостью.

Изобретатели совершенно неожиданно открыли, что свободное основание соединения А может образовывать гидраты и/или сольваты, в частности сесквигидрат, в кристаллических формах. В частности неожиданно открыли, что гидраты/сольваты свободного основания соединения А могут существовать в целом ряде кристаллических форм (полиморфов), которые в данном документе называются кристаллическими формами А, В, С, С*, С**, D, E, F, G, H, I, J, K и L. Кристаллические формы свободного основания соединения А и его гидрата/сольвата, особенно кристаллическая форма С, обладают превосходными свойствами, такими как отличная химическая стабильность, в особенности длительная химическая/физическая стабильность, относительно других проверенных сольватов, что делает их подходящими кандидатами АФС (активная фармацевтическая субстанция) для составов и клинического применения. Кристаллическая форма С (т.е. сесквигидрат соединения А) обладает низкой растворимостью в воде (приблизительно 0,04 мг/мл). Эта низкая растворимость в воде упрощает крупномасштабный способ изготовления АФС, поскольку перекристаллизацию и суспендирование АФС можно выполнять в растворе вода/спирт. Совсем неожиданно, что ее растворимость в водной среде с низким рН, такой как искусственный желудочный сок (ИЖС, например приблизительно 4,5 мг/мл, рН равно 1,2), является такой, что возможно быстрое растворение в желудке, и может быть достигнута хорошая абсорбция лекарственного средства у животных и человека. Низкая растворимость и высокая стабильность кристаллов в воде также делает кристаллическую форму С сесквигидрата соединения А особенно подходящей для процессов влажной грануляции и нанесения покрытия при изготовлении лекарственного средства.

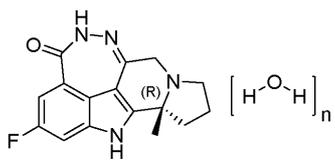
Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I, которое представляет собой гидрат/сольват соединения А:



формула I

где n представляет собой число от приблизительно 0,0 до приблизительно 2,0; m представляет собой число от приблизительно 0,0 до приблизительно 20,0; и где растворитель представляет собой изопропанол, этанол, метанол, ацетон, ТГФ (тетрагидрофуран), 1,4-диоксан, уксусную кислоту, ацетонитрил, воду или их сочетание.

В другом воплощении настоящего изобретения предложено соединение формулы II, которое представляет собой гидрат соединения А:



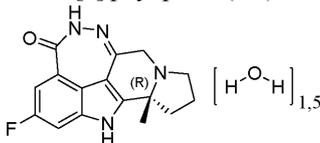
формула II

где n представляет собой число от приблизительно 0,0 до приблизительно 2,0.

В другом предпочтительном воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме.

В другом предпочтительном воплощении n представляет собой приблизительно 1,5, и соединение представляет собой кристаллический сесквигидрат (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-

5,6,7a,11-тетраазациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она формулы III:



формула III

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме А, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,3\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $24,6\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$ и $30,0\pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме В, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,3\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$ и $25,8\pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме С, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $5,3\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $6,5\pm 0,2$, $6,9\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме С*, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,1\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $6,9\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $26,6\pm 0,2$ и $27,7\pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме D, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $5,7\pm 0,2$, $6,4\pm 0,2$, $6,8\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $25,9\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме E, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,2\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $9,5\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,6\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$ и $30,9\pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме F, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $5,2\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $7,7\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$ и $27,3\pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме G, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,3\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$ и $25,4\pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме H, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $9,5\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,4\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$, $31,0\pm 0,2$, $34,7\pm 0,2$ и $34,8\pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме I, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбран-

ные из группы, состоящей из: $9,8 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $11,1 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$ и $29,4 \pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме J, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,4 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$ и $25,8 \pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме K, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $32,4 \pm 0,2$ и $34,1 \pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме L, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,8 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$ и $27,6 \pm 0,2$ градусов.

В другом воплощении соединение формулы II находится в кристаллической форме, по существу характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, выбранной из группы, состоящей из фиг. 5, 6, 7A, 7B, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и 16.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической формы сесквигидрата соединения A формулы III, включающий любую из следующих стадий:

(a) растворение свободного основания (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она в растворителе или смеси растворителей с образованием раствора или суспензии; и осаждение сесквигидрата (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она в целевой кристаллической форме;

(b) растворение или суспендирование сесквигидрата (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она в растворителе или смеси растворителей; и осаждение сольватов/гидратов (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она в целевой кристаллической форме;

(c) хранение кристаллического гидрата/сольвата (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она в течение продолжительного периода для получения целевой кристаллической формы;

(d) нагрев кристаллического гидрата/сольвата (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она до повышенной температуры и охлаждение гидрата для получения целевой кристаллической формы; и

(e) взаимодействие кристаллического гидрата/сольвата (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она с парами растворителя для получения целевой кристаллической формы.

В одном воплощении этого аспекта свободное основание соединения A необязательно подвергают взаимодействию с расщепляющим агентом (таким как хиральная кислота, например, (+)-ди-пара-метилбензоил-D-винная кислота) в соответствующем растворителе (таком как спирт, дополнительно таким как изопропиловый спирт) в присутствии щелочи перед стадией (a).

В одном воплощении этого аспекта стадия (a) или (b) дополнительно включает одну или более независимо выбранных стадий, согласно которым нагревают, фильтруют для удаления нерастворившихся примесей, перегоняют растворитель, добавляют обратный растворитель или смесь растворителей, добавляют затравочные кристаллы, добавляют вызывающий осаждение агент(-ы), охлаждают, осаждают и фильтруют для сбора кристаллического продукта.

В другом воплощении этого аспекта на стадии (a) или (b) растворитель или смесь растворителей выбраны из группы, состоящей из воды, низших алкиловых спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров, низших алифатических карбоновых кислот, низших алифатических нитрилов, необязательно галогенированных ароматических растворителей и их сочетаний.

В другом воплощении этого аспекта на стадии (a) или (b) растворитель представляет собой изопропанол, этанол, метанол, ацетон, ТГФ, 1,4-диоксан, уксусную кислоту, ацетонитрил, воду или их сочетание.

В другом воплощении этого аспекта на стадии (a) растворитель представляет собой смесь воды и любого из изопропанола, этанола, метанола, ацетона, ТГФ, 1,4-диоксана, уксусной кислоты или ацетонитрила. В дополнительном воплощении этого аспекта на стадии (a) растворитель представляет собой смесь воды и изопропанола.

В другом воплощении этого аспекта на стадии (a) свободное основание представляет собой выде-

ленное и очищенное свободное основание, выделенное, но неочищенное свободное основание, или неочищенный продукт реакции, содержащий свободное основание.

В другом воплощении этого аспекта на стадии (с) продолжительный период составляет по меньшей мере трое суток, по меньшей мере одну неделю или по меньшей мере две недели.

В другом воплощении этого аспекта на стадии (d) повышенная температура составляет по меньшей мере 40°C, по меньшей мере 60°C, по меньшей мере 80°C или по меньшей мере 100°C, но ниже, чем температура разложения сесквигидрата.

В другом воплощении этого аспекта на стадии (e) пар представляет собой пар уксусной кислоты.

В другом воплощении этого аспекта способ выбран из:

1) стадии (a) или (b) применения изопропанол-воды (об./об. составляет 20/40) в качестве растворителя для получения кристаллической формы С**;

2) стадии (a) или (b) применения МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир) в качестве растворителя для получения кристаллической формы В;

3) стадии (a) или (b) применения *i*-PrOH/H₂O в качестве растворителя для получения кристаллической формы С или С*;

4) стадии (c) добавления толуола к НОАс в качестве растворителя для получения кристаллической формы D;

5) стадии (d) осуществления взаимодействия кристаллической формы А с парами ДМА (диметил-ацетамид) для получения кристаллической формы Е;

6) стадии (e) осуществления взаимодействия кристаллической формы А с парами уксусной кислоты для получения кристаллической формы F;

7) стадии (d) осуществления десорбции или адсорбции кристаллической формы А в ходе ДСП (динамическая сорбция паров) для получения кристаллической формы G;

8) стадии (d) нагрева кристаллической формы Е до 80°C для получения кристаллической формы H;

9) стадии (d) нагрева кристаллической формы Е до 150°C для получения кристаллической формы I;

10) стадии (d) нагрева кристаллической формы А до 150°C для получения кристаллической формы J;

11) стадии (e) осуществления взаимодействия кристаллической формы А с парами MeOH для получения кристаллической формы K;

12) стадии (d) нагрева кристаллической формы K до 150°C для получения кристаллической формы L.

В некотором воплощении настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической формы С (т.е. сесквигидрата соединения А), согласно которому смешивают при температуре ниже температуры кипения, например, смешивают при приблизительно 80°C соединение А со смешанным растворителем *i*-PrOH и H₂O, или смешивают при температуре ниже температуры кипения, например, смешивают при приблизительно 70°C соединение А со смешанным растворителем *i*-PrOH и H₂O, или смешивают при температуре ниже температуры кипения, например, смешивают при приблизительно 50°C соединение А со смешанным растворителем *i*-PrOH и H₂O, где количество *i*-PrOH больше чем 40 об.% в расчете от общего объема *i*-PrOH и воды, предпочтительно 60 об.%, и более предпочтительно 90 об.%. В некотором предпочтительном воплощении вышеприведенный смешанный растворитель заменяют *i*-PrOH. В другом воплощении согласно способу дополнительно добавляют несколько затравочных кристаллов в получаемую в результате смесь после охлаждения до комнатной температуры и затем оставляют смесь на определенный срок, такой как 12 ч, 24 ч, 2, 3 или 4 суток, или 1 неделя, 2 недели.

Другая цель настоящего изобретения состоит в создании масштабируемых синтетических способов получения соединения формулы I, формулы II и формулы III (сесквигидрат соединения А - кристаллическая форма С).

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы I или формулы II, или формулы III по любому из воплощений, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном воплощении фармацевтическая композиция подходит для перорального введения.

В другом воплощении фармацевтическая композиция находится в форме таблетки или капсулы.

В другом воплощении однократная дозировка таблетки или капсулы составляет 1-160 мг.

В другом воплощении массовая доля соединения в фармацевтической композиции составляет 1-99%.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства у пациента, согласно которому вводят указанному пациенту терапевтически эффективное количество соединения формулы I или формулы II, или формулы III по любому из воплощений, описанных в данном документе, или фармацевтической композиции, включающей соединение формулы I или формулы II, или формулы III.

В одном воплощении заболевание или расстройство представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака головного мозга, рака легких, включая мелкоклеточный рак легких, рака почки, рака костей, рака печени, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака головы и шеи, рака яичников,

меланомы, рака кожи, рака надпочечников, рака шейки матки, лимфомы или опухолей щитовидной железы, и их осложнений.

В другом воплощении заболевание выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы с мутантными BRCA1 и BRCA2, рака яичников, рака желудка и их осложнений.

В другом воплощении вводимая дозировка соединения составляет 5-320 мг/сутки, и частота введения составляет от одного до трех раз в сутки.

В другом воплощении вводимая дозировка соединения составляет 5-240 мг/сутки, и частота введения составляет от одного до трех раз в сутки.

В другом воплощении вводимая дозировка соединения составляет 10-200 мг/сутки, и частота введения составляет два раза в сутки.

В другом воплощении соединение представляет собой свободное основание (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазациклопента[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она или его сольват или гидрат в кристаллической форме, выбранной из группы, состоящей из кристаллических форм A, B, C, C*, C**, D, E, F, G, H, I, J, K и L.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I или формулы II, или формулы III по любому из воплощений, описанных в данном документе, в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с активностями мутантных BRCA1 и BRCA2 и нарушениями ГР.

В предпочтительном воплощении заболевание представляет собой рак.

Эти и другие аспекты настоящего изобретения станут более понятны с учетом следующих графических материалов, подробного описания и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 показывает абсолютную структуру соединения A.

Фиг. 2 показывает элементарную ячейку кристаллической формы C** сесквигидрата соединения A в монокристалле.

Фиг. 3 иллюстрирует водородные связи кристаллической формы C** сесквигидрата соединения A в монокристалле.

Фиг. 4 показывает смоделированные и экспериментальные XRPD (X-ray powder diffraction - порошковая рентгеновская дифрактограмма) кристаллической формы C** сесквигидрата соединения A в монокристалле.

Фиг. 5 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы A соединения A (полученную в ходе перекристаллизации из изопропанола/воды).

Фиг. 6 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы B соединения A.

Фиг. 7A и 7B показывают рентгеновскую дифрактограмму кристаллических форм C и C* сесквигидрата соединения A, соответственно, где кристаллическая форма C получена в крупном масштабе в ходе перекристаллизации из изопропанола/воды, как раскрыто в примере 1, и кристаллическая форма C* получена в лабораторном масштабе, как раскрыто в примере 5.

Фиг. 8 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы D соединения A.

Фиг. 9 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы E соединения A.

Фиг. 10 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы F соединения A.

Фиг. 11 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы G соединения A.

Фиг. 12 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы H соединения A.

Фиг. 13 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы I соединения A.

Фиг. 14 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы J соединения A.

Фиг. 15 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы K соединения A.

Фиг. 16 показывает рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы L соединения A.

Фиг. 17 показывает спектр ¹H-ЯМР (ядерный магнитный резонанс) кристаллической формы C сесквигидрата соединения A.

Фиг. 18 показывает спектр ¹³C-ЯМР кристаллической формы C сесквигидрата соединения A.

Фиг. 19 показывает спектр ДСП кристаллической формы C сесквигидрата соединения A.

Фиг. 20 показывает спектр ТГА (термогравиметрический анализ) кристаллической формы C сесквигидрата соединения A.

Фиг. 21 показывает спектр ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) кристаллической формы C сесквигидрата соединения A.

Подробное описание изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложена кристаллическая форма C** сесквигидрата соединения A в виде монокристалла. Структура кристаллической формы C** сесквигидрата соединения A представляет собой монокристалл, как было установлено при использовании набора дифракционных данных, собранных в ходе роста монокристалла посредством диффузии паров при комнатной температуре из ИПС (изопропиловый спирт)/воды. Данные кристалла и уточнение структуры приведены в табл. 1.

