

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091556** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2021.02.19

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.12.27

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ CDK4/6**

(31) 201810084351.3

(72) Изобретатель:

(32) 2018.01.29

**Фэн Юйчжэнь, Фан Лань (CN)**

(33) CN

(74) Представитель:

(86) PCT/CN2018/124418

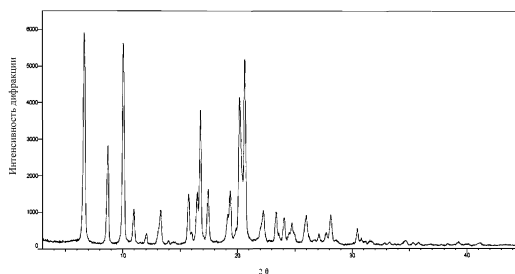
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.  
(RU)**

(87) WO 2019/144759 2019.08.01

(71) Заявитель:

**СЮАНЬЧЖУ (ХАЙНАНЬ)  
БИОФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.  
(CN)**

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллической форме А 5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-N-(5-фтор-4-(4-фтор-1-изопропил-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин. Указанная кристаллическая форма обладает высокой чистотой, меньшим содержанием остаточного растворителя, высокой растворимостью и хорошей стабильностью; обладает хорошими свойствами, текучестью и прессуемостью, и является удобной для производства, обнаружения, получения препаратов, транспортировки и хранения. Способ получения является простым в осуществлении и подходит для промышленного производства, и кристаллическая форма может применяться для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6.



**A1**

**202091556**

**202091556**

**A1**

## КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ИНИБИТОРА, НАЦЕЛЕННОГО НА КИНАЗУ CDK4/6

Данная заявка испрашивает приоритет китайской патентной заявки №201810084351.3, поданной 29 января 2018 года, раскрытие которой настоящим включено посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

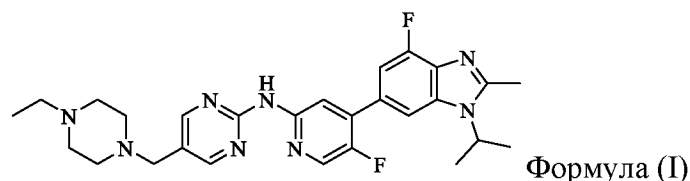
## Область техники

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме ингибитора, нацеленного на киназу CDK4/6, и способу ее получения, а также относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную кристаллическую форму, и применению такого соединения для снижения или ингибирования активности киназы CDK4/6 в клетках и для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6.

## Предшествующий уровень техники

Химическое название соединения формулы (I) – 5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-N-(5-фтор-4-(4-фтор-1-изопропил-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиримидин-2-ил)пиримидин-2-амин (далее именуемое «соединение формулы (I)»), которое описано в патентной заявке PCT/CN 2014/095615), и оно действует как ингибитор, нацеленный на циклин-зависимую киназу 4/6 (CDK4/6). Исследования показали, что среди изоформ CDK, участвующих в клеточном цикле, CDK4/6 играет незаменимую роль. Связанные с раком мутации клеточного цикла в основном присутствуют в фазе G1 и в процессе фазового перехода G1/S. Комплекс, образованный из CDK4/6 и циклина D, приводит к фосфорилированию антионкогена Rb с образованием pRb и высвобождению связанного транскрипционного фактора E2F, вызывая транскрипцию генов, связанных с инициацией фазы S, что способствует прохождению клетками контрольной точки и переходу от фазы G1 к фазе S. Около 80% опухолей человека имеют нарушения пути циклина D-CDK4/6-INK4-Rb. Изменение этого пути приводит к ускорению фазы G1, так что опухолевые клетки ускоренно пролиферируют и, таким образом, приобретают преимущества в выживании. Поэтому вмешательство в этот путь стало стратегией лечения, а CDK4/6 стал новой противоопухолевой мишенью. CDK4/6 имеет преимущества в качестве противоопухолевой мишени в следующих двух аспектах: (1) пролиферация большей части пролиферативных клеток зависит от CDK2 или CDK4/6; однако ингибиторы CDK4/6 не проявляют цитотоксичности «пан-ингибиторов CDK», такой как угнетение костного мозга и реакции со стороны кишечника. (2) Доклинические эксперименты показали, что, если

уровень циклина D повышен или P16INK4a инактивирован в клетках, чувствительность клеток к лекарственным средствам может увеличиваться, а поскольку опухолевые клетки обладают вышеупомянутыми качествами по сравнению с нормальными клетками, в некоторой степени повышается нацеливающая способность лекарственных средств.



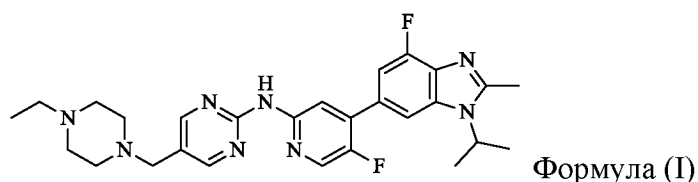
Формула (I)

Изучение кристаллических форм играет важную роль в процессе разработки лекарственных средств, и между различными кристаллическими формами одного и того же лекарственного средства существуют значительные различия в растворимости, стабильности, биодоступности и т. д. Чтобы лучше контролировать качество лекарственного средства для соответствия требованиям, предъявляемым к получению, производству, транспортировке, хранению и т. д., авторы изучили кристаллическую форму соединения формулы (I), чтобы обнаружить кристаллические формы с хорошими свойствами.

#### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме А 5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-N-(5-фтор-4-(4-фтор-1-изопропил-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин, представленного формулой (I), в качестве ингибитора, нацеленного на киназу CDK4/6. Настоящее изобретение также относится к способу получения кристаллической формы А, фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму А, и применению такого соединения для снижения или ингибирования активности киназы CDK4/6 в клетках и для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме А соединения формулы (I),



Формула (I)

где кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики при  $6,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $13,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,1 \pm 0,2^\circ$  и  $20,6 \pm 0,2^\circ$ , выраженные углами  $2\theta$  ( $^\circ$ ) с применением Cu-K $\alpha$ -излучения.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) дополнительно имеет характеристические пики при  $8,7\pm 0,2^\circ$ ,  $10,9\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $16,4\pm 0,2^\circ$  и  $30,4\pm 0,2^\circ$  в дополнение к вышеупомянутым характеристическим пикам.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) дополнительно имеет характеристические пики при  $16,7\pm 0,2^\circ$ ,  $19,3\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,2^\circ$ ,  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,0\pm 0,2^\circ$ ,  $25,9\pm 0,2^\circ$  и  $28,1\pm 0,2^\circ$  в дополнение к вышеупомянутым характеристическим пикам.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики при  $6,6\pm 0,2^\circ$ ,  $8,7\pm 0,2^\circ$ ,  $10,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,9\pm 0,2^\circ$ ,  $13,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $16,4\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,6\pm 0,2^\circ$  и  $30,4\pm 0,2^\circ$  выраженные углами  $2\theta$  с применением Cu-K $\alpha$ -излучения.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики при  $6,6\pm 0,2^\circ$ ,  $8,7\pm 0,2^\circ$ ,  $10,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,9\pm 0,2^\circ$ ,  $13,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $16,4\pm 0,2^\circ$ ,  $16,7\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,3\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,6\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,2^\circ$ ,  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,0\pm 0,2^\circ$ ,  $25,9\pm 0,2^\circ$ ,  $28,1\pm 0,2^\circ$  и  $30,4\pm 0,2^\circ$ , выраженные углами  $2\theta$  с применением Cu-K $\alpha$ -излучения.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, полученную с применением излучения Cu-K $\alpha$ , по существу как показано на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при приблизительно  $195\text{-}215^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при  $205\pm 3^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу как показано на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик в диапазоне приблизительно от 195°C до 215°C, предпочтительно в диапазоне 205±3°C, и более предпочтительно диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии по существу как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется диаграммой ТГА, на которой отсутствует явная потеря массы в диапазоне от 0°C до 250°C, предпочтительно диаграммой термогравиметрического анализа по существу как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется спектром <sup>1</sup>H-ЯМР по существу как показано на фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется тем, что ее кристаллическая структура находится в по существу чистой форме.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к способу получения кристаллической формы А соединения формулы (I), включающему:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе, затем перемешивание и сбор осажденного твердого вещества.

В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I) включает:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе и его нагревание до 60-100°C при перемешивании до растворения соединения;

охлаждение до 0-25°C и перемешивание при постоянной температуре в течение 1-24 ч; и

сбор осажденного твердого вещества.

В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I) включает:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе и его нагревание до 60-100°C при перемешивании до растворения соединения;

охлаждение до 30-55°C для осаждения твердого вещества;

охлаждение до 0-25°C и перемешивание при постоянной температуре в течение 1-24 ч; и

сбор осажденного твердого вещества и сушку.

В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I) включает растворение соединения формулы (I) в органическом

растворителе, его нагревание до 60-100°C и перемешивание до растворения соединения, охлаждение до 0-25°C при перемешивании для осаждения твердого вещества, выдерживание при постоянной температуре, перемешивание в течение 1-24 ч, вакуумное фильтрование и сушку с получением кристаллической формы А.

В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I) включает:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе и его нагревание до 70-100°C;

после растворения соединения – охлаждение до 50-75°C, добавление кристаллической затравки и выдерживание при постоянной температуре для осаждения твердого вещества; и

медленное охлаждение до 0-25°C, выдерживание при постоянной температуре, сбор осажденного твердого вещества и сушку с получением кристаллической формы А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая затравка представляет собой кристаллическую форму А соединения формулы (I) или твердое вещество, осажденное во время получения кристаллической формы А соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления количество добавляемой кристаллической затравки составляет 0,1-3%, например, 0,1-0,2%, 0,2-0,5%, 0,5-1%, 1-1,5%, 1,5-2%, 2-2,5% или 2,5-3% относительно массы соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I) включает растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе и его нагревание до 70-100°C; после растворения соединения и охлаждения до 50-65°C – необязательное добавление определенного количества кристаллической затравки и выдерживание при постоянной температуре; после появления твердого вещества – медленное охлаждение до 0-25°C и выдерживание при постоянной температуре; и вакуумное фильтрование и сушку с получением кристаллической формы А. Кристаллическая затравка выбрана из кристаллической формы А или твердого вещества, осажденного перед сушкой во время получения кристаллической формы А, и кристаллическая форма А может быть получена с помощью другого способа получения кристаллической формы А, по которому кристаллическая затравка не добавляется, как описано в настоящем описании. Отношение массы кристаллической затравки к массе соединения формулы (I) составляет 0,1-3%, предпочтительно 0,1-0,2%, 0,2-0,5%, 0,5-1%, 1-1,5%, 1,5-2%, 2-2,5% или 2,5-3%.

В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I) включает:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе и его нагревание до 70-100°C; после растворения соединения и охлаждения до 50-65 °С – добавление кристаллической затравки и выдерживание при постоянной температуре; после появления твердого вещества – медленное охлаждение до 0-25 °С и выдерживание при постоянной температуре; вакуумное фильтрование и сушку с получением кристаллической формы А, где кристаллическая затравка выбрана из кристаллической формы А или твердого вещества перед сушкой во время получения кристаллической формы А, и массовое соотношение кристаллической затравки и соединения формулы (I) составляет 0,1-3%, предпочтительно 0,1-0,2%, 0,2-0,5%, 0,5-1%, 1-1,5%, 1,5-2%, 2-2,5% или 2,5-3%.

В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической затравки включает растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе, его нагревание до 60-100°C и перемешивание до растворения соединения, выдерживание при постоянной температуре, снижение скорости перемешивания, охлаждение до 50-65°C, увеличение скорости перемешивания, медленное охлаждение до 0-25°C для осаждения твердого вещества, выдерживание при постоянной температуре, перемешивание в течение 1-24 ч и вакуумное фильтрование с получением кристаллической затравки.

В некоторых вариантах осуществления в способах получения кристаллической формы А и кристаллической затравки температура нагревания составляет 60-100°C, предпочтительно 70-100°C, предпочтительно 80-100°C, предпочтительно 90-100°C, и предпочтительной температурой нагревания является температура, при которой образец растворяется и становится прозрачным.