Таблица 1. Данные монокристалла и уточнение структуры кристаллической формы С** сесквигидрата соединения А

Код идентификации	CP1818	-
Эмпирическая формула	C ₃₂ H ₃₆ N ₈ O ₅ F ₂	-
Вес по формуле	650,69	
Температура	293(2)	-
Длина волны	1,54178Å	-
Кристаллическая система,	моноклинный	P2 ₁
пространственная группа		
Параметры элементарной ячейки	a равно 7,1501(2) Å b равно 25,8668(6) Å c равно 17,1815(4) Å	альфа равно 90,00 град бета равно 101,8840(10) град гамма равно 90,00 град
Объем	3109,61(13) Å ³	-
Z, расчетная плотность	4	1,390 мг/мм ³
Коэффициент поглощения	0,875 мм ⁻¹	-
F(000)	1368,0	-
Размер кристалла	0,22 × 0,15 × 0,14 мм ³	-
Диапазон тета для сбора данных	2,63 до 64,9 град	-
Ограничительные индексы	-7 ≤ h ≤ 8, -27 ≤ k ≤ 30, -19 ≤ l ≤ 20	- - -
Отражения собранные / уникальные	14364 / 7379[R(интегральный) равно 0,0376]	-
Полнота	87,1 %	-
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении по F ₂	-
Данные / ограничения / параметры	7379/4/863	-
Критерий соответствия по F ₂	1,062	-
Конечные R индексы [I>2сигма(I)]	R1 равно 0,0660	wR ₂ равно 0,1802
Параметр Флэка абсолютной структуры	0,03(12)	
Самый большой дифф. пик и отверстие	1,16 и -0,47е.А-3	-

Кристаллическая структура кристаллической формы С** сесквигидрата соединения А была успешно установлена при использовании набора дифракционных данных, собранных в ходе роста монокристалла посредством диффузии паров при комнатной температуре из ИПС/воды. Абсолютная структура соединения А изображена на фиг. 1. Результаты показывают, что был получен монокристалл сесквигидрата. Была определена конфигурация С4 (R). Элементарная ячейка кристаллической формы С** сесквигидрата соединения А в монокристалле показана на фиг. 2. Водородные связи кристаллической формы С** сесквигидрата соединения А в монокристалле показаны на фиг. 3. Зигзагообразная цепь была образована водородными связями N11--H11...N5, N7--H7...O4 и N15--H15...O2. Эти зигзагообразные цепи были соединены водородными связями между (N2--H2...O6, O6--H6A...N9, O9--H9A...N1 и N6--H6...O9) и внутри (O8--H8B...O5, N10--H10...O7, N14--H14...O8, O5--H5B...O1, O7--H7A...N8, O7--H7B...O5, O8--H8A...O3 и O10--H10B...O3) этих цепей с образованием трехмерной структуры. Теоретическая XRPD,

рассчитанная из структуры монокристалла, и экспериментальная XRPD очень похожи и изображены на фиг. 4.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма А соединения А. Как показано на фиг. 5, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы А обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 5).

Таблица 2. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы А соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	6,359372	13,89889	54,67
2	8,592671	10,29083	81,24
3	8,670472	10,19866	100,00
4	9,929488	8,90817	28,96
5	10,381550	8,52126	18,33
6	11,042290	8,01281	28,75
7	11,115210	7,96041	34,55
8	12,609790	7,02005	22,56
9	12,838980	6,89525	18,79
10	14,744730	6,00806	14,19
11	17,988780	4,93123	10,67
12	18,140240	4,89039	11,11
13	20,155290	4,40579	10,82
14	21,451250	4,14246	11,12
15	22,269250	3,99211	19,66
16	24,645850	3,61228	10,46
17	25,766010	3,45772	12,87
18	29,988540	2,97978	13,80

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма В соединения А. Как показано на фиг. 6, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы В обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 6):

Таблица 3. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы В соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	6,330541	13,96213	32,91
2	8,699873	10,16426	100,00
3	11,156260	7,93120	16,31
4	12,659450	6,99263	13,62
5	14,509300	6,10501	21,95
6	14,791890	5,98900	19,27
7	15,201870	5,82840	23,03
8	18,058410	4,91237	15,82
9	23,928100	3,71898	14,21
10	25,307050	3,51938	21,93
11	25,864130	3,44483	31,04

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма С соединения А (сесквигидрат), которую получают с помощью способа, раскрытого в примере 1, в крупном масштабе. Как показано на фиг. 7А, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы С обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 7).

Таблица 4. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С сесквигидрата соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	5,311572	16,63811	1,74
2	6,324076	13,97639	26,02

3	6,542414	13,51044	2,57
4	6,879973	12,84830	3,34
5	8,676094	10,19207	100,00
6	10,577890	8,36353	4,12
7	11,120210	7,95683	24,78
8	11,574990	7,64521	9,48
9	12,609210	7,02038	18,70
10	13,112850	6,75185	0,56
11	13,719490	6,45463	1,08
12	14,416950	6,14390	1,84
13	14,755390	6,00374	9,51
14	15,126870	5,85713	2,77
15	15,874480	5,58293	3,04
16	16,239320	5,45831	6,38
17	17,346580	5,11231	8,40
18	17,971700	4,93587	6,78
19	18,713690	4,74181	1,09
20	18,931530	4,68774	1,21
21	19,405650	4,57426	0,83
22	20,186990	4,39895	8,72
23	20,633840	4,30468	2,89
24	21,025170	4,22544	5,37
25	21,205290	4,18995	2,85
26	21,480150	4,13695	5,72
27	22,299940	3,98669	10,32
28	22,714940	3,91478	0,65
29	23,444130	3,79465	4,94
30	23,815610	3,73629	0,37
31	24,266090	3,66794	0,50
32	24,656650	3,61072	6,52
33	25,316810	3,51804	1,60
34	25,734190	3,46193	2,25
35	26,108150	3,41318	1,95
36	26,374610	3,37930	5,52
37	27,390320	3,25625	1,99

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма С* соединения А (сесквигидрат), которую получают с помощью способа, раскрытого в примере 5, в лабораторном масштабе. Как показано также на фиг. 7В, кристаллическая форма С* имеет порошковые рентгеновские дифрактограммы, которые обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 7).

Таблица 4*. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С* сесквигидрата соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	6,100802	14,48738	17,25
2	6,285063	14,06305	100,00
3	6,880020	12,84822	9,77
4	8,516424	10,38279	36,51
5	11,132140	7,94834	15,13
6	11,630460	7,60887	19,60
7	13,218540	6,69810	14,93
8	14,514800	6,10271	41,64
9	15,216960	5,82265	94,45
10	16,343840	5,42364	99,88
11	18,086680	4,90476	55,30
12	20,278680	4,37926	52,30
13	22,468730	3,95712	18,78
14	24,832200	3,58559	20,66
15	26,060310	3,41934	22,92
16	26,570800	3,35479	13,74
17	27,679950	3,22283	75,52

Кристаллическая форма С сесквигидрата соединения А является довольно стабильной кристаллической формой, имеющей средний размер частиц (D90) приблизительно 50 микрон, ее можно легко преобразовать в готовое лекарственное средство для клинических применений. Кристаллическая форма С сесквигидрата соединения А и кристаллическая форма С* сесквигидрата соединения А имеют по существу одинаковые положения пиков, хотя относительные интенсивности различаются, как показано на фиг. 7А и 7В.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма D соединения А. Как показано на фиг. 8, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы D обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 8).

Таблица 5. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы D соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	5,698822	15,50835	100,00
2	6,372973	13,86926	23,70
3	6,763580	13,06914	37,84
4	9,321335	9,48795	23,16
5	9,812119	9,01446	13,28
6	10,276560	8,60807	35,66
7	11,536360	7,67073	25,75
8	12,455850	7,10647	74,42
9	12,910680	6,85712	71,73
10	13,376630	6,61929	18,56
11	13,895960	6,37306	24,00
12	17,837810	4,97262	51,71
13	18,330370	4,84010	11,08
14	18,793570	4,72184	66,01
15	18,902030	4,69498	46,41
16	23,679050	3,75753	44,14
17	25,039630	3,55636	25,98
18	25,691290	3,46761	62,03
19	25,929530	3,43629	35,59
20	26,721510	3,33621	55,20

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма Е соединения А. Как показано на фиг. 9, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы Е обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 9).

Таблица 6. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы Е соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	6,241343	14,16147	40,68
2	8,596938	10,28573	100,00
3	9,504722	9,30530	83,73
4	11,031640	8,02052	23,83
5	11,497400	7,69663	11,59
6	12,001170	7,37466	39,12
7	12,535330	7,06158	19,06
8	13,441520	6,58748	12,63
9	13,834690	6,40114	17,59
10	14,368380	6,16456	20,24
11	14,660220	6,04250	23,57
12	15,056200	5,88446	25,60
13	15,298870	5,79166	30,55
14	16,168720	5,48199	10,83
15	16,928060	5,23775	15,64
16	17,909930	4,95276	15,64
17	18,332760	4,83947	12,66
18	18,985490	4,67454	81,75
19	19,542210	4,54261	19,74
20	20,065340	4,42534	18,43
21	21,355580	4,16080	16,02
22	22,197250	4,00490	12,02
23	22,882840	3,88644	44,57
24	23,329540	3,81303	16,10
25	24,167640	3,68266	22,03
26	24,594340	3,61973	13,66
27	25,104500	3,54731	24,04
28	25,653540	3,47263	28,60
29	26,311740	3,38723	12,57
30	26,960840	3,30714	47,05
31	27,372450	3,25834	24,13
32	30,900990	2,89385	13,58

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма F соединения А. Как показано на фиг. 10, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы F обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 10).

Таблица 7. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы F соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	5,164817	17,11054	18,62
2	6,265009	14,10802	100,00
3	7,718327	11,45452	25,32
4	9,677702	9,13936	44,33
5	10,383570	8,51960	22,57
6	11,790820	7,50575	32,97
7	13,723440	6,45278	25,29
8	15,584450	5,68617	14,07
9	17,549580	5,05363	18,14
10	18,043220	4,91647	20,24
11	19,455350	4,56269	18,01
12	20,219940	4,39185	11,79
13	21,698520	4,09581	11,54
14	23,088810	3,85223	9,97
15	24,663300	3,60976	16,93
16	25,328640	3,51643	20,84
17	27,266460	3,27076	19,09

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма G соединения А. Как показано на фиг. 11, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы G обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 11).

Таблица 8. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы G соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	6,267537	14,10234	100,00
2	8,582008	10,30359	86,00
3	9,618750	9,19524	44,68
4	10,275970	8,60857	24,39
5	11,017290	8,03093	18,64
6	12,610230	7,01981	32,77
7	17,527530	5,05994	10,07
8	25,417370	3,50435	12,46

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма H соединения А. Как показано на фиг. 12, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы H обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 12):

Таблица 9. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы H соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	9,512062	9,29813	98,78
2	12,004320	7,37274	26,49
3	13,541340	6,53915	20,04
4	15,365480	5,76670	95,81
5	16,968260	5,22543	10,51
6	19,012000	4,66808	100,00
7	22,960770	3,87342	28,45
8	24,196220	3,67838	12,53
9	27,019090	3,30014	15,33
10	27,407580	3,25424	14,82
11	30,987400	2,88597	54,55
12	34,747080	2,57970	37,66
13	34,847130	2,57892	18,31

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма I соединения А. Как показано на фиг. 13, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы I обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 13).

Таблица 10. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	9,781318	9,04277	11,42
2	9,999168	8,84624	29,97
3	11,122150	7,95545	23,42
4	11,733710	7,54215	25,61
5	12,875280	6,87589	34,34
6	13,300160	6,65718	23,76
7	13,910390	6,36648	60,31
8	14,407420	6,14795	9,87
9	17,068630	5,19493	34,10
10	17,386020	5,10081	16,04
11	17,617300	5,03436	19,72
12	17,867220	4,96450	14,63
13	18,357910	4,83290	24,29
14	18,523090	4,79017	13,03
15	19,436470	4,56708	10,08
16	20,783590	4,27400	49,24
17	21,932050	4,05272	12,18
18	23,735310	3,74875	100,00
19	26,370620	3,37980	23,75
20	26,910000	3,31327	14,41
21	29,375560	3,04055	13,59

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма J соединения А. Как показано на фиг. 14, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы J обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 14).

Таблица 11. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы J соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	6,373412	13,86831	100,00
2	8,683933	10,18288	16,83
3	9,870480	8,96129	81,21
4	10,319060	8,57272	40,38
5	11,745780	7,53443	10,78
6	12,798320	6,91706	46,90
7	13,897120	6,37253	11,41
8	18,084060	4,90546	22,40
9	19,296010	4,60001	14,07
10	22,983790	3,86960	15,54
11	23,764680	3,74418	20,79
12	25,777610	3,45619	18,26

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма К соединения А. Как показано на фиг. 15, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы К обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 15):

Таблица 12. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы К соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	6,366743	13,88282	100,00
2	10,801500	8,19088	2,32
3	12,610210	7,01982	1,71
4	12,776830	6,92865	1,31
5	19,240180	4,61323	6,52
6	25,187350	3,53583	1,06
7	25,764490	3,45792	3,92
8	32,368130	2,76595	1,14
9	34,142730	2,62614	1,17

В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма L соединения А. Как показано на фиг. 16, порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы L обычно имеют следующие углы дифракции пиков (где "расстояние" показано в виде "d-величины" на фиг. 16).

Таблица 13. Рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы L соединения А

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	6,782871	13,03202	100,00
2	17,785330	4,98718	11,49
3	20,563890	4,31916	3,06
4	23,424800	3,79773	10,86
5	27,554460	3,23722	5,78

Для кристаллических форм А, В, С, С*, D, F, G, H, I, J, K и L, описанных выше, приведены только главные пики (т.е. самые характеристические, значительные, уникальные и/или воспроизводимые пики); дополнительные пики можно получить из дифрактограмм общепринятыми способами. Главные пики, описанные выше, могут воспроизводиться в пределах ошибки (± 2 в конце приведенного разряда десятичной дроби, или $\pm 0,2$ в установленном значении).