В некоторых вариантах осуществления в способах получения кристаллической формы А и кристаллической затравки температуру снижают до 0-25°C, предпочтительно до 5-10°C, предпочтительно до 5-20°C, предпочтительно до 10-15°C, предпочтительно до 15-25°C, и во время охлаждения охлаждение необязательно может проводиться несколько раз при разных температурах. Скорость охлаждения предпочтительно составляет 3-15°C/ч, предпочтительно 5-10°C/ч, предпочтительно 6°C/ч, предпочтительно 9°C/ч; и способы охлаждения включают, не ограничиваясь перечисленным, естественное охлаждение, охлаждение на ледяной бане, охлаждение на масляной бане, охлаждение с применением холодильного оборудования и т. д., причем естественное охлаждение, охлаждение на масляной бане и охлаждение с применением холодильного оборудования являются предпочтительными в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления относительно перемешивания в способах получения кристаллической формы А и кристаллической затравки, способы перемешивания включают, не ограничиваясь перечисленным, механическое

перемешивание, магнитным перемешивание и т. д; и скорость этого перемешивания предпочтительно составляет 500-100 об/мин, предпочтительно 300 об/мин или 150 об/мин (скорость вращения можно регулировать в соответствии с размером перемешивающей лопасти. Если размер перемешивающей лопасти относительно большой, скорость вращения может быть соответствующим образом снижена), и время этого перемешивания предпочтительно составляет 0,5-10 ч, предпочтительно 0,5-1 ч, предпочтительно 1-6 ч, предпочтительно 1,5-5 ч.

В некоторых вариантах осуществления в способах получения кристаллической формы А и кристаллической затравки соединение формулы (I) растворяют в органическом растворителе, выбранном из одного или из любой комбинации двух или более из следующих растворителей:

(1) спиртовые растворители, выбранные из растворителей на основе жирных спиртов, растворителей на основе алициклических спиртов и растворителей на основе ароматических спиртов, где растворители на основе жирных спиртов выбраны из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, н-бутанола, изобутанола, трет-бутанола, втор-бутанола, н-пентанола, н-гексанола, этиленгликоля, пропиленгликоля или глицерина; растворители на основе алициклических спиртов выбраны из циклопентанола, циклопентилметанола, циклогексанола, циклогексилметанола или циклогексилэтанола; и растворители на основе ароматических спиртов выбраны из бензилового спирта, фенилэтанола или фенилпропанола;

(2) кетоновые растворители, выбранные из растворителей на основе жирных кетонов и растворителей на основе циклических кетонов, где растворители на основе жирных кетонов выбраны из метилэтилкетона, метилизопропилкетона, ацетона, метилбутанона или метилизобутилкетона; и растворители на основе циклических кетонов выбраны из циклопропанона, циклогексанона, изофорона или N-метилпирролидона;

(3) растворители на основе нитрилов, выбранные из ацетонитрила или пропионитрила;

(4) растворители на основе простых эфиров, выбранные из растворителей на основе жирных простых эфиров и растворителей на основе циклических простых эфиров, где растворители на основе жирных простых эфиров выбраны из диэтилового эфира, дипропилового эфира, диизопропилового эфира, метил-трет-бутилового эфира, этилбутилового эфира, этил-трет-бутилового эфира, дибутилового эфира или дипентилового эфира, и растворители на основе циклических простых эфиров выбраны из этиленоксида, 1,2-пропиленоксида, тетрагидрофурана, 2-метилфурана, диоксолана или 1,4-диоксана;



(5) амидные растворители, выбранные из формамида, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N,N-диметилпропионамида или N,N-диэтилпропионамида; и

(6) сульфоксидные растворители, выбранные из диметилсульфоксида, диэтилсульфоксида или бензилфенилсульфоксида.

Растворители на основе спиртов, кетонов, нитрилов, простых эфиров, амидов и сульфоксидов, как указано выше, не ограничиваются конкретными перечисленными примерами, и любые растворители, принадлежащие к вышеуказанным категориям, могут выполнять функции согласно настоящему изобретению, т. е. получения кристаллической формы А соединения формулы (I).

Относительно органических растворителей, «любая комбинация двух или более растворителей» относится к растворителю, полученному путем смешивания органических растворителей одной и той же категории или разных категорий из вышеупомянутых органических растворителей в определенном соотношении. Смешанные растворители, образованные из растворителей одной и той же категории, включают, не ограничиваясь перечисленным, следующие конкретные примеры: метанол/этанол, метанол/изопропанол, метанол/этанол/изопропанол, метанол/трет-бутанол, метанол/циклопентанол, метанол/бензиловый спирт, этанол/изопропанол, этанол/трет-бутанол, диэтиловый эфир/тетрагидрофуран и т. д. Смешанные растворители, образованные из растворителей разных категорий, включают, не ограничиваясь перечисленным, следующие смешанные системы растворителей: спирты/кетоны, спирты/простые эфиры, спирты/амиды, кетоны/амиды и т. д.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой спиртовой растворитель или кетоновый растворитель.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из ацетона, изопропанола, бутанола и n-пентанола.

В некоторых вариантах осуществления при получении кристаллической формы А и кристаллической затравки способы сушки включают, не ограничиваясь перечисленным, естественное просушивание при комнатной температуре, сушку с помощью инфракрасной лампы, сушку в печи, сушку в сушильном шкафу и предпочтительно сушку в условиях вакуума; предпочтительная температура сушки составляет 30-100°C, предпочтительно 30-80°C, предпочтительно 35-70°C, предпочтительно 40-65°C, предпочтительно 35-55°C; во время процесса сушки необязательно может быть осуществлена многократная сушка при разных температурах; и предпочтительное время сушки составляет 5-48 ч, 10-36 ч и 15-24 ч.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму А соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению и необязательно один или более фармацевтических носителей и/или разбавителей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть в любой фармацевтически приемлемой лекарственной форме, такой как раствор, таблетки, капсулы или инъекция, и такая фармацевтическая композиция может быть введена путем инъекции или перорального введения. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму А соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению или содержащую его фармацевтическую композицию предпочтительно вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму (например, кристаллическую форму А) соединения формулы (I) и необязательно один или более фармацевтических носителей и/или разбавителей, как описано в настоящем описании, может быть в любой фармацевтически приемлемой лекарственной форме. Ее вводят нуждающемуся в этом пациенту перорально, парентерально, ректально, транспульмонально и т. д. Для перорального введения она может быть получена в виде обычных твердых препаратов, таких как таблетки, капсулы, пилюли, гранулы и т. д., или может быть также получена в виде жидких препаратов для перорального применения, таких как пероральные растворы, пероральные суспензии, сиропы и т. д. В случае получения перорального препарата может быть добавлен подходящий наполнитель, связующее вещество, разрыхлитель, смазочное вещество и т. д. При применении для парентерального введения композиция может быть получена в виде препарата для инъекций, включая растворы для инъекций, стерильные порошки для инъекций и концентрированные растворы для инъекций. В случае получения препарата для инъекций композиция может быть получена традиционным способом в существующей фармацевтической области, и в случае получения инъекции никакие добавки могут не добавляться, или могут быть добавлены подходящие добавки в зависимости от природы лекарственного средства. При применении для ректального введения композиция может быть получена в виде суппозитория и т. д. При применении для введения пульмональным способом композиция может быть получена в виде ингаляционного средства, спрея и т. д.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать один или более дополнительных противоопухолевых агентов и/или иммунодепрессантов.

Дополнительные противоопухолевые агенты и/или иммунодепрессанты выбраны из одного или более из метотрексата, капецитабина, гемцитабина, доксифлуридина, пеметрекседа динатрия, пазопаниба, иматиниба, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, вандетаниба, герцептина, бевацизумаба, ритуксимаба, трастузумаба, паклитаксела, винорелбина, доцетаксела, доксорубицина, гидроксикамптотецина, митомицина, эпирубицина, пирарубицина, блеомицина, летрозолола, тамоксифена, фулвестранта, трипторелина, флутамида, лейпрорелина, анастрозола, ифосфамида, бусульфана, циклофосфамида, кармустина, нимустина, семустина, азотистого иприта, мелфалана, хлорамбуцила, карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, лобоплатина, топотекана, камптотецина, гикамтина, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, б-меркаптопурина, б-тиогуанина, азатиоприна, мицина D, даунорубицина, амицина, митоксантрона, бленоксана, пликамицина и аминоклутетимида.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к применению кристаллической формы (например, кристаллической формы А) соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6, у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие изобретения также относится к способу лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6, у нуждающегося в этом млекопитающего, включающему введение указанному нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически и/или профилактически эффективного количества кристаллической формы А соединения формулы (I) или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к кристаллической форме А соединения формулы (I) для применения в лекарственном средстве для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6.

В настоящем изобретении заболевания, связанные с раком, опосредованным киназой CDK4/6, выбраны из опухоли головного мозга, рака легкого, плоскоклеточной карциномы, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака яичников, рака брюшины, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака головы и шеи, рака шейки матки, рака эндометрия, рака прямой кишки, рака печени, рака почки, аденокарциномы пищевода, плоскоклеточной карциномы пищевода, рака предстательной железы, рака

женских половых путей, карциномы *in situ*, лимфомы, нейрофиброматоза, рака щитовидной железы, рака костей, рака кожи, рака головного мозга, рака толстой кишки, рака яичка, гастроинтестинальной стромальной опухоли, опухоли предстательной железы, опухоли из тучных клеток, множественной миеломы, меланомы, глиомы и саркомы.

Термин «приблизительно», применяемый в настоящем описании, например, для изменения определенного числового значения или числового диапазона, относится к включению числового значения или числового диапазона и диапазона погрешностей, приемлемого для специалиста в данной области техники, в отношении числового значения или числового диапазона, например, диапазона погрешностей, составляющего  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 0,5\%$  и т. д.

Фактический уровень дозировки каждого активного ингредиента в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может варьироваться так, чтобы полученное количество активного соединения могло быть эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения. Уровень дозировки следует выбирать на основе активности конкретного соединения или его кристаллической формы, способа введения, тяжести состояния, подлежащего лечению, а также состояния и истории болезни пациента, подлежащего лечению. Однако практика в данной области техники заключается в том, что дозировку соединения или его кристаллической формы начинают с уровня ниже, чем тот, который требуется для получения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивают дозировку до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут.

При применении в вышеупомянутом лечении и/или предупреждении или других методах лечения и/или предупреждения терапевтически и/или профилактически эффективное количество кристаллической формы А соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению может применяться в чистом виде. В качестве альтернативы, кристаллическая форма А соединения формулы (I) может быть введена в фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую формулу А соединения формулы (I) и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фраза «терапевтически и/или профилактически эффективное количество» кристаллической формы А соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению относится к такому количеству соединения, которое является достаточным для лечения расстройства с рациональным соотношением эффект/риск, применимым к любому медицинскому лечению и/или предупреждению. Однако следует понимать, что общая суточная доза кристаллической формы А соединения формулы (I) и фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании, должна определяться лечащим врачом в

рамках достоверного медицинского заключения. Для каждого конкретного пациента уровень конкретной терапевтически эффективной дозировки должен зависеть от ряда факторов, включая заболевание, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения или его кристаллической формы; конкретной применяемой композиции; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона пациента; времени введения, способа введения и скорости выведения конкретного применяемого соединения или его кристаллической формы; продолжительности лечения; лекарственного средства, применяемого в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением или его кристаллической формой; и аналогичные факторы, хорошо известные в области медицины. Например, на практике в данной области техники дозировка соединения или его кристаллической формы начинается с уровня ниже, чем тот, который требуется для получения желаемого терапевтического эффекта, и дозировку постепенно увеличивают до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут. В целом дозировка кристаллической формы А соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению для млекопитающих, в частности, человека, может составлять от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела/сут.

Кристаллическая форма А соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению может быть введена по отдельности или в форме фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть получена в виде различных подходящих лекарственных форм в соответствии со способом введения. Применение одного или более физиологически приемлемых носителей, в том числе вспомогательных веществ и адъювантов, облегчает обработку активного соединения или его кристаллической формы для получения препаратов, которые можно применять в фармацевтических целях. Подходящая форма препарата зависит от выбранного способа введения и может быть получена в соответствии с общими знаниями, хорошо известными в данной области техники.