Кристаллические формы А, В, С, С*, D, F, G, H, I, J, K и L соединения А предполагаются в виде ангидрида, гидрата и сольвата, исходя из потери веса в ходе ТГА (мас.%):

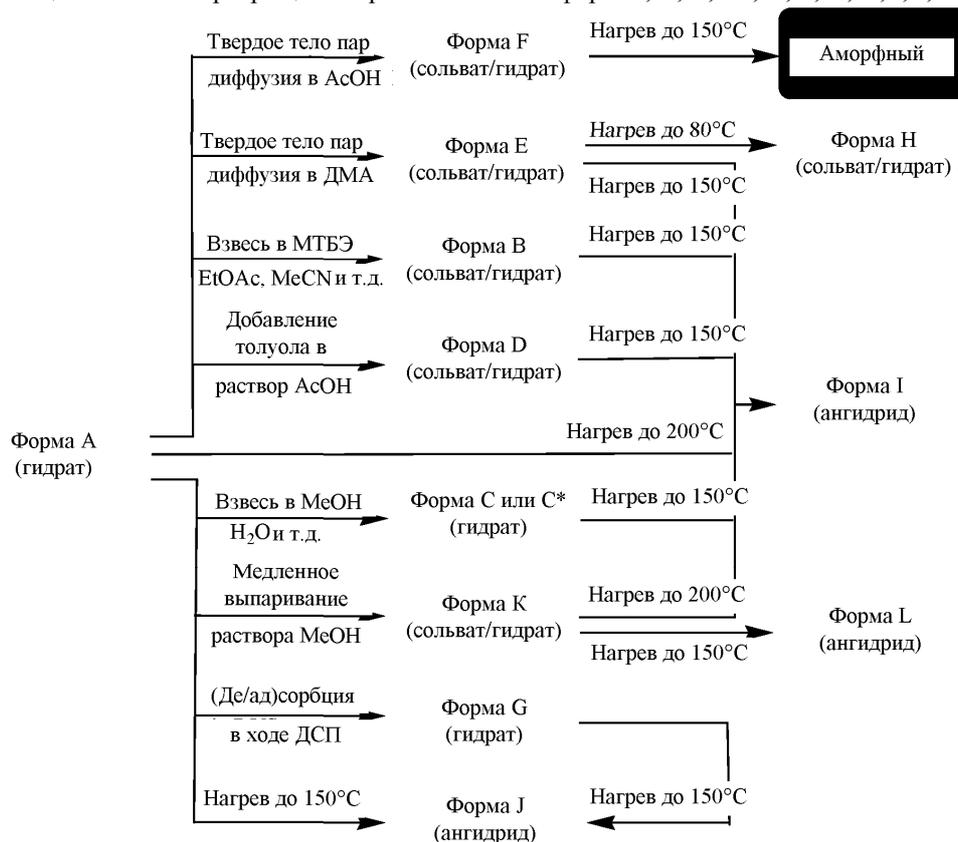
Таблица 14. Обобщение характеристик кристаллических форм

Кристаллическая форма	Потеря веса в ходе ТГА (мас.%)	Предполагаемая форма
форма А	4,7	гидрат
форма В	6,0	сольват/гидрат
форма С	8,6	гидрат
форма С*	8,9	гидрат
форма D	34,5	сольват/гидрат
форма E	38,3	сольват/гидрат
форма F	34,5	сольват/гидрат
форма G	6,5	гидрат
форма H	24,8	сольват/гидрат
форма I	1,8	ангидрид
форма J	1,1	ангидрид
форма K	12,8	сольват/гидрат
форма L	1,8	ангидрид

Эндотерма плавления не наблюдалась для любого из образцов перед разложением.

Взаимопревращение кристаллических форм А, В, С, С*, D, F, G, H, I, J, K и L показано в табл. 15 (форму А использовали в качестве исходного вещества в работе по проверке полиморфов).

Таблица 15. Взаимопревращение кристаллических форм А, В, С, С*, D, F, G, H, I, J, K и L



Найдено, что среди четырех гидратов (формы А, С, С* и G) форма С является самой пригодной и стабильной кристаллической формой в ходе способа изготовления соединения А в качестве АФС. Нагревание гидратов или гидратов/сольватов при очень высокой температуре вызывает потерю воды или растворителей и дает ангидриды, однако примечательно, что этот способ используют для изучения взаимопревращения разных кристаллических форм, и он не может быть пригодным для изготовления соединения А.

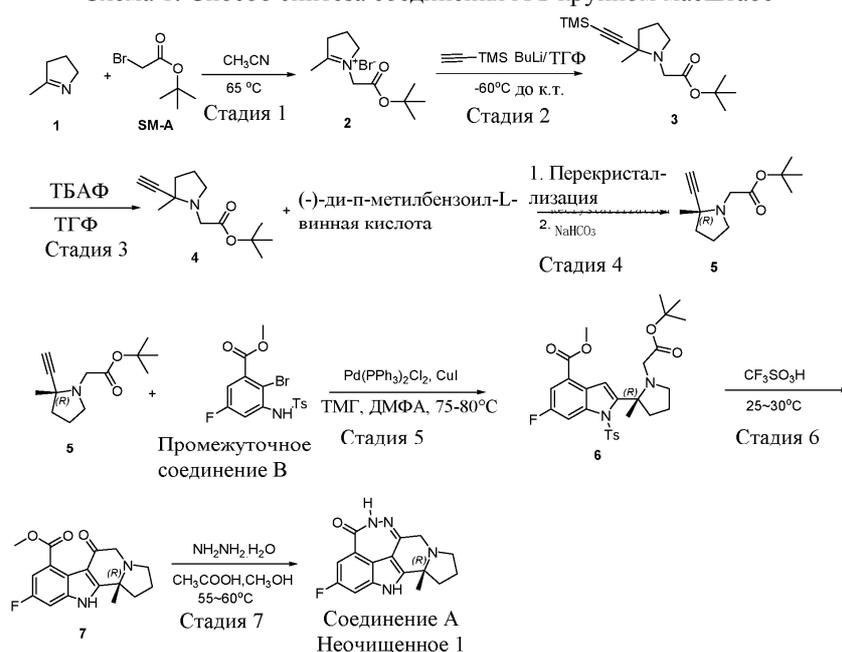
В другом аспекте настоящего изобретения предложены кристаллические формы А, В, С, С*, С**, С***, D, F, G, H, I, J, K и L соединения А существенной чистоты. То есть каждая из кристаллических форм является по существу чистой в одной конкретной кристаллической форме соединения I и по существу не содержит другие кристаллические формы соединения I. В одном воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма А существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма В существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма С существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма D существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма F существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма G существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма H существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма I существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма J существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма K существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%;

98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше. В другом воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма L существенной чистоты, так что уровень чистоты 97,0%; 97,5%; 98,0%; 98,5%; 98,6%; 98,7%; 98,8%; 98,9%; 99,0%; 99,1%; 99,2%; 99,3%; 99,4%; 99,5% или выше.

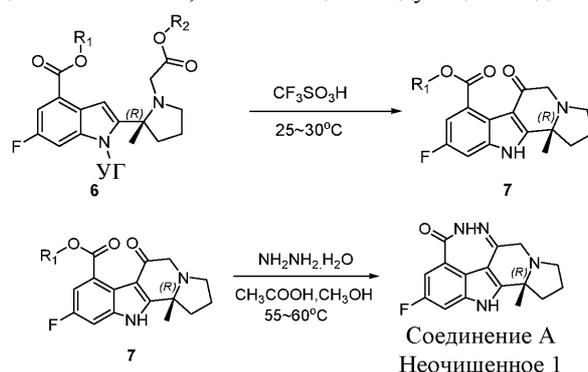
В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы получения соединения формулы I, формулы II и формулы III.

В одном воплощении настоящего изобретения предложена кристаллическая форма С сесквигидрата соединения А, полученная или очищенная согласно способам, изображенным на схеме 1. Новые способы синтеза и способы кристаллизации/перекристаллизации, раскрытые в данном документе, устраняют многие проблемы, связанные со способами, представленными прежде, такие как улучшенная оптическая чистота свободного основания соединения А посредством образования и перекристаллизации диастереомерной соли с хиральной кислотой, такой как (+)-ди-п-метилбензоил-D-винная кислота, и дают много преимуществ по сравнению с существующими способами. А именно, способы, раскрытые в данном документе, особенно подходят для воспроизводимого в промышленном масштабе изготовления сесквигидрата соединения А высокого качества и хорошими выходами.

Схема 1. Способ синтеза соединения А в крупном масштабе



Как показано на схеме 1, в настоящей заявке предложен крупномасштабный способ получения соединения А в форме свободного основания, включающий следующие стадии:



где R_1 и R_2 независимо выбраны из C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила; и УГ является уходящей группой, такой как Ts.

Схема 2. Способ синтеза сесквигидрата соединения А (кристаллическая форма С)



Как показано на схеме 2, в настоящей заявке предложен крупномасштабный способ получения кристаллической формы сесквигидрата соединения А, включающий следующие стадии:

i) взаимодействие свободного основания соединения А с расщепляющим агентом (таким как хиральная кислота, например (+)-ди-п-метилбензоил-D-винная кислота) в соответствующем растворителе (таком как спирт, дополнительно таким как изопропиловый спирт) в присутствии щелочи, получая соединение А-неочищенное 2;

ii) перекристаллизация соединения А-неочищенного 2 в смешанном растворителе, таком как i-PrOH и вода, в течение определенного времени и при определенной температуре, получая кристаллические формы соединения А.

Кристаллические формы соединения А можно получить следующим общим способом: кристаллическую форму С сесквигидрата соединения А нагревают с растворителем до полного растворения. После фильтрации, охлаждения, кристаллизации, фильтрации и сушки получают соответствующие разные кристаллические формы. Пример способа кристаллизации для получения кристаллической формы А соединения А описан в примере 3 (ниже). Вышеописанную кристаллизацию можно осуществлять в единственном растворителе, смеси органических растворителей или смеси воды и органического растворителя(-ей). Подходящие органические растворители для кристаллизации можно выбрать из, но не ограничиваясь этим, низших алкиловых спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров, галогенированных углеводородов, алканов, галогенированного бензола, алифатического нитрила и других ароматических растворителей. Предпочтительные растворители включают, например, изопропанол, этилацетат, воду, N,N-диметилформамид, метанол, этанол, ацетон, ацетонитрил и их смеси.

Термин "низшие алкиловые спирты" в данном документе включает неразветвленные или разветвленные C₁-C₈, предпочтительно C₁-C₆, более предпочтительно C₁-C₄, алкиловые спирты. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются этим, метанол, этанол, изопропанол и бутанол.

Термин "приблизительно", как используется в данном документе, если не указано иное, означает, что число (например, температура, pH, объем и т.д.) может изменяться в пределах $\pm 10\%$, предпочтительно в пределах $\pm 5\%$.

Сольват определен в данном документе как соединение, образующееся в ходе сольватации, например в виде сочетания молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Молекулы известных растворителей включают воду, спирты и другие полярные органические растворители. Спирты включают метанол, этанол, n-пропанол, изопропанол, n-бутанол, изобутанол и трет-бутанол. Также спирты включают полимеризованные спирты, такие как полиалкиленгликоли (например, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль). Предпочтительным растворителем обычно является вода. Сольваты соединений, образующиеся в ходе сольватации с водой, иногда называют гидратами.

Кристаллизацию кристаллических форм по настоящему изобретению также можно осуществлять в соответствующей системе растворителей, содержащей по меньшей мере один растворитель, в ходе выпаривания растворителя, охлаждения и/или добавления антирастворителей (растворителей, которые менее способны растворять сесквигидрат соединения А, включая, но не ограничиваясь теми, что описаны в данном документе) для достижения перенасыщения в системе растворителей.

Кристаллизацию можно осуществлять с или без затравочных кристаллов, что описано в настоящем изобретении.

Отдельные кристаллические формы, раскрытые в данном документе, были разработаны при определенных условиях в зависимости от конкретных термодинамических и равновесных свойств способа кристаллизации. Следовательно, специалист в данной области техники знает, что образующиеся кристаллы являются результатом кинетических и термодинамических свойств способа кристаллизации. При определенных условиях (например, растворитель, температура, давление и концентрация соединения) конкретная кристаллическая форма может быть более стабильной, чем другая кристаллическая форма (или в действительности более стабильной, чем любые другие кристаллические формы). Однако конкретные кристаллы с относительно низкой термодинамической стабильностью могут обладать преимущественной кинетической стабильностью. Дополнительные факторы помимо кинетики, такие как время, распределение примесей, перемешивание и наличие или отсутствие затравочных кристаллов и т.д., также могут влиять на кристаллическую форму.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, каждая из которых содержит эффективное количество соединения А, в частности сесквигидрата соединения А, в любой из вышеописанных кристаллических форм А, В, С, С*, С**, D, E, F, G, H, I, J, K и L и фармацевтически приемлемый носитель. Активное соединение(-я) может составлять 1-99 мас.%, предпочтительно 1-70 мас.%, или более предпочтительно 1-50 мас.%, или наиболее предпочтительно 5-40 мас.% композиции.

Фармацевтические композиции можно вводить перорально в формах, таких как капсулы, таблетки, пилюли, порошки, в ходе инъекции замедленного высвобождения в такой форме как стерильный раствор, суспензия или эмульсия; посредством формы для местного лечения, такой как паста, крем или мазь; или через ректальную форму, такую как суппозитории. Фармацевтические композиции могут находиться в однократной лекарственной форме, которая подходит для применений точного дозирования. Кроме того, фармацевтические композиции могут включать другие активные фармацевтические суб-

станции.

Подходящие фармацевтические носители включают воду, разные органические растворители и разные инертные разбавители или наполнители. При необходимости фармацевтические композиции могут содержать разные вспомогательные вещества, такие как вкусовые вещества, связывающие вещества и эксципиенты. Для перорального введения таблетки и капсулы могут содержать разные эксципиенты, такие как лимонная кислота, целый ряд разрыхлителей, таких как крахмал, альгиновые кислоты и некоторые силикаты, и целый ряд связывающих веществ, таких как сахароза, желатин и гуммиарабик. Кроме того, смазывающие вещества, включая стеарат магния и тальковые наполнители, обычно используют при изготовлении таблеток. Те же самые виды твердых компонентов также можно использовать для создания мягких и твердых желатиновых капсул. Когда для перорального введения требуется водная суспензия, активное соединение можно смешать с целым рядом сочетаний подсластителей или ароматизаторов, пигментов или красителей. При необходимости можно использовать целый ряд эмульгаторов или полученные суспензии; можно использовать разбавители, такие как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин, или их сочетание.

Вышеописанные фармацевтические композиции предпочтительно вводить перорально.

Вышеописанные фармацевтические композиции предпочтительно находятся в форме капсулы или таблетки.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединений по данному изобретению (т.е. сесквигидрата соединения А и любой из его вышеописанных кристаллических форм А, В, С, С*, С**, D, E, F, G, H, I, J, K и L) в изготовлении лекарственных средств, которые являются полезными для лечения видов рака, реагирующих на ингибирование Parp1 и Parp2.

В одном воплощении настоящего изобретения предложено применение соединений по данному изобретению (т.е. сесквигидрата соединения А и любой из его вышеописанных кристаллических форм А, В, С, С*, С**, D, E, F, G, H, I, J, K и L) в изготовлении лекарственных средств, которые являются полезными для лечения или предотвращения панкреатита, болезни почек, рака, ангиогенеза или связанных с ангиогенезом заболеваний у млекопитающих.

Сесквигидрат соединения А и другие кристаллические формы А, В, С, С*, С**, D, E, F, G, H, I, J, K и L свободного основания по данному изобретению можно применять для лечения или предотвращения заболеваний, выбранных из, но не ограничиваясь этим, ангиогенеза опухоли, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероза, заболеваний кожи, таких как псориаз и склеродермия, вызванных диабетом заболеваний кожи, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастных дегенеративных пятен, гемангиомы, глиомы, внутренней опухоли Капоши, рака яичников, рака молочной железы, рака легких, включая мелкоклеточный рак легких, рака поджелудочной железы, лимфомы, опухолей предстательной железы, толстой кишки и кожи, и их осложнений. Среди млекопитающих, упомянутых в данном документе, предпочтительным является человек.

Заболевания, подвергаемые лечению вышеописанными способами лечения, предпочтительно выбраны из опухолей с мутантными BRCA1 и BRCA2, таких как рак молочной железы с мутантными BRCA1 и BRCA2, рак яичников и их осложнения.

Вышеописанные способы можно применять в сочетании с любой химиотерапией (например, ТМЗ (темозоломид) и доцетаксел), биологической терапией или лучевой терапией.

Дозировку активной фармацевтической субстанции или соединения при введении определяют по индивидуальным потребностям пациента, получающего лечение, способу введения, тяжести заболевания или болезни, режиму дозирования, а также в ходе оценки и решения назначенного врача. Однако, исходя из активного соединения, предпочтительный диапазон эффективной дозировки может составлять приблизительно 0,01-320 мг в сутки на килограмм веса тела; или более предпочтительно 0,1-10 мг в сутки на килограмм веса тела в виде однократной или отдельных доз.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены кристаллические формы соединения А для клинических применений. В частности, настоящее изобретение относится к клиническому лечению с кристаллическими формами соединения А со следующими вариантами лечения для пациентов с раком: дозировка кристаллических форм соединения А, выбранных из группы, состоящей из кристаллической формы А, В, С, С*, С**, D, E, F, G, H, I, J, K и L, может составлять 1-320 мг/сутки с частотой введения 1-3 раза в сутки; предпочтительная дозировка составляет 5-240 мг/сутки с частотой введения 1-3 раза в сутки; более предпочтительная дозировка 10-200 мг/сутки с частотой введения 2 раза в сутки.

Следующие способы синтеза, конкретные примеры и исследования эффективности дополнительно описывают конкретные аспекты настоящего изобретения. Они не ограничивают или сокращают объем настоящего изобретения никаким образом.

Примеры

Имеют в виду, что примеры ниже являются показательными, и были приложены усилия, чтобы гарантировать точность в отношении используемых чисел (например, количеств, температуры и т.д.), но некоторые экспериментальные ошибки и отклонения должны быть известны специалисту в данной области техники. Если не указано иное, то температура приводится в градусах Цельсия. Реагенты были приобретены у промышленных поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, Alfa Aesar или TCI, и использова-

лись без дополнительной очистки, если не указано иное.

Если не указано иное, то реакции, приведенные ниже, осуществлялись под положительным давлением азота или аргона или с сушильной трубкой в безводных растворителях; реакционные колбы были оснащены резиновыми перегородками для введения субстратов и реагентов с помощью шприца; и стеклянную посуду сушили в печи и/или сушили нагреванием.

¹H ЯМР спектры и ¹³C ЯМР регистрировали на приборе Varian, работающем при 400 МГц.

Данные интенсивности рентгеновского излучения от бесцветного плоского кристалла измеряли при 173(2) К, используя дифрактометр Bruker APEX-II CCD (Charge-Coupled Device - прибор с зарядовой связью) (Cu K α излучение, λ равно 1,54178 Å). Микроизображение поляризованного света записывали при комнатной температуре.

ТГА выполняли, используя Q500 TGA (thermogravimetric analyzer -термогравиметрический анализатор) от TA Instruments. Температуру калибровали, используя никель, и вес, используя поставляемые TA стандартные гири, и сверяли с дегидратацией и разложением моногидрата оксалата кальция.

ДСК выполняли, используя Q2000 DSC (differential scanning calorimeter -дифференциальный сканирующий калориметр) от TA instruments, линейно изменяющийся от 25°C до требуемой температуры при скорости нагрева 10°C/мин, используя N₂ в качестве продувочного газа, с рифленным тиглем.

В следующих примерах могут быть использованы приведенные ниже сокращения:

AcOH - уксусная кислота;

AcN - ацетонитрил;

водн. - водный;

солевой раствор - насыщенный водный раствор хлорида натрия;

Bn - бензил;

BnBr - бензилбромид;

CH₂Cl₂ - дихлорметан;

DMFA - N,N-диметилформамид;

Dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;

ДБУ - 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундецен-7-ен;

ДИЭА или ДИПЭА - N,N-диизопропилэтиламин;

DMAPI - 4-N,N-диметиламинопиридин;

DMFA - N,N-диметилформамид;

DMCO - диметилсульфоксид;

EtOAc - этилацетат;

EtOH - этанол;

Et₂O или эфир - диэтиловый эфир;

г - грамм;

ч - час;

НАТУ - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат;

HCl - хлористо-водородная кислота;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

ИПС - 2-пропанол;

i-PrOH - изопропиловый спирт;

мг - миллиграмм;

мл - миллилитр;

ммоль - миллимоль;

MeCN - ацетонитрил;

MeOH - метанол;

мин - минуты;

мс или MC - масс-спектр;

Na₂SO₄ - сульфат натрия;

ПЭ - петролейный эфир;

ПФК - полифосфорная кислота;

Rt - время удержания;

К.т. или к.т. - комнатная температура;

ТБАФ - тетрабутиламмония фторид;

TBSCl - трет-бутилдиметилсилилхлорид;

ТФК - трифторуксусная кислота;

ТГФ - тетрагидрофуран;

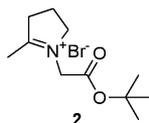
ТСХ - тонкослойная хроматография;

TMSCl - триметилсилилхлорид;

мкл - микролитры.

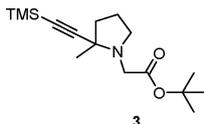
Пример 1. Получение соединения А в форме свободного основания и кристаллической формы С сесквигидрата соединения А в крупном масштабе.

Стадия 1. Синтез соединения-2



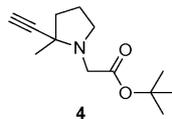
трет-Бутилбромацетат (51,7 кг) растворяли в безводном ацетонитриле (72 кг). Температуру повышали до 65-75°C, затем добавляли метилпирролин (22 кг). Реакционную смесь конденсировали после завершения реакции, оставшийся ацетонитрил удаляли, добавляя ТГФ, и затем конденсировали. После того, как ГХ (газовая хроматография) показала полное удаление ацетонитрила, добавляли еще ТГФ и перемешивали. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и собирали. Получали 44,1 кг твердого белого соединения-2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,91 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) м.д.

Стадия 2. Синтез соединения-3



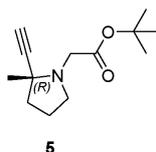
К холодному (-60°C) раствору триметилсилилацетилен (12,4 кг) в ТГФ добавляли раствор н-бутиллития в гексане (43,4 кг). После завершения добавления раствора н-бутиллития полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 1-2 часов, и затем весь раствор переносили в суспензию соединения-2 (31 кг) в ТГФ, охлажденную при -60°C. После завершения переноса полученную в результате смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, экстрагировали петролейным эфиром. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, конденсировали, получая 25,1 кг соединения-3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,34 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,78 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 0,13 (s, 9H) м.д.

Стадия 3. Синтез соединения-4



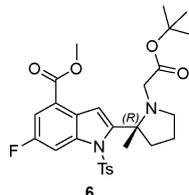
К холодному (0-5°C) раствору 70,1 кг соединения-3 в ТГФ добавляли тетрабутиламмония фторид (13,3 кг) в ТГФ. После завершения удаления силильной группы реакцию гасили водой, экстрагировали петролейным эфиром (290 кг), и органическую фазу конденсировали и пропускали через прокладку из силикагеля. Фильтрат конденсировали, получая 48 кг соединения-4. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,36 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,82 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,70 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (s, 3H) м.д.

Стадия 4. Синтез соединения-5



Раствор соединения-4 (48 кг) в ТГФ нагревали до 50-60°C. К вышеприведенному раствору добавляли раствор (-)-ди-п-метилбензоил-*L*-винной кислоты (69,6 кг) в ТГФ. Полученную в результате смесь перемешивали при 50-60°C 1-2 ч и затем постепенно охлаждали до 0-10°C. Полученную в результате твердую соль фильтровали и ресуспендировали в метил-трет-бутиловом эфире, и нагревали при 50-60°C в течение 1 ч. Смесь постепенно охлаждали до 0-5°C. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, получая 13,1 кг грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество обрабатывали водным гидроксидом натрия, экстрагировали петролейным эфиром, конденсировали, получая 13,1 кг соединения-5 (э.и. (энантиомерный избыток) не менее 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,36 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,82 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,70 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (s, 3H) м.д.

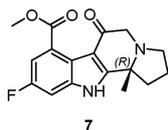
Стадия 5. Синтез соединения-6



Промежуточное соединение В (14 кг), бис(трифенил)палладия дихлорид (0,7 кг), CuI (0,42 кг) и тетраметилгуанидин (11,5 кг) растворяли в ДМФА (48,1 кг). Полученный в результате раствор переме-

шивали и дегазировали, и затем нагревали в атмосфере азота. Раствор соединения-5 (9,24 кг) в ДМФА (16 кг) добавляли по каплям. После охлаждения органическую фазу конденсировали, остаток смешивали с водой (145 кг) и метил-трет-бутиловым эфиром (104 кг), всю смесь пропускали через прокладку из целита, разделяли. Органическую фазу промывали раствором тиомочевины (14 кг) в воде (165 кг) и соевым раствором (100 кг), конденсировали. Остаток растворяли в смеси н-гептана (120 кг) и этилацетата (28 кг). Раствор смешивали с углем (1,4 кг), нагревали при 40-50°C в течение 1-2 часов, фильтровали через прокладку из силикагеля. Фильтрат конденсировали, получая твердое соединение-6 (14,89 кг) и жидкий фильтрат (13 кг гептанового раствора, содержащего 1,24 кг соединения-6). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,85 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,37 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,94 (d, J=16,0, Гц, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 9H) м.д.

Стадия 6. Синтез соединения-7



Вышеприведенный гептановый раствор соединения-6 добавляли в холодную трифторметансульфоновую кислоту (66,1 кг), поддерживая внутреннюю температуру ниже 25°C. Затем твердое соединение-6 (14,87 кг) добавляли порциями. После завершения добавления соединения-6 реакционную смесь нагревали до 25-30°C и перемешивали до завершения реакции. Всю смесь выливали в раствор ацетата натрия (123,5 кг) в воде (240 кг). Затем pH раствора доводили до 7-8, добавляя твердый карбонат калия (46,1 кг). Смесь экстрагировали дихлорметаном (509 кг), конденсировали. Остаток смешивали с н-гептаном (41 кг), конденсировали снова, получая осадок, который фильтровали и промывали н-гептаном (8 кг), и сушили. Получали 8,78 кг соединения-7. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 7,35 (dd, J=9,2, 1,6 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=9,2, 1,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,21 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,49 (s, 3H) м.д.

Стадия 7. Синтез соединения А-неочищенного 1



Соединение-7 (8,76 кг) растворяли в метаноле (69 кг) и внутри охлаждали ниже 25°C. Добавляли уксусную кислоту (9,3 кг) и гидрат гидразина (7,4 кг, 85%), поддерживая внутреннюю температуру ниже 25°C. После дегазации и вновь заполнения азотом (повторяли три раза) реакционную смесь перемешивали при 55-60°C в течение 4 часов. После завершения реакции смесь смешивали с водой (29 кг). Органическую фазу конденсировали и добавляли карбонат калия (12,5 кг) в воде (40 кг). Полученное в результате твердое вещество фильтровали, промывали водой (18,3 кг). Твердое вещество суспендировали в воде (110 кг), центрифугировали, сушили и суспендировали с этанолом (9,4 кг), центрифугировали, фильтровали, промывали этанолом, сушили в вакууме, получая соединение А-неочищенное 1 (7,91 кг). ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,0 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H, J=9,6, 2,0 Гц), 7,19 (dd, 1H, J=9,6, 2,0 Гц), 3,77 (d, 1H, J=16,4 Гц), 3,34 (d, 1H, J=16,4 Гц), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 1,73-1,75 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,43-1,45 (m, 1H) м.д. MS (ЭСИ (электроспрей-ионизация)) m/e [M+1]⁺ 299.

Стадия 8. Синтез соединения А-неочищенного 2



При защите азотом соединение А (неочищенное 1) (7,88 кг) перемешивали с изопропанолом (422 кг) и нагревали при 70-80°C в течение 1-2 ч до полного исчезновения твердого вещества. Добавляли раствор (+)-ди-п-метилбензоил-D-винной кислоты (10,25 кг) в изопропанол (84,4 кг). Смесь перемешивали в течение 14-16 ч, фильтровали и промывали изопропанолом (16 кг), сушили. Полученную в результате соль добавляли в перемешиваемый раствор карбоната калия (6,15 кг) в воде (118 кг). Осадок центрифугировали, фильтровали, промывали водой (18 кг). Твердое вещество суспендировали в воде (110 кг), центрифугировали, сушили. Твердое вещество растворяли в ТГФ (75 кг), добавляли активированный уголь (0,8 кг). Смесь дегазировали и повторно защищали в атмосфере азота, перемешивали и нагревали при 40-45°C в течение 1-2 ч, охлаждали, фильтровали через целит, конденсировали, получая твердое вещество,

которое дополнительно суспендировали в этаноле (6,5 кг), фильтровали, получая 5,6 кг соединения А неочищенного 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,0 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H, $J=9,6, 2,0$ Гц), 7,19 (dd, 1H, $J=9,6, 2,0$ Гц), 3,77 (d, 1H, $J=16,4$ Гц), 3,34 (d, 1H, $J=16,4$ Гц), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 1,73-1,75 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,43-1,45 (m, 1H) м.д. МС (ЭСИ) m/e $[\text{M}+1]^+$ 299.

Стадия 9. Синтез сесквигидрата соединения А



Соединение А-неочищенное 2 (5,3 кг) смешивали с раствором изопропанола (41,6 кг) и водой (15,9 кг). Смесь дегазировали и повторно защищали в атмосфере азота, и затем нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2-4 ч до полного растворения твердого вещества. Температуру повышали до 70-80°C и добавляли воду (143 кг). Полученную в результате смесь нагревали до внутренней температуры 70-80°C и затем нагревание останавливали, но осторожно перемешивали в течение 16 ч. Осадок фильтровали, промывали водой (19 кг) и суспендировали в воде (21 кг) в течение 2 ч. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, промывали водой (20 кг). Отфильтрованное твердое вещество сушили при температуре ниже 45°C в течение 24-36 ч. Получали сесквигидрат соединения А (4,22 кг) с размером частиц $D_{90}=51,51$ мкм, $D_{50}=18,62$ мкм, $D_{10}=7,63$ мкм. Этот диапазон PSD (particle-size distribution - распределение частиц по размерам) практически идеален для разработки состава.

Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы С, см. фиг. 7А. ^1H -ЯМР спектр кристаллической формы С сесквигидрата соединения А показан на фиг. 17. ^{13}C -ЯМР спектр кристаллической формы С сесквигидрата соединения А показан на фиг. 18. Спектр ДСП кристаллической формы С сесквигидрата соединения А показан на фиг. 19. Спектр ТГА кристаллической формы С сесквигидрата соединения А показан на фиг. 20, где 0,5 молекулы воды теряется при 50°C и другая 1,0 молекула воды теряется при 100°C, что подтверждает, что молярное число воды в кристаллической форме составляет 1,5. Спектр ДСК кристаллической формы С сесквигидрата соединения А показан на фиг. 21.

Количественный элементарный анализ кристаллической формы С сесквигидрата соединения А представлен в табл. 16. Абсолютная разница в содержании С, Н, N, найденном и вычисленном, составляет менее 0,3% и согласуется с молекулярной формулой, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$. Анализ осуществляли в двух опытах.

Таблица 16. Количественный элементарный анализ кристаллической формы С сесквигидрата соединения А

Анализ	Теория (%)	Найдено (%)	Абсолютная разница (%)
С	59,07	59,05	0,02
Н	5,58	5,59	0,01
N	17,22	17,48	0,26

Остаточные уровни всех растворителей, используемых для получения кристаллической формы С сесквигидрата соединения А, исследовали в клинической партии (03035-20131201) и регулировали значительно ниже стандарта ICH (International Conference on Harmonisation - Международная конференция по гармонизации).

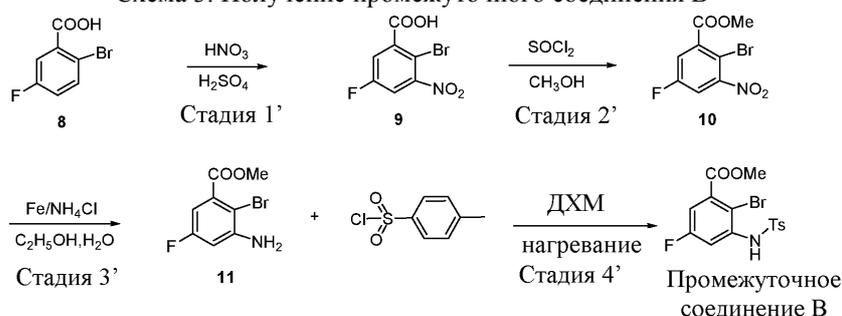
Таблица 17. Остаточные растворители

Остаточный растворитель	Приемлемые критерии	Остаточный уровень
Изопропанол	не более чем 5000 м.д.	194 м.д.
н-Гептан	не более чем 5000 м.д.	н.о. (не обнаружили)
Дихлорметан	не более чем 600 м.д.	н.о.
Метил-трет-бутиловый эфир	не более чем 5000 м.д.	н.о.
Метанол	не более чем 3000 м.д.	37 м.д.
Этанол	не более чем 5000 м.д.	28 м.д.
Этилацетат	не более чем 5000 м.д.	н.о. м.д.
N,N-Диметилформамид	не более чем 880 м.д.	н.о. м.д.
Тetraгидрофуран	не более чем 720 м.д.	3 м.д.

Было установлено, что содержание воды в кристаллической форме С сесквигидрата соединения А составляет 8,6% (способ по Карлу Фишеру), что согласуется с теоретическим содержанием воды (8,3%, как показано на диаграмме ТГА на фиг. 20) его молекулярной формулы, $C_{16}H_{15}FN_4O \cdot 1,5H_2O$.

Растворимость в воде кристаллической формы С сесквигидрата соединения А очень низкая (приблизительно 0,04 мг/мл), однако ее растворимость в желудочном соке (ИЖС) достаточно высокая (приблизительно 4,5 мг/мл). Это значительное различие в растворимости делает кристаллическую форму С сесквигидрата соединения А хорошей формой лекарственной субстанции (АФС). Перекристаллизацию и суспендирование соединения А АФС можно легко осуществить в водно-спиртовом растворе, предпочтительной системе растворителей для изготовления АФС. Высокая растворимость в ИЖС позволяет сесквигидрату соединения А в желудке быстро растворяться и всасываться.

Схема 3. Получение промежуточного соединения В

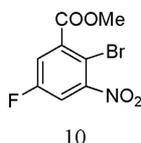


Стадия 1'. Синтез соединения-9



Имеющееся в продаже соединение-8 (50 кг) растворяли в концентрированной серной кислоте (349,5 кг) и перемешивали. Добавляли смесь концентрированной азотной кислоты (95%, 24,9 кг) и концентрированной серной кислоты (50,0 кг), регулируя внутреннюю температуру между 35-43°C. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Полученную в результате суспензию центрифугировали, и твердое вещество собирали и суспендировали в воде (245 кг), центрифугировали и сушили при 45°C потоком воздуха, получая 48,5 кг соединения-9.

Стадия 2'. Синтез соединения-10



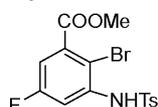
Соединение-9 (48,5 кг) растворяли в метаноле (121,5 кг) и добавляли тионилхлорид (49,5 кг). После завершения этерификации реакционную смесь охлаждали до 0-5°C в течение 2-12 часов. Осадок центрифугировали и фильтровали, промывали метанолом, суспендировали в воде, центрифугировали и фильтровали снова, сушили, получая 26,4 кг соединения-10. 1H -ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (dd, J=8,0, 2,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,0, 2,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H) м.д.

Стадия 3'. Синтез соединения-11



Соединение-10 растворяли в смеси этанола (106 кг) и воды (132 кг). Добавляли хлорид аммония (26,4 кг), затем порциями добавляли железный порошок (26,4 кг). Смесь перемешивали при 75-85°C в течение 3 часов, охлаждали до к.т., экстрагировали этилацетатом (236 кг). Органическую фазу промывали водным $NaHCO_3$ (230 кг) и затем водным сульфатом, конденсировали, получая 24 кг соединения-11. 1H -ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,73 (dd, J=8,0, 2,8 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=8,0, 2,8 Гц, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,82 (s, 3H) м.д.

Стадия 4': Синтез промежуточного соединения В



Промежуточное соединение В

Соединение-11 (24,6 кг) растворяли в смеси метилдихлорида (240 кг) и пиридина (24,3 кг) и пе-

ремешивали в течение 30 мин. Добавляли толуолсульфонилхлорид (18,5 кг). Смесь перемешивали и нагревали при 38-45°C в течение 20-22 ч. Добавляли воду (187 кг) и перемешивали, и разделяли. Органическую фазу промывали концентрированной хлористоводородной кислотой (49 кг) и водой (49 кг), конденсировали и добавляли петролейный эфир. Образовывалось большое количество осадка. Фильтровали и сушили, получая неочищенное промежуточное соединение В. Неочищенный продукт растворяли в толуоле (32 кг) и нагревали при 60-65°C до полного растворения всех осадков. Раствор перемешивали в течение 20 минут и охлаждали до 5-15°C, и останавливали перемешивание. Суспензию центрифугировали и разделяли. Полученное в результате твердое вещество суспендировали со смесью толуола (24,6 кг) и петролейного эфира (37 кг), фильтровали и промывали петролейным эфиром, сушили, получая промежуточное соединение В хорошего качества. ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,27 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,18 (dd, J=9,6, 3,2 Гц, 1H) м.д.

Изучения длительной стабильности кристаллической формы С сесквигидрата соединения А показали, что не происходило значительного изменения химической чистоты при хранении при 25°C/60% ОВ (относительная влажность) вплоть до 12 месяцев (анализ мас./мас.: Т0 равно 99,1% и Т12 равно 99,0%) и в условиях 40°C/75% ОВ вплоть до 12 месяцев (анализ мас./мас.: Т0 равно 99,0% и Т12 равно 98,9%). Кроме того, не наблюдались изменения кристаллической формы и оптической чистоты при хранении при 25°C/60% ОВ вплоть до 12 месяцев и в условиях 40°C/75% ОВ вплоть до 12 месяцев.

Изучение растворимости показало, что кристаллическая форма С сесквигидрата соединения А едва растворима в воде (0,04 мг/мл), однако очень хорошо растворима в ИЖС (имитации желудочного сока), и получали растворимость 4,5 мг/мл.

Было установлено, что кристаллическая форма С сесквигидрата соединения А является слабо гигроскопичной.

Пример 2. Получение монокристаллической формы С** соединения А.

Проверку роста монокристалла проводили при 94 разных условиях, изменяя растворитель, температуру и способы перекристаллизации, благодаря чему получали монокристаллы, подходящие для определения структуры, в ходе диффузии паров при комнатной температуре из ИПС/воды. Кристаллическую структуру соединения А успешно определяли, используя набор данных дифракции, собранных от монокристалла.

Пример 3. Получение кристаллической формы А соединения А.

Кристаллическую форму А соединения А получали в ходе перекристаллизации свободного основания соединения А в растворе i-PrOH/H₂O.

Кристаллическую форму А изготавливали способом, подобным тому, что в примере 1, т.е. перекристаллизацией из i-PrOH/H₂O, при сушке в вакууме, которая вызывала частичную дегидратацию.

Способ: Соединение А (23 г, 77,2 ммоль) суспендировали в растворителе i-PrOH/H₂O (240 мл /360 мл) и нагревали с обратным холодильником (приблизительно 86°C), перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение приблизительно 3,0 ч до растворения всего твердого вещества. Смесь постепенно охлаждали (приблизительно 1°C/мин) до 65°C, перемешивая, и добавляли затравочный кристалл (приблизительно 20 мг, 99,1% э.и.), и затем продолжали охлаждать до комнатной температуры, оставляли при комнатной температуре на всю ночь (приблизительно 16 ч). Затем смесь фильтровали, промывали водой (80 млx2). И твердое вещество сушили в вакууме в течение 2 ч при 40°C, получая целевой продукт (18 г) в виде кристаллических кристаллов. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы А; см. фиг. 6. Результаты показали, что кристаллическая форма А представляет собой гидрат, и результат ТГА показал потерю веса 4,7 мас.% до 150°C, как показано ранее в табл. 14. Результат ДСК показал эндотерму плавления при 285,0°C (температура начала).

Пример 4. Получение кристаллической формы В соединения А.

Образец кристаллической формы В свободного основания соединения А получали посредством суспендирования кристаллической формы А свободного основания в МТБЭ при к.т.

Способ: 15,1 мг твердой формы А взвешивали в 1,5-мл сосуде и 0,3 мл МТБЭ добавляли в сосуд для получения суспензии. Смесь перемешивали при к.т. магнитной мешалкой со скоростью 800 об/мин в течение 2 суток, получая кристаллическую форму В. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы В; см. фиг. 6. Результат ТГА показал потерю веса 6,0 мас.% до 150°C. Результат ДСК показал три перекрывающиеся эндотермы до разложения при 283,5°C (температура начала).

Пример 5. Альтернативный способ получения кристаллической формы С* сесквигидрата соединения А.

Кристаллическую форму С* получали в лабораторном масштабе в ходе диффузии паров между раствором 2-метилтетрагидрофурана и воды. Чтобы отличить кристаллическую форму С, полученную в крупном масштабе в примере 1, эту кристаллическую форму, полученную в лабораторном масштабе в примере 5, называют кристаллической формой С* (кристаллическую форму С* также иногда называют кристаллической формой С в лабораторном масштабе, и кристаллическую форму С также иногда назы-

вают кристаллической формой С в крупном масштабе).

18,9 мг твердой формы А взвешивали в 3-мл стеклянном сосуде и 0,4 мл 2-метилтетрагидрофурана добавляли для получения прозрачного раствора. 3-мл сосуд закрывали в 20-мл стеклянном сосуде с 3 мл воды. Систему хранили при к.т. в течение 2 суток, позволяя пару взаимодействовать с раствором для получения кристаллической формы С*. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру полученной в результате кристаллической формы, которой соответствует фиг. 7В. Результат ТГА этого экспериментального масштаба показал потерю веса 8,9 мас.% до 150°C. Результат ДСК показал две эндотермы и экзотерму до разложения при 281,9°C.

Пример 6. Получение кристаллической формы D соединения А.

Образец кристаллической формы D соединения А получали, добавляя антирастворитель толуол в раствор уксусной кислоты кристаллической формы А соединения А.

Способ: 16,3 мг твердой формы А взвешивали в 20-мл стеклянном сосуде. 0,2 мл уксусной кислоты добавляли в сосуд для получения прозрачного раствора. Наблюдали облако после перемешивания при к.т. Добавляли 2 мл толуола в раствор постепенно, чтобы вызвать большее осаждение, получая кристаллическую форму D. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы D; см. фиг. 8. Результат ТГА показал потерю веса 34,5 мас.% до 160°C. Результат ДСК показал три перекрывающиеся эндотермы до разложения при 269,5°C.

Пример 7. Получение кристаллической формы E соединения А.

Образец кристаллической формы E соединения А получали в ходе диффузии паров между твердой кристаллической формой А свободного основания соединения А и парами ДМА.

Способ. 12,2 мг твердой формы А взвешивали в 3-мл стеклянном сосуде. 3-мл сосуд закрывали в 20-мл стеклянном сосуде с 2 мл ДМА Систему хранили при к.т. в течение 7 суток, позволяя пару взаимодействовать с твердым веществом для получения кристаллической формы E. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы E, см. фиг. 9. Результат ТГА показал потерю веса 38,3 мас.% до 150°C (содержал молекулы кристаллического гидрата). Результат ДСК показал две эндотермы до разложения при 277,1°C (температура начала).

Пример 8. Получение кристаллической формы F соединения А.

Образец кристаллической формы F соединения А получали в ходе диффузии паров между твердой кристаллической формой А соединения А и парами уксусной кислоты.

Способ: 11,0 мг твердой формы А взвешивали в 3-мл стеклянном сосуде. 3-мл сосуд закрывали в 20-мл стеклянном сосуде с 2 мл уксусной кислоты. Систему хранили при к.т. в течение 7 суток, позволяя пару взаимодействовать с твердым веществом для получения кристаллической формы F. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы F, см. фиг. 10.

Результат ТГА показал двухстадийную потерю веса 34,5 мас.% до 160°C. Результат ДСК показал четыре перекрывающиеся эндотермы до разложения.

Пример 9. Получение кристаллической формы G соединения А.

Образец кристаллической формы G соединения А получали посредством индуцированного влажностью фазового перехода кристаллической формы А соединения А в ходе теста ДСП (динамическая сорбция паров) при 25°C. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы G; см. фиг. 11. Результат ТГА показал двухстадийную потерю веса 6,5 мас.% до 150°C. Результат ДСК показал три перекрывающиеся эндотермы до разложения при 284,9°C (температура начала).

Пример 10. Получение кристаллической формы H соединения А.

Образец кристаллической формы H соединения А получали при нагревании кристаллической формы E соединения А до 80°C и охлаждении до к.т. при защите азотом. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы H; см. фиг. 12. Результат ТГА показал двухстадийную потерю веса 24,8 мас.% до 150°C. Результат ДСК показал две перекрывающиеся эндотермы до разложения при 277,9°C (температура начала).