Основные преимущества кристаллической формы, в частности, кристаллической формы А соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению, включают:

(1) способ получения, который является простым в осуществлении и подходит для промышленного производства;

(2) хороший внешний вид, текучесть, прессуемость, удобность для производства, обнаружения, получения препаратов, транспортировки и хранения;

(3) высокую чистоту, меньшее количество остаточного растворителя, повышенную растворимость, хорошую стабильность и простой контроль качества;

(4) хорошую ингибирующую активность в отношении киназы CDK4/6 и хорошую экспозицию и/или биодоступность *in vivo*; и

(5) хорошую эффективность *in vivo* и *in vitro* и возможность применения для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6.

#### Краткое описание графических материалов

Описанные в настоящем описании графические материалы применяются для дополнительного пояснения настоящего изобретения и составляют часть настоящей заявки, а иллюстративные примеры настоящего изобретения и его описание применяются для пояснения настоящего изобретения и не имеют ограничительного характера в отношении настоящего изобретения. На графических материалах:

Фиг. 1 представляет собой порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD) кристаллической формы А соединения формулы (I), где по оси ординат указана интенсивность дифракции, а по оси абсцисс – угол дифракции ( $2\theta$ ).

Фиг. 2 представляет собой диаграмму анализа ТГА-ДСК кристаллической формы А соединения формулы (I), где по оси ординат справа указана масса (%), по оси ординат слева – тепловой поток (Вт/г), а по оси абсцисс – температура T (°C).

Фиг. 3 представляет собой спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР кристаллической формы А соединения формулы (I).

#### Подробное описание вариантов осуществления

Основное содержание настоящего описания дополнительно проиллюстрировано ниже в сочетании с конкретными примерами настоящего изобретения, и следует понимать, что следующие примеры предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения, но не для ограничения объема охраны настоящего изобретения. В следующих примерах, где не указаны конкретные условия, они были проведены в соответствии с обычными условиями или рекомендациями производителей. Если для применяемых лекарственных средств или реагентов не указаны производители, все они являются обычными продуктами, которые имеются в продаже.

Хотя многие материалы и режимы работы, применяемые в следующих примерах, хорошо известны в данной области техники, настоящее изобретение все же описано как можно более подробно. Для специалиста в данной области техники будет ясно, что, если не указано иное, материалы и режимы работы, применяемые в следующих примерах, хорошо известны в данной области техники.

Соединение формулы (I), использованное в следующих примерах или экспериментальных примерах, получено в соответствии со способом получения примера 1 из описания патентной заявки PCT/CN2014/095615.

Примеры получения:

Способы получения кристаллической формы А соединения формулы (I).

Способ получения I: брали 5,0 г соединения формулы (I), добавляли 75 мл ацетона, и соединение формулы (I) растворяли при магнитном перемешивании, белое твердое вещество немедленно выпадало в осадок и через 5 ч перемешивания его отфильтровывали под вакуумом с получением белого порошка, который сушили в вакууме при 35°C в течение 16 ч с получением твердого вещества, идентифицированного как кристаллическая форма А с помощью XRPD.

Способ получения II: брали 500 мг соединения формулы (I), добавляли 15 мл изопропанола, и соединение формулы (I) растворяли при перемешивании на масляной бане при температуре 80°C до тех пор, пока раствор не стал прозрачным (в течение 4,0 ч), охлаждали естественным образом до комнатной температуры (32°C) до выпадения белого твердого вещества, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, охлаждали до 15°C, перемешивали в течение 4,0 ч и отфильтровывали под вакуумом с получением твердого вещества, которое высушивали в вакууме при 45°C в течение 16 ч, и идентифицировали как кристаллическую форму А с помощью XRPD и анализ <sup>1</sup>H-ЯМР.

Способ получения III: брали 5,0 г соединения формулы (I) и помещали в трехгорлую колбу объемом 100 мл, добавляли 75 мл втор-бутанола, температуру масляной бани поддерживали на уровне 95°C, и осуществляли растворение при механическом перемешивании в течение 0,5 ч до тех пор, пока раствор не стал прозрачным. Затем масляную баню охлаждали до 70°C, добавляли приблизительно 25 мг кристаллической затравки (кристаллическая форма А, полученная с помощью способа получения I или II), белое твердое вещество начинало медленно выпадать в осадок, масляную баню дополнительно охлаждали до 60°C, поддерживали при постоянной температуре в течение 0,5 ч, охлаждали до 55°C, поддерживали при постоянной температуре в течение 0,5 ч, а затем охлаждали до приблизительно 20°C, а затем перемешивали в течение 1,5 ч, отфильтровывали под вакуумом и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (2×10 мл) с получением твердого вещества, которое сушили в вакууме при 65°C в течение 24 ч. Определение методом <sup>1</sup>H-ЯМР показало отсутствие остаточного растворителя, а анализ методом XRPD показал, что твердое вещество представляло собой кристаллическую форму А.

#### Способ получения IV:

1) Получение кристаллической затравки: брали 40 г соединения формулы (I) и 300 г н-пентанола и нагревали до 75°C; приблизительно через 0,5 ч при скорости вращения перемешивающей лопасти R=300 об/мин сырье начало растворяться; и после того, как сырье полностью растворилось и раствор стал прозрачным, сырье выдерживали при 75°C в течение 0,5 ч. Скорость перемешивания уменьшали до R=150 об/мин, и прозрачный раствор быстро охлаждали до 55°C в течение приблизительно 0,5 ч. После достижения 55°C скорость перемешивания увеличивали до R=300 об/мин, систему дополнительно охлаждали до 5°C со скоростью 9°C/ч, и она медленно становилась мутной и твердое вещество выпадало в осадок. После достижения 5°C систему выдерживали при постоянной температуре в течение 2 часов и отфильтровывали под вакуумом с получением твердого вещества, то есть кристаллической затравки.

2) Способ получения кристаллической формы A: 50 г соединения формулы (I) диспергировали в 300 г н-пентанола, нагревали до 85°C, полностью растворяли до тех пор, пока раствор не стал прозрачным, и быстро охлаждали до 58°C (85-58 °C/ч). Добавляли 0,1 г кристаллической затравки, упомянутой выше в 1), температуру поддерживали постоянной в течение 60 мин. Система в это время медленно становилась мутной, пока не появилось белое твердое вещество. Систему медленно охлаждали до 5°C со скоростью 6°C/ч, затем выдерживали в течение ночи при постоянной температуре, а затем отфильтровывали под вакуумом. Полученное твердое вещество помещали в устройство для вакуумной сушки и сушили при 100°C в течение 6 ч. Полученное сухое твердое вещество сушили в вакууме при 65°C в течение 24 часов. Определение методом <sup>1</sup>H-ЯМР показало отсутствие остаточного растворителя, а анализ методом XRPD показал, что твердое вещество представляло собой кристаллическую форму A.

Испытания продуктов, полученных с помощью способов получения с I по IV, показывают, что чистота кристаллической формы A составляла выше 99,7%, содержание единственной максимальной примеси составляло менее 0,08%, а растворителя практически не оставалось.

#### Тест XRPD

Использованный прибор: порошковый рентгеновский дифрактометр Bruker D2.

Параметры отражения рентгеновских лучей: Cu, K $\alpha$ ; входная щель: 0,6 мм; щель расходимости: 1 мм; режим сканирования: непрерывный; диапазон сканирования: 3,0-45,0°; шаг отбора проб: 0,02°; время сканирования за шаг: 19,8 с; угол детектора: 2,0°.

Кристаллическая форма A соединения формулы (I) показана с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы на фиг. 1, где кристаллическая форма имеет пики при



следующих  $2\theta$  углах дифракции:  $6,6\pm 0,2^\circ$ ,  $8,7\pm 0,2^\circ$ ,  $10,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,9\pm 0,2^\circ$ ,  $13,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $16,4\pm 0,2^\circ$ ,  $16,7\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,3\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,6\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,2^\circ$ ,  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,0\pm 0,2^\circ$ ,  $25,9\pm 0,2^\circ$ ,  $28,1\pm 0,2^\circ$  и  $30,4\pm 0,2^\circ$ .

#### Дифференциальная сканирующая калориметрия

Твердотельные термические свойства кристаллической формы А соединения формулы (I) изучаются с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

Использованный прибор: дифференциальный сканирующий калориметр Q2000, приобретенный у ТА.

Условия измерения: продувка азотом со скоростью 50 мл/мин, сбор данных при скорости нагрева  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$  в диапазоне от  $25^\circ\text{C}$  до  $220^\circ\text{C}$  и нанесение их на график с эндотермическими пиками вниз.

Результаты измерений: кристаллическая форма А соединения формулы (I) демонстрирует эндотермический пик в диапазоне от  $195^\circ\text{C}$  до  $215^\circ\text{C}$ , а диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрии показана на фиг. 2.

#### Термогравиметрический анализ

Использованный прибор: термогравиметрический анализатор Q50, приобретенный у ТА.

Условия теста: продувка азотом со скоростью 60 мл/мин и сбор данных при скорости нагрева  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$  в диапазоне от комнатной температуры до  $350^\circ\text{C}$ .

Результаты измерений: кристаллическая форма А соединения формулы (I) не имеет явной потери массы в диапазоне от  $0^\circ\text{C}$  до  $250^\circ\text{C}$ , и ее ТГ- кривая показана на фиг. 2.

#### Анализ методом ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$ -ЯМР)

Инструмент: Bruker Advance III 400; растворитель: дейтерированный ДМСО.

Результаты измерений:  $^1\text{H}$ -ЯМР кристаллической формы А соединения формулы (I) представляет собой такой, как показано на фиг. 3.

Экспериментальные примеры для проверки свойств:

Экспериментальный Пример 1: исследование свойств кристаллической формы А

##### 1) Тест на стабильность

Тестируемый продукт: кристаллическая форма А соединения формулы (I), полученная в соответствии со способом получения I, II, III или IV, упомянутым выше.

Методика проведения эксперимента: тестируемый продукт помещали в условия высокой влажности ( $25^\circ\text{C}$ /относительная влажность 92,5% или  $40^\circ\text{C}$ /относительная влажность 75%) или в условия  $60^\circ\text{C}$  на 10 дней и отбирали пробы на 5-й и 10-й дни, соответственно; и помещали на свет ( $4500 \text{ лк} \pm 500 \text{ лк}$ ) на 10 дней, отбирали пробы на 10-й

день и тестировали на сопутствующие вещества и методом XRPD, и сравнивали с результатами этих же тестов для образца в 0-й день.

Сопутствующие вещества: измеряли в соответствии с Китайской Фармакопеей, издание 2015 г., том II, приложение V D. Высокоэффективная жидкостная хроматография.

Измерение методом XRPD: Измеряли в соответствии с Китайской Фармакопеей, издание 2015 г., Том IV, 0451 Метод рентгеновской дифракции

Результаты эксперимента на стабильность кристаллической формы А соединения формулы (I) показаны в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования стабильности кристаллической формы А соединения формулы (I)

Тестируемый продукт	Условия теста	Время отбора пробы	Вид	Сопутствующее вещество (%)	XRPD
Кристаллическая форма А соединения формулы (I)	0 день	0 день	Грязно-белый порошок	0,11	Кристаллическая форма А
	25°C/относительная влажность 92.5% Открытая система	5 день	Грязно-белый порошок	0,09	Кристаллическая форма А
		10 день	Грязно-белый порошок	0,09	Кристаллическая форма А
	60°C Открытая система	5 день	Грязно-белый порошок	0,11	Кристаллическая форма А
		10 день	Грязно-белый порошок	0,14	Кристаллическая форма А

Тестируемый продукт	Условия теста	Время отбора пробы	Вид	Сопутствующее вещество (%)	XRPD
	60°C Закрытая система	5 день	Грязно-белый порошок	0,09	Кристаллическая форма А
		10 день	Грязно-белый порошок	0,11	Кристаллическая форма А
	40°C/относительная влажность 75% Открытая система	5 день	Грязно-белый порошок	0,10	Кристаллическая форма А
		10 день	Грязно-белый порошок	0,20	Кристаллическая форма А
	40°C/относительная влажность 75% Закрытая система	5 день	Грязно-белый порошок	0,10	Кристаллическая форма А
		10 день	Грязно-белый порошок	0,20	Кристаллическая форма А
	Свет	10 день	Грязно-белый порошок	0,09	Кристаллическая форма А

2) Тест на гигроскопичность соединения формулы (I) и кристаллической формы А

Тестируемый продукт:

Соединение формулы (I), полученное в соответствии со способом получения примера I из описания патентной заявки PCT/CN 2014/095615.

Кристаллическая форма A соединения формулы (I), полученная в соответствии со способом получения I, II, III или IV, упомянутым выше.