Пример 11. Получение кристаллической формы I соединения А.

Образец кристаллической формы I соединения А получали при нагревании кристаллической формы E соединения А до 150°C и охлаждении до к.т. при защите азотом. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы I; см. фиг. 13. Результат ТГА показал потерю веса 1,8 мас.% до 150°C. Результат ДСК показал экзотерму разложения при 277,0°C (температура начала).

Пример 12. Получение кристаллической формы J соединения А.

Образец кристаллической формы J соединения А получали при нагревании кристаллической формы А соединения А до 150°C и охлаждении до к.т. при защите азотом. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы J; см. фиг. 14. Результат ТГА показал потерю веса 1,1 мас.% до 150°C. Результат ДСК показал экзотерму разложения при 285,1°C (температура начала).

Пример 13. Получение кристаллической формы K соединения А.

Образец кристаллической формы К соединения А получали в ходе медленного выпаривания MeOH раствора кристаллической формы А соединения А при к.т.

Способ: 18,3 мг твердой формы А взвешивали в 3-мл стеклянном сосуде и 1,8 мл MeOH добавляли в сосуд для получения прозрачного раствора. Раствор выпаривали при к.т., чтобы вызвать осаждение, получая кристаллическую форму К. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы К, см. фиг. 15. Результат ТГА показал потерю веса 12,8 мас.% до 150°C. Результат ДСК показал эндотерму и экзотерму до разложения при 284,2°C (температура начала).

Пример 14. Получение кристаллической формы L соединения А.

Образец кристаллической формы L соединения А получали при нагревании кристаллической формы К соединения А до 150°C и охлаждении до к.т. при защите азотом. Способ порошковой рентгеновской дифракции использовали, чтобы охарактеризовать структуру кристаллической формы L; см. фиг. 16. Результат ТГА показал потерю веса 1,8 мас.% до 150°C. Результат ДСК показал эндотерму до разложения при 281,7°C (температура начала).

Исследования эффективности

Исследование 1. Ингибирование и селективность ферментов поли(АДФ-рибозил)ирования (PAR-илирования) под действием сесквигидрата соединения А (исследуемая кристаллическая форма С).

Биохимическую эффективность сесквигидрата соединения А в ингибировании активности поли(АДФ-рибозил)ирования (PAR-илирования) PARP1, PARP2, TNKS1 (tankyrase - танкираза) и TNKS2 определяли, используя имеющиеся в продаже наборы для хемилюминесцентного анализа PARP1/2 (BPS Bioscience Inc.). GST (glutathione S-transferase - глутатион-S-трансфераза)-меченые ферменты были экспрессированы и очищены из инфицированной бакуловирусом клетки Sf9 (см. табл. 18 на структуры ферментов). Ферменты PARP1 и PARP2 были из наборов для анализа, тогда как ферменты TNKS1 и TNKS2 были выработаны самостоятельно. Анализы проводили в соответствии с инструкцией изготовителя. Кратко, белки H2A и H2B были иммобилизованы на поверхности планшетов и затем их инкубировали с последовательно разбавленными соединениями и целевым ферментом в течение 0,5 ч. Затем добавляли биотинилированные НАД (никотинамидадениндинуклеотид) и ДНК (ДНК не нужна для TNKS1 или TNKS2) в лунки, чтобы инициировать реакции. Биотинилированный продукт PAR-илирования измеряли посредством хемилюминесценции после добавления стрептавидин-HRP (horseradish peroxidase - пероксидаза хрена) и HRP субстратов. ИК₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) сесквигидрата соединения А получали путем подбора данных доза - % ингибирования ответной реакции на четырехпараметрической логистической модели, используя программное обеспечение Graphpad Prism.

В табл. 18 обобщены ИК₅₀ сесквигидрата соединения А для ферментов PARP1, PARP2, TNKS1 и TNKS2. Как показано в табл. 18, сесквигидрат соединения А эффективно ингибирует каталитическую активность PARP1 и PARP2 с ИК₅₀ 1,3 и 0,92 нМ, соответственно. Он более чем в 100 раз слабее в ингибировании TNKS1 и TNKS2, чем PARP1 или PARP2.

Таблица 18. Ингибирование PARP под действием сесквигидрата соединения А в биохимических анализах

Фермент	ИК ₅₀ сесквигидрата соединения А
PARP1 полной длины	1,3 ± 0,058 нМ (n равно 3)
PARP2 (aa2-583)	0,92 нМ
TNKS1 (aa1021-1327)	0,23 мкМ
TNKS2 (aa667-1166)	0,14 мкМ

n: число опытов; n равно 1, где не указано.

Исследование 2. Внутриклеточное ингибирование мишени.

Клетки HeLa были подарены Национальным институтом биологических наук (Пекин) и содержались в DMEM (Dulbecco modified Eagle's medium - модифицированная по способу Дульбекко среда Игла), дополненной эмбриональной бычьей сывороткой (10% ЭБС), 100 единиц/мл пенициллином и 0,1 мг/мл стрептомицином, и выдерживались при 95% влажности и 5% CO₂ в термостате при 37°C. После инкубации с пероксидом водорода (H₂O₂) вызывали внутриклеточную активность PARP, и эндогенный уровень PAR повышался. Анализ осуществляли следующим образом.

Клетки высевали в 96-луночный планшет с прозрачным дном и черными стенками при плотности 5000 клеток на лунку (100 мкл). Планшеты инкубировали в течение 4 часов при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и затем инкубировали с конкретными концентрациями исследуемых соединений (обычно 0,01 нМ - 10 мкМ). На следующий день добавляли раствор H₂O₂ в ФСБР (фосфатно-солевой буферный раствор) (конечная концентрация 200 мкМ) и планшет выдерживали при 37°C в течение 5 мин. Затем среду осторожно удаляли переворачиванием планшета, и клетки фиксировали ледяным MeOH при -20°C в течение 20 мин. После удаления фиксатора и повторной промывки ФСБР добавляли буфер детектирования (50 мкл/лунка, содержащий ФСБР, Твин (0,1%) и БСА (бычий сывороточный альбумин) (1 мг/мл)) вместе с первичным моноклональным антителом PAR (Alexis ALX-804-220, 1:2000), вторичным антитымином

антителом Alexa Fluor 488 (Molecular Probes A11029, 1:2000) и ядерным красителем ДАПИ (4',6-диамидин-2-фенилиндол) (Molecular Probes D3571, 150 нМ) и инкубировали при 4°C в темноте в течение ночи. После удаления раствора и повторной промывки ФСБР уровень полимера PAR устанавливали с помощью ArrayScan VTI (ThermoFisher). Ингибирование в долях определяли на основе остаточной ферментативной активности в присутствии увеличивающейся концентрации ингибитора PARP. Значения ИК₅₀ вычисляли подбором зависимых от дозы данных на четырехпараметрической логистической модели, используя программное обеспечение XLfit.

При этих условиях кристаллическая форма С сесквигидрата соединения А ингибировала внутриклеточное образование PAR с ИК₅₀ 0,24 нМ и была более эффективна, чем велипариб и олапариб, которые имели ИК₅₀ клеточного образования PAR 2,66 нМ и 0,47 нМ, соответственно.

Таблица 19. Ингибирование клеточного образования PAR в клетках HeLa, предварительно обработанных пероксидом водорода

	ИК ₅₀ (нМ) в анализе PAR-илирования
Олапариб	0,47 ± 0,13 (n равно 10)
Велипариб	2,66 ± 0,66 (n равно 10)
Сесквигидрат соединения А	0,24 ± 0,10 (n равно 10)

Исследование 3: Синтетическая летальность для уничтожения раковых клеток. Клетки MDA-MB-231, которые не являются мутантным геном BRCA или другим нарушением гомологичной рекомбинации, выдерживали в DMEM, дополненной эмбриональной бычьей сывороткой (10% ЭБС), 100 единиц/мл пенициллином и 0,1 мг/мл стрептомицином. BRCA1-дефицитную клеточную линию MDA-MB-436 выдерживали в RPMI-1640, дополненной 10% ЭБС, 100 единиц/мл пенициллином и 0,1 мг/мл стрептомицином. Обе клеточные линии содержали при 95% влажности и 5% CO₂ в термостате при 37°C.

Некоторое количество опухолевых клеток, посеянных в лунку 96-луночного планшета, оптимизировали для каждой клеточной линии для обеспечения логарифмического роста в течение 7 суток периода обработки. Клетки оставляли склеиваться на 16 ч и затем обрабатывали конкретными концентрациями исследуемых соединений. После 7-дневного воздействия соединения рост-ингибиторную активность соединений определяли, используя люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega). Люминесцентный сигнал измеряли, используя аппарат для чтения планшетов PHERAstar FS (BMG Labtech). Жизнеспособность клеток выражали относительно контрольной пробы с имитированной обработкой. Значения ЭК₅₀ (полумаксимальная эффективная концентрация) ингибирования роста вычисляли подбором зависимых от дозы данных на четырехпараметрической логистической модели, используя программное обеспечение XLfit.

При этих условиях MDA-MB-231, ген BRCA которой является геном дикого типа, была относительно устойчива к соединению А с ЭК₅₀ приблизительно 9 мкМ. Наоборот, линия опухолевых клеток, которая была BRCA1-дефицитной (MDA-MB-436), была глубоко чувствительна к соединению А. Показано, что соединение А является более эффективным, чем велипариб, и подобно олапарибу в исследуемых опухолевых клетках.

Таблица 20. Избирательное уничтожение опухолевых клеток с мутациями BRCA1 или BRCA2

Клеточная линия	Олапариб	Велипариб	Соединение А
MDA-MB-231	приблизительно 5000	более 10000	приблизительно 9000
MDA-MB-436 (BRCA1 дефицитная)	21 ± 7	820 ± 300	41 ± 15

Исследование 5. Фармакология *in vivo* кристаллической формы С сесквигидрата соединения А.

Фармакодинамическую активность (ФД) *in vivo* соединения А в отношении PARP оценивали на BALB/c бестимусных мышях, несущих подкожный рак молочной железы человека MDA-MB-436 (мутантный BRCA1). Кроме того, исследовали взаимосвязь между концентрацией соединения А (ФК, фармакокинетика) в плазме и опухолевых тканях и его влиянием на PAR-илирование (ФД, фармакодинамика) на этой ксенотрансплантатной модели. Пероральное введение соединения А давало в результате зависимое от времени и зависимое от дозы ингибирование PAR-илирования на ксенотрансплантатах рака молочной железы MDA-MB-436 у мышей. Ингибирование PAR-илирования в опухолевых тканях хорошо коррелирует с концентрациями лекарственного средства соединения А в опухоли. Эффективное ингибирование PAR-илирования наблюдалось через 4 ч после однократной пероральной дозы соединения А при 0,34 мг/кг или выше. При 5,45 мг/кг соединение А вызывало сильное и продолжительное ингибирование PAR-илирования в опухолевых тканях MDA-MB-436. Соединение А вызывало зависимое от дозы ингибирование уровней PAR на ксенотрансплантате MDA-MB-436 через 4 часа после однократного перорального введения 0,17 до 10,9 мг/кг соединения А. При 5,45 мг/кг соединение А вызывало быстрое и эффективное ингибирование уровней PAR. Ингибирование PAR-илирования составляло 98% через 0,5

ч после обработки. Это ингибирование сохранялось на высоком уровне (более 80%) через первые 12 ч, но возвращалось к 53% через 24 ч. Эти данные подтверждают дозирование BID (bis in die - два раза в день) в исследованиях эффективности на мышинных ксенотрансплантатных моделях. Исследование как титрования дозы, так и периода действия указывало на то, что необходима концентрация соединения А в опухолевых тканях свыше 0,5 мкмоль/кг для достижения по меньшей мере 80% ингибирования PAR-илирования.

Эффективность *in vivo* соединения А исследовали на ксенотрансплантатной модели H209 МКРЛ (мелкоклеточный рак легких) для оценки комбинационного эффекта соединения А и темозоломида (ТМЗ), ДНК алкилирующего агента. Один агент ТМЗ был довольно эффективен на этой модели. Один цикл лечения приводил к тому, что все животные были без опухоли. Однако быстро происходила устойчивость в ходе второго цикла. Сочетание соединения А и ТМЗ значительно замедляло устойчивость без дополнительной токсичности. Опухоли сохраняли чувствительность к комбинированному лечению после нескольких циклов. Чтобы исследовать способно ли соединение А преодолевать устойчивость к ТМЗ, ТМЗ-устойчивые (ТУ) H209 опухоли генерировали, обрабатывая H209 опухоли в ходе нескольких циклов ТМЗ *in vivo*. Полученные линии H209-ТУ сохраняли чувствительность к сочетанию соединения А и ТМЗ на этой ксенотрансплантатной мышинной модели. Соединение А обладает значительным проникновением в головной мозг, что делает его привлекательным для сочетания с ТМЗ в лечении опухолей головного мозга или опухолей с метастазом в головной мозг. Использовали мышей с установленными внутрочерепными ксенотрансплантатами H209, чтобы дополнительно исследовать комбинационную активность соединения А и ТМЗ в отношении МКРЛ в головном мозге. Добавление соединения А значительно продлевало выживаемость животного по сравнению с одним агентом ТМЗ на этой внутрочерепной модели.

Исследование 6. Токсикология сесквигидрата соединения А (кристаллическая форма С).

Неклинический профиль токсичности соединения А был охарактеризован как на крысах, так и на собаках в ходе исследований однократного и повторного приема доз вплоть до 28 суток. Нежелательные эффекты включали уменьшение веса тела или прибавление веса тела и потребления пищи; уменьшение числа белых кровяных клеток (БКК), нейтрофилов (NEUT), лимфоцитов (LYMP), красных кровяных клеток (ККК), гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); и увеличение тромбоцитов (PLT). Костный мозг рассматривали как главный орган - мишень и тяжесть гистопатологических изменений колебалась от минимальной до заметной. Токсичность зависела от дозы, соотносилась с системным воздействием и была обратима после 28-дневной фазы восстановления. Соединение А не показало явного воздействия на ток hERG с ИК₅₀ равным 25,97 мкМ. Мутагенность не была отмечена в ходе теста Эймса. В итоге, доступные токсикологические данные достаточны для подтверждения клинической разработки соединения А на поздней стадии и на пациентах с прогрессирующим раком на фазе I исследования. Токсичность можно контролировать и управлять ею клинически.

Исследование 7. Фармакокинетика кристаллической формы С сесквигидрата соединения А.