Способ измерения: измерения проводили в соответствии с Китайской Фармакопеей, издание 2015 г., Том IV, Общие принципы, 9103 Руководящие принципы для испытаний лекарственных средств на гигроскопичность.

См. таблицу 2, где приведены результаты эксперимента на гигроскопичность.

Таблица 2. Результаты испытаний на гигроскопичность

Тестируемый продукт	Прирост массы вследствие поглощения влаги (%)	Результаты в отношении гигроскопичности
Соединение формулы (I)	6,3	Поглощение влаги
Кристаллическая форма A соединения формулы (I)	0,003	Поглощение влаги отсутствует или практически отсутствует

### 3) Тест на измерение размера частиц кристаллической формы A

Тестируемый продукт: кристаллическая форма A соединения формулы (I), полученная в соответствии со способом получения I, II, III или IV, упомянутым выше.

Реагенты: Tween 80 и ультрачистая вода.

Приборы и оборудование: лазерный анализатор размера частиц, диспергатор проб.

Способ измерения:

Брали подходящее количество тестируемого продукта, добавляли 0,1 мл 1% раствора Tween 80 для уменьшения поверхностного натяжения и использовали воду в качестве диспергатора для получения однородной диспергированной суспензии. Ее помещали в устройство для диспергирования образцов, скорость перемешивания устанавливали на 2000 об/мин, проводили обработку ультразвуком в течение 2 минут при частоте ультразвука 7 кГц, и выполняли измерения.

Результаты эксперимента:

Распределение по размерам частиц кристаллической формы A соединения формулы (I) представляет собой следующее: 10% образца составляют 2,501 мкм или менее, 50% составляют 10,432 мкм или менее, и 90% составляют 59,852 мкм или менее.

Экспериментальный пример 2: исследование стабильности соединения формулы (I) в аморфной форме

Тестируемый продукт: соединение формулы (I) (т. е. аморфная форма), полученное в соответствии со способом получения примера 1 из описания патентной заявки PCT/CN 2014/095615.

Методика проведения эксперимента:

Тестируемый продукт помещали в условия 25°C/относительная влажность 92,5% или в условия 60°C на 10 дней и отбирали пробы на 5-й и 10-й дни, соответственно; тестируемый продукт помещали на свет (4500 лк ± 500 лк) или в условия 40°C/относительной влажности 75% на 10 дней, отбирали пробы на 10-й день и тестировали на сопутствующие вещества и методом XRPD, и сравнивали с образцом на 0-й день.

Сопутствующие вещества: измеряли в соответствии с Китайской Фармакопеей, издание 2015 г., том II, приложение V D. Высокоэффективная жидкостная хроматография.

Измерение методом XRPD: Китайская Фармакопея, издание 2015 г., Том IV, 0451 Метод рентгеновской дифракции.

Результаты эксперимента на стабильность аморфной формы соединения формулы (I) показаны в таблице 3.

Таблица 3. Результаты исследования стабильности аморфной формы

Тестируемый продукт	Условия теста	Время отбора пробы	Вид	Сопутствующее вещество (%)	XRPD
Соединение формулы (I)	0 день	0 день	Грязно-белый порошок	0,14	Аморфная форма
	25°C/относительная влажность 92,5% Открытая система	5 день	Грязно-белый порошок	0,14	Аморфная форма
		10 день	Грязно-белый порошок	0,19	Аморфная форма
	60°C Открытая система	5 день	Светло-желтый порошок	0,67	Аморфная форма

Тестируемый продукт	Условия теста	Время отбора пробы	Вид	Сопутствующее вещество (%)	XRPD
		10 день	Светло-желтый порошок	1,15	Аморфная форма
	40°C/относительная влажность 75% Открытая система	10 день	Грязно-белый порошок	0,19	Аморфная форма
	Свет	10 день	Светло-желтый порошок	10,54	Аморфная форма

Выводы после проведения эксперимента:

После нахождения при температуре 60°C или в условиях освещения в течение 10 дней свойства, такие как внешний вид, сопутствующие вещества и XRPD, кристаллической формы А не претерпели явных изменений, тогда как аморфная форма содержала до 10,54% сопутствующих веществ в условиях освещения.

Результаты показывают, что кристаллическая форма А согласно настоящему изобретению обладает хорошими характеристиками стабильности и низкой гигроскопичностью, что удобно при производстве лекарственных средств, производстве препаратов, транспортировке и хранении, а также в большей степени способствует обеспечению стабильности и безопасности применения лекарственных средств. Кроме того, по сравнению с аморфной формой, кристаллическая форма А обладает хорошей экспозицией и/или биологической доступностью *in vivo*, а также хорошей эффективностью *in vivo* и *in vitro*.

Экспериментальный пример 3: эксперимент по исследованию прессуемости аморфной формы и кристаллической формы А соединения формулы (I)

Тестируемые продукты: кристаллическая форма А соединения формулы (I), полученная в соответствии со способом получения I, II, III или IV, упомянутым выше; и аморфная форма соединения формулы (I), полученная в соответствии со способом получения примера 1 из описания патентной заявки PCT/CN 2014/095615.

Методика проведения эксперимента:

Подходящие количества кристаллической формы А и аморфной формы соединения формулы (I), соответственно, брали в качестве сырья и таблетировали по отдельности, массу таблеток фиксировали, толщину таблеток (силу таблетирования) регулировали, и измеряли твердость таблеток. Исследовали изменение твердости таблетки с изменением толщины таблетки и сравнивали прессуемость.

См. таблицу 4, где приведены результаты эксперимента.

Таблица 4. Результаты эксперимента по прессуемости

Толщина таблетки/мм	2,4	2,0	1,8	1,3	0,9
Твердость кристаллической формы А/кг	0	1,76	5,40	3,50	2,97
Твердость аморфной формы/кг	0,72	0,59	2,75	/	/

Примечание. (1) «/» в таблице означает, что таблетку такой толщины невозможно было получить.

(2) Чем меньше толщина таблетки, тем больше сила таблетирования.