Видами, используемыми для фармакокинетических исследований, были крыса и собака. Соединение А обладало биодоступностью при пероральном введении от хорошей до превосходной (более 40%) у обоих видов. Период полувыведения изменялся от 3,1 до 5,0 часов у крыс и 1,5 до 2,5 часов у собак после перорального введения. Клиренс был умеренным как у крыс (8,67-15,2 мл/мин/кг), так и у собак (18,3-18,5 мл/мин/кг). Объем распределения в стационарном состоянии у крыс и собак составлял 2,4 л/кг и 1,9 л/кг, соответственно. Не было накопления соединения А после многократного перорального дозирования у обоих видов.

Исследование 8. ВРМВ (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) кристаллической формы С сесквигидрата соединения А.

Связывание с белками плазмы (РРВ, от англ. "plasma protein binding") соединения А составляло 95,7%, 88,9%, 79,0%, 84,9% и 85,0% в плазме человека, обезьяны, собаки, крысы и мыши, соответственно. После перорального введения крысам соединение А было обнаружено во всех проверяемых органах. Концентрации лекарственного средства достигали максимума через 0,25 до 1 ч после дозирования и уменьшались менее чем до 10% пиковой концентрации через 24 ч после дозирования.

Соединение А медленно преобразовывалось в процессе обмена веществ в микросомах печени человека, собаки, крысы и мыши, при этом быстро в микросомах печени обезьяны, всего установлено 5 метаболитов (M1, M2, M3, M4 и M5). Шесть метаболитов, M1, M2, M3, M5, M6 и M7, наблюдались в кале, плазме, моче и желчи крысы после перорального введения. Соединение А главным образом выводилось с калом. Накапливаемые выводимые количества соединения А в кале составляли от 15 до 20% (вплоть до 48 ч) после перорального введения. Менее 1% соединения А выводилось с мочой и желчью у крыс.

СYP3A был основной изоформой CYP (cytochrome P450 - цитохром P450), отвечающей за метаболизм соединения А, тогда как CYP2C8 участвует в метаболизме соединения А в меньшей степени. Соединение А представляет собой умеренный ингибитор CYP2C9 (ИК₅₀ равно 6,48 мкМ), тогда как все его ИК₅₀ других изоферментов CYP больше 10 мкМ. Соединение А не является индуктором CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A человека.

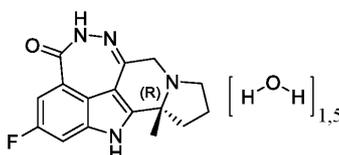
Исследование 9. Клинические испытания.

Используя кристаллическую форму С сесквигидрата соединения А для получения капсул, фазу I клинического исследования безопасности завершали на 25 объектах, которым вводили дозы bid по 2,5, 5, 10, 20, 40, 80 и 120 мг. Результаты показали, что 2,5-120 мг дозы bid были безопасными и хорошо переносимыми. Лечение соединением А вызывало частичные или полные ответные реакции у пациентов с раком яичников с мутантным BRCA1/2. Эти предварительные данные показали, что сесквигидрат соединения А (кристаллическая форма С) был эффективным в лечении видов рака с мутантным BRCA1/2 или ГР-нарушением.

Вышеизложенные примеры и описание конкретных воплощений следует рассматривать в качестве иллюстрации, а не ограничения настоящего изобретения, как определено формулой изобретения. Совершенно понятно, что многочисленные изменения и сочетания признаков, изложенных выше, можно использовать, не отклоняясь от настоящего изобретения, как изложено в формуле изобретения. Предполагается, что все такие изменения включены в объем настоящего изобретения. Все приводимые ссылки включены в данный документ полностью путем ссылки на них.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

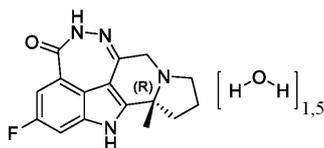
1. Соединение формулы III в кристаллической форме, которое представляет собой сесквигидрат (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a] флуорен-4(5H)-она:



формула III,

и кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $5,3\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $6,5\pm 0,2$, $6,9\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$ градусов.

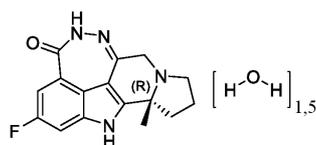
2. Соединение формулы III в кристаллической форме, которое представляет собой сесквигидрат (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она:



формула III,

и кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С*, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,1\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $6,9\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $26,6\pm 0,2$ и $27,7\pm 0,2$ градусов.

3. Соединение формулы III в кристаллической форме, которое представляет собой сесквигидрат (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазаациклогепта[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она:



формула III,

и кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С**, которая представляет собой монокристалл, характеризующийся следующим:

кристаллическая система: моноклинная;

пространственная группа: $P2_1$;

параметры элементарной ячейки: а равно $7,1501(2)$ Å; b равно $25,8668(6)$ Å; с равно $17,1815(4)$ Å;

альфа равно 90,00 град., бета равно 101,8840(10) град., гамма равно 90,00 град.

4. Соединение по п.1, где кристаллическая форма С является по существу чистой.

5. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетрааза-циклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5Н)-она, которая представляет собой кристаллическую форму А, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,3\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $24,6\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, и $30,0\pm 0,2$ градусов.

6. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетрааза-циклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5Н)-она, которая представляет собой кристаллическую форму В, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,3\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, и $25,8\pm 0,2$ градусов.

7. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетрааза-циклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5Н)-она, которая представляет собой кристаллическую форму D, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $5,7\pm 0,2$, $6,4\pm 0,2$, $6,8\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $25,9\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$ градусов.

8. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетрааза-циклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5Н)-она, которая представляет собой кристаллическую форму E, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,2\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $9,5\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,6\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$ и $30,9\pm 0,2$ градусов.

9. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетрааза-циклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5Н)-она, которая представляет собой кристаллическую форму F, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $5,2\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $7,7\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$ и $27,3\pm 0,2$ градусов.

10. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетрааза-циклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5Н)-она, которая представляет собой кристаллическую форму G, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,3\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$ и $25,4\pm 0,2$ градусов.

11. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетрааза-циклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5Н)-она, которая представляет собой кристаллическую форму H, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $9,5\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,4\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$, $31,0\pm 0,2$, $34,7\pm 0,2$ и $34,8\pm 0,2$ градусов.

12. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетрааза-циклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5Н)-она, которая представляет собой кристаллическую форму I, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $9,8\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $17,1\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$ и $29,4\pm 0,2$ градусов.

13. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетрааза-циклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5Н)-она, которая представляет собой кристаллическую форму J, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,4\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$ и $25,8\pm 0,2$ градусов.

14. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетраазациклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5H)-она, которая представляет собой кристаллическую форму К, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $32,4\pm 0,2$ и $34,1\pm 0,2$ градусов.

15. Кристаллическая форма (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетраазациклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5H)-она, которая представляет собой кристаллическую форму L, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,8\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$ градусов.

16. Фармацевтическая композиция для лечения раковых заболеваний, реагирующих на ингибирование поли(аденозиндифосфатрибоза)полимеразы 1 (Pарр1) и поли(аденозиндифосфатрибоза)полимеразы 2 (Pарр2), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-4 или кристаллической формы по любому из пп.5-15 и фармацевтически приемлемый носитель, где массовая доля соединения в фармацевтической композиции составляет 1-99%.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, где фармацевтическая композиция подходит для перорального введения.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки или капсулы.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, где однократная дозировка таблетки или капсулы составляет 5-80 мг.

20. Способ лечения или предотвращения раковых заболеваний, реагирующих на ингибирование Pарр1 и Pарр2, у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 или кристаллической формы по любому из пп.5-15.

21. Способ по п.20, где рак выбран из группы, состоящей из рака головного мозга, рака легких, включая мелкоклеточный рак легких, рака почки, рака костей, рака печени, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака головы и шеи, рака яичников, меланомы, рака кожи, рака надпочечников, рака шейки матки, лимфомы или опухолей щитовидной железы, и их осложнений.

22. Способ по п.20, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы с мутацией гена рака молочной железы 1 (BRCA1) и гена рака молочной железы 2 (BRCA2), рака яичников и их осложнений.

23. Способ по п.20, где вводимая дозировка соединения по любому из пп.1-4 или кристаллической формы по любому из пп.5-15 составляет 1-320 мг/сутки и частота введения составляет от одного до трех раз в сутки.

24. Способ по п.20, где вводимая дозировка соединения по любому из пп.1-4 или кристаллической формы по любому из пп.5-15 составляет 2,5-320 мг/сутки и частота введения составляет от одного до трех раз в сутки.

25. Способ по п.20, где вводимая дозировка соединения по любому из пп.1-4 или кристаллической формы по любому из пп.5-15 составляет 5-240 мг/сутки и частота введения составляет два раза в сутки.

26. Способ по любому из пп.20-25, где указанное соединение представляет собой свободное основание (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетраазациклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5H)-она в кристаллической форме, выбранной из группы, состоящей из кристаллических форм А, В, С, С*, С**, D, E, F, G, H, I, J, K и L.

27. Применение соединения по любому из пп.1-4 или кристаллической формы по любому из пп.5-15 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с активностями мутантных генов рака молочной железы 1 или 2 (BRCA1 или BRCA2).

28. Применение по п.27, где указанное заболевание представляет собой рак.

29. Применение по п.27 или 28, где указанное соединение представляет собой свободное основание (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетраазациклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5H)-она в кристаллической форме, выбранной из группы, состоящей из кристаллических форм А, В, С, С*, С**, D, E, F, G, H, I, J, K и L.

30. Способ получения кристаллического сесквигидрата (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетраазациклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5H)-она в кристаллической форме С, включающий смешивание при 80°C смеси свободного основания (R)-2-фтор-10а-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагидро-5,6,7а,11-тетраазациклопента[def]циклопента[а]флуорен-4(5H)-она и смешанного растворителя $i\text{-PrOH}$ и H_2O , дополнительно включающий добавление нескольких затравочных кристаллов в получаемую в результате смесь после охлаждения до комнатной температуры, и затем отстаивание смеси в течение 12 ч, 24 ч, 2, 3 или 4 суток или 1 недели, 2 недель, где кристаллическая форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы,

состоящей из $5,3\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $6,5\pm 0,2$, $6,9\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$ градусов.

31. Способ по п.30, где смешивание осуществляют при перемешивании.

32. Способ по п.30 или 31, где свободное основание (R)-2-фтор-10a-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-5,6,7a,11-тетраазадициклопента[def]циклопента[a]флуорен-4(5H)-она в кристаллической форме выбрано из группы, состоящей из кристаллических форм А, В, D, E, F, G, H, I, J, K и L, где кристаллическая форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,3\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $24,6\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, и $30,0\pm 0,2$ градусов;

кристаллическая форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,3\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, и $25,8\pm 0,2$ градусов;

кристаллическая форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $5,7\pm 0,2$, $6,4\pm 0,2$, $6,8\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $25,9\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$ градусов;

кристаллическая форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,2\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $9,5\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,6\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$ и $30,9\pm 0,2$ градусов;

кристаллическая форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $5,2\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $7,7\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$ и $27,3\pm 0,2$ градусов;

кристаллическая форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,3\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$ и $25,4\pm 0,2$ градусов;

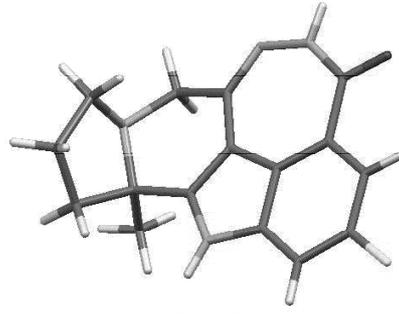
кристаллическая форма H характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $9,5\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,4\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$, $31,0\pm 0,2$, $34,7\pm 0,2$ и $34,8\pm 0,2$ градусов;

кристаллическая форма I характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $9,8\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $17,1\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$ и $29,4\pm 0,2$ градусов;

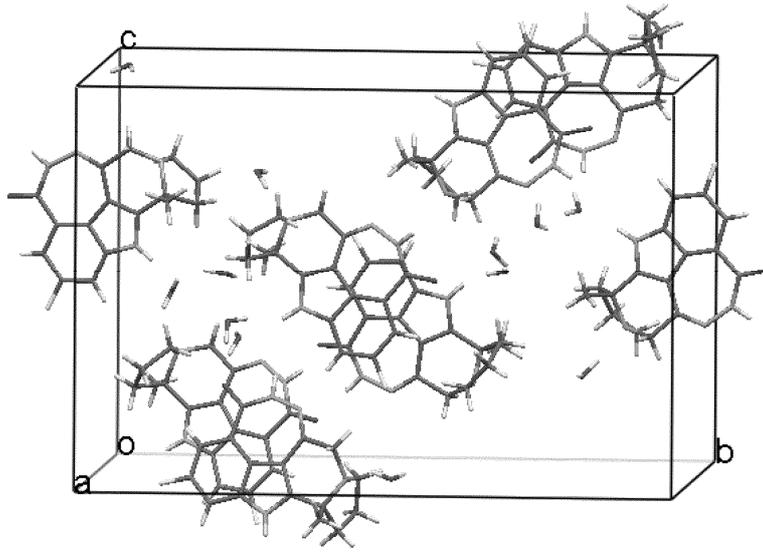
кристаллическая форма J характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,4\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$ и $25,8\pm 0,2$ градусов;

кристаллическая форма K характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из: $6,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $32,4\pm 0,2$ и $34,1\pm 0,2$ градусов;

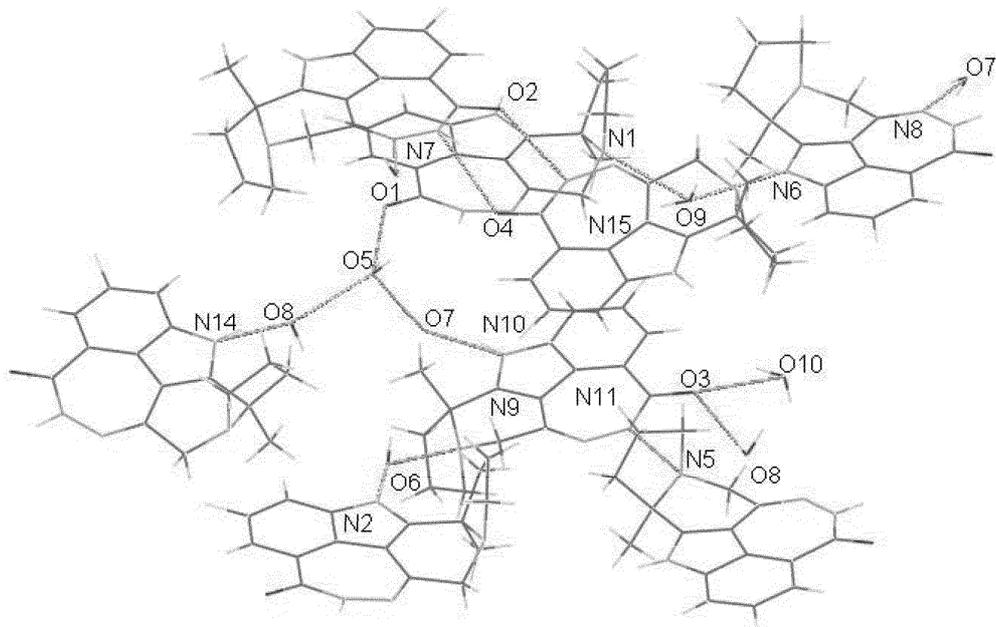
кристаллическая форма L характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три, четыре или более дифракционных пиков, имеющих значения угла 2θ , независимо выбранные из группы, состоящей из $6,8\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$ градусов.



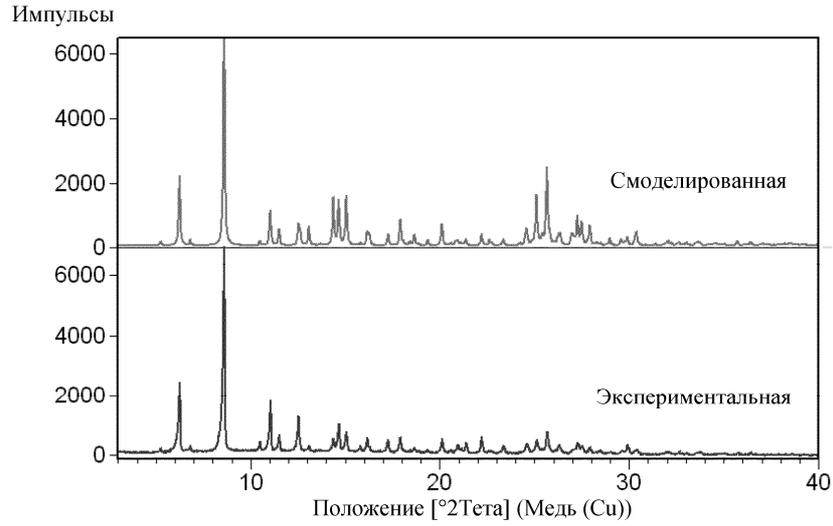
Фиг. 1



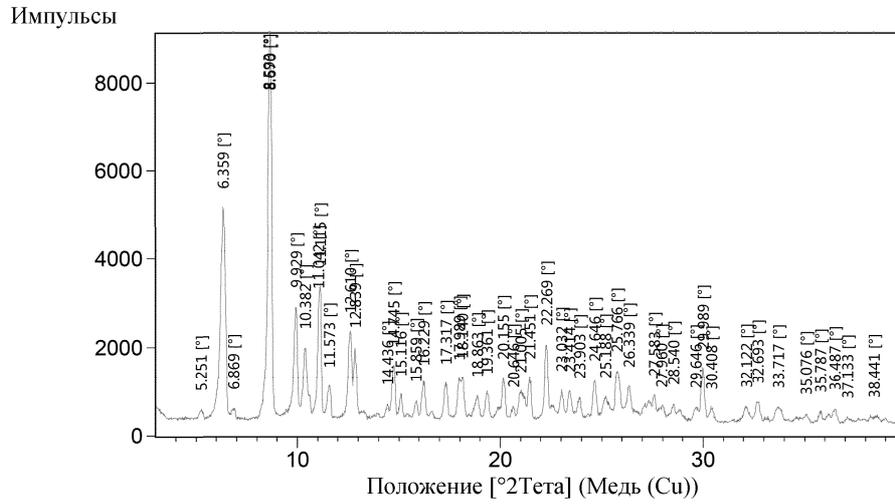
Фиг. 2



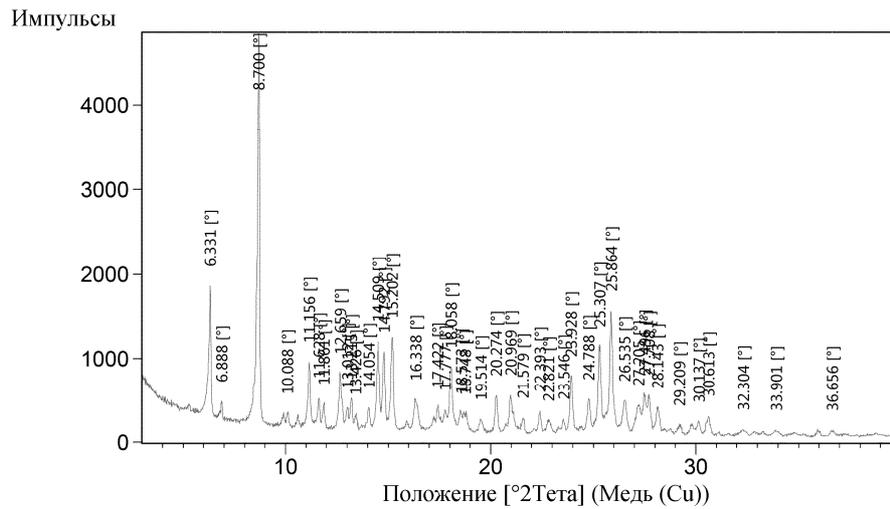
Фиг. 3



Фиг. 4

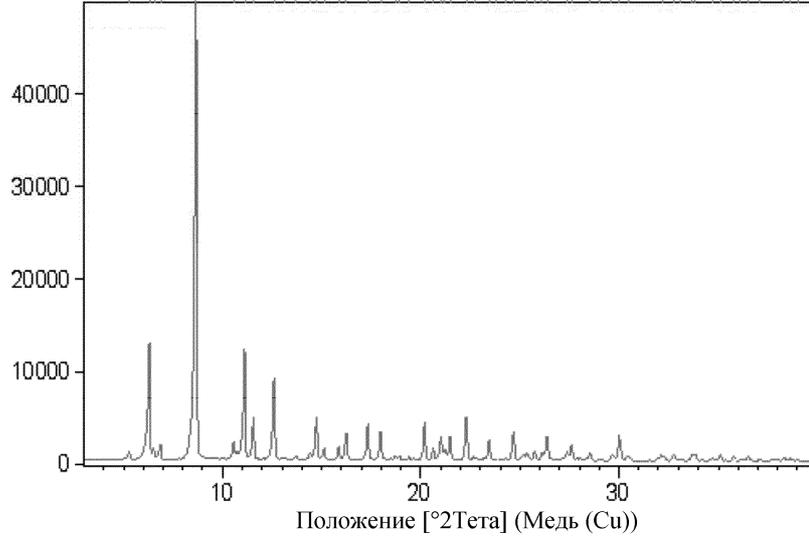


Фиг. 5



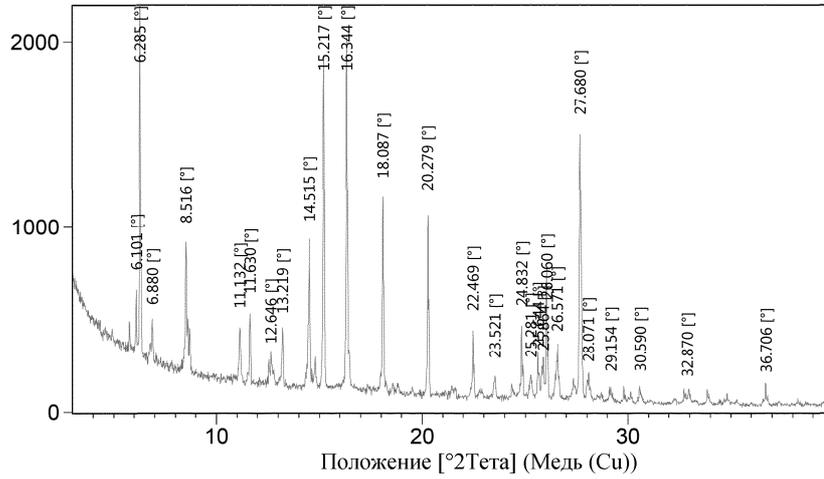
Фиг. 6

Импульсы



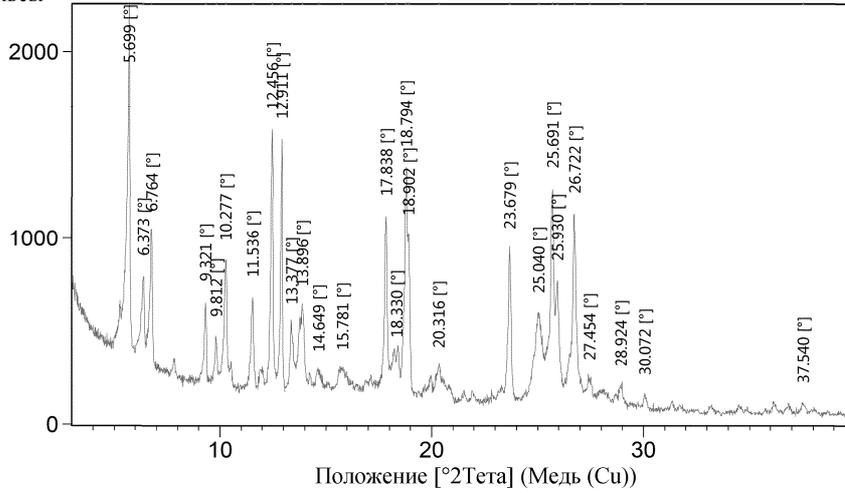
Фиг. 7А

Импульсы

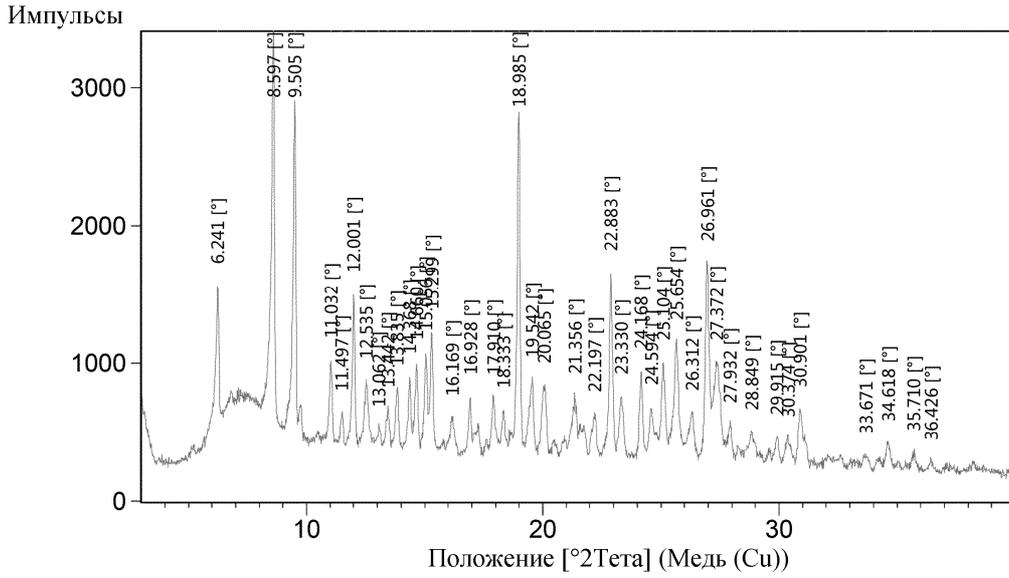


Фиг. 7В

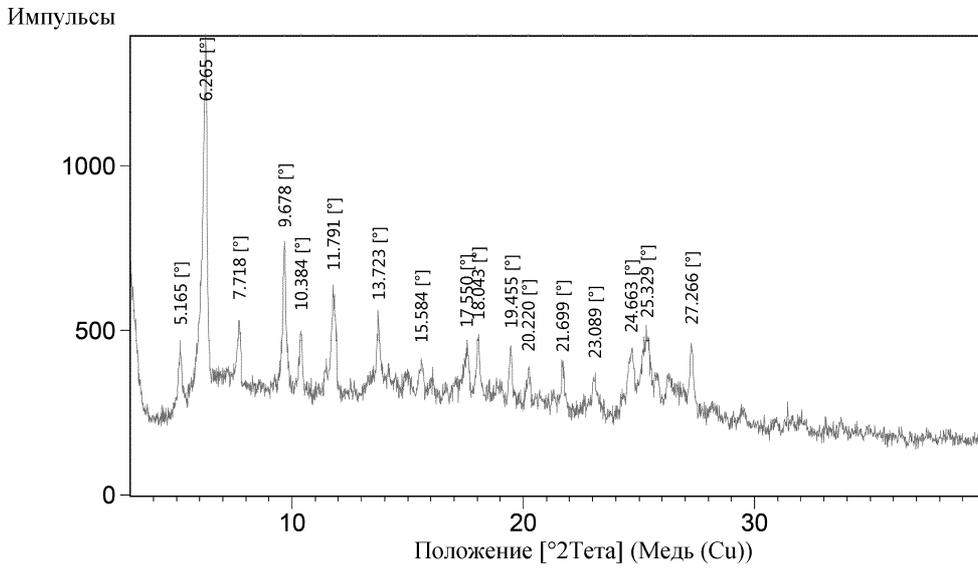
Импульсы



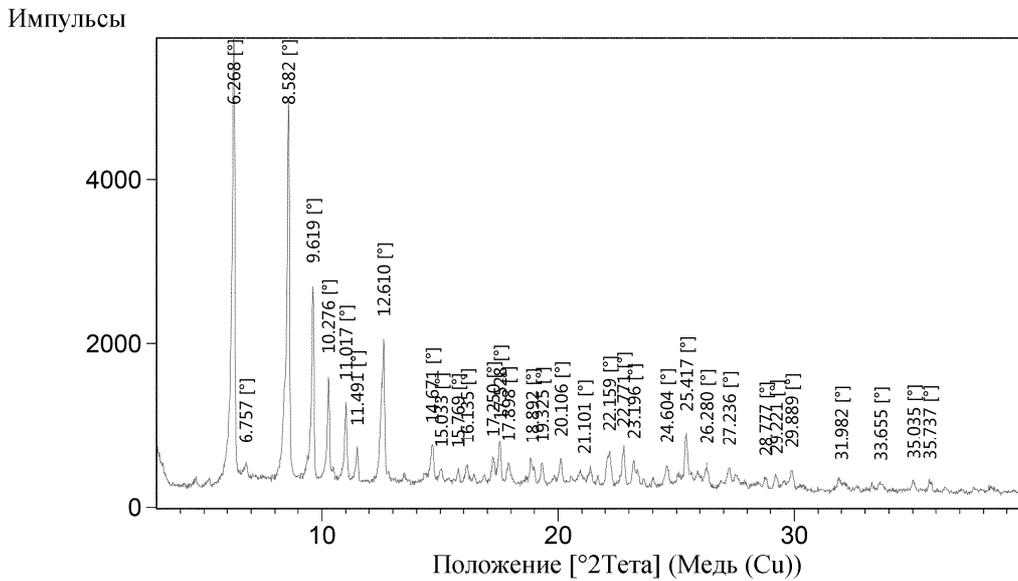
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