Из результатов экспериментов, приведенных в Таблице 4, можно видеть, что при одинаковой толщине таблетки твердость кристаллической формы А превышает твердость аморфной формы. Кроме того, по мере уменьшения толщины таблетки (увеличения силы таблетирования) твердость таблетки кристаллической формы А может достигать приблизительно 5,4 кг, тогда как максимальная твердость аморфной формы составляет приблизительно 2,75 кг; кроме того, в процессе таблетирования аморфная форма склонна к прилипанию к стенкам, в результате чего поверхность таблетки становится шероховатой или дефектной, а также склонна к сколам, что указывает на то, что кристаллическая форма А имеет лучшую прессуемость, чем аморфная форма, и более благоприятна для разработки рецептур препаратов.

Экспериментальный пример 4: эксперимент по исследованию высвобождения аморфной формы и кристаллической формы А соединения формулы (I)

Тестируемые продукты: кристаллическая форма А соединения формулы (I), полученная в соответствии со способом получения I, II, III или IV, упомянутым выше; и аморфная форма соединения формулы (I), полученная в соответствии со способом получения примера 1 из описания патентной заявки PCT/CN 2014/095615.

Методика проведения эксперимента:

Брали 40 мг кристаллической формы А и 40 мг аморфной формы и соответственно добавляли к тем же типам и количествам адьювантов, и прессовали в таблетки. Распадаемость и растворение исследовали при следующих условиях.

Способ растворения: способ с использованием лопастной мешалки (Китайская Фармакопея, издание 2015 г., том IV, 0931 Методы измерения растворения и высвобождения, Метод II); среда: водный 0,2% раствор SDS; скорость вращения: 50 об/мин.

См. таблицы 5 и 6, где приведены результаты эксперимента.

Таблица 5. Время распада

Тестируемый продукт	Кристаллическая форма А	Аморфная форма
Время распада/мин	4	> 30 мин Поглощенная вода превращается в коллоид и медленно растворяется

Таблица 6. Растворение

Кристаллическая форма	Совокупное растворение (%)					
	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Кристаллическая форма А	69,2	90,7	93,8	96,6	97,5	97,9
Аморфная форма	1,0	2,7	4,6	9,2	13,2	18,5

Результаты эксперимента, приведенные в таблицах 5 и 6, показывают, что кристаллическая форма А распадается и растворяется быстрее и полностью растворяется в течение 60 минут, в то время как скорость распада и растворения аморфной формы значительно снижена по сравнению с кристаллической формой А, что указывает на то, что кристаллическая форма А более пригодна для разработки препаратов.

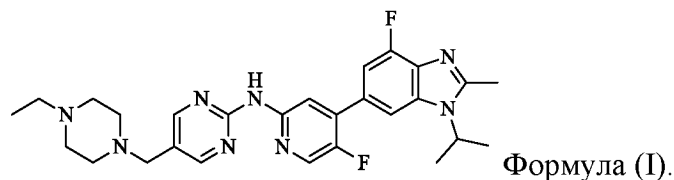
Наконец, следует отметить, что приведенные выше примеры применяются только для иллюстрации, а не для ограничения технических решений согласно настоящему изобретению. Хотя настоящее изобретение было подробно описано со ссылкой на предпочтительные примеры, специалисту в данной области техники должно быть ясно, что могут быть сделаны модификации определенных вариантов осуществления



настоящего изобретения или эквивалентные замены некоторых его технических признаков без отклонения от сущности технических решений согласно настоящему изобретению, и все они входят в объем технических решений, заявленных в настоящем изобретении.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А соединения формулы (I), характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики при  $6,6\pm 0,2^\circ$ ,  $10,0\pm 0,2^\circ$ ,  $13,2\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$  и  $20,6\pm 0,2^\circ$ , выраженные углами  $2\theta$  с применением  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения,



2. Кристаллическая форма А по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики при  $6,6\pm 0,2^\circ$ ,  $8,7\pm 0,2^\circ$ ,  $10,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,9\pm 0,2^\circ$ ,  $13,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $16,4\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,6\pm 0,2^\circ$  и  $30,4\pm 0,2^\circ$ , выраженные углами  $2\theta$  с применением  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

3. Кристаллическая форма А по п. 1 или п. 2, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики при  $6,6\pm 0,2^\circ$ ,  $8,7\pm 0,2^\circ$ ,  $10,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,9\pm 0,2^\circ$ ,  $13,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $16,4\pm 0,2^\circ$ ,  $16,7\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,3\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,6\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,2^\circ$ ,  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,0\pm 0,2^\circ$ ,  $25,9\pm 0,2^\circ$ ,  $28,1\pm 0,2^\circ$  и  $30,4\pm 0,2^\circ$ , выраженные углами  $2\theta$  с применением  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

4. Кристаллическая форма А по любому из пп. 1-3, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с применением  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения, по существу как показано на фиг. 1.

5. Кристаллическая форма А по любому из пп. 1-4, характеризующаяся диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при приблизительно  $195-215^\circ\text{C}$ .

6. Кристаллическая форма А по любому из пп. 1-5, характеризующаяся диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при  $205\pm 3^\circ\text{C}$ .

7. Кристаллическая форма А по любому из пп. 1-6, характеризующаяся диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу как показано на фиг. 2.

8. Способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I) по любому из пп. 1-7, включающий:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе,  
перемешивание, и

сбор осажденного твердого вещества.

9. Способ по п. 8, включающий:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе и его нагревание до 60–100°C при перемешивании до растворения соединения;

охлаждение до 0–25°C и перемешивание при постоянной температуре в течение 1–24 ч; и

сбор осажденного твердого вещества,

где способ предпочтительно включает:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе и его нагревание до 60–100°C при перемешивании до растворения соединения;

охлаждение до 30–55°C для осаждения твердого вещества;

охлаждение до 0–25°C и перемешивание при постоянной температуре в течение 1–24 ч; и

сбор осажденного твердого вещества и сушку, и

где способ предпочтительно включает:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе, его нагревание до 60–100°C и перемешивание до растворения соединения, дальнейшее перемешивание и охлаждение до 0–25°C для осаждения твердого вещества, выдерживание при постоянной температуре, перемешивание в течение 1–24 ч, вакуумное фильтрование и сушку с получением кристаллической формы А.

10. Способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I) по любому из пп. 1–7, включающий:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе и его нагревание до 70–100°C;

после растворения соединения – охлаждение до 50–75°C, добавление кристаллической затравки и выдерживание при постоянной температуре для осаждения твердого вещества; и

медленное охлаждение до 0–25°C, выдерживание при постоянной температуре, сбор осажденного твердого вещества и сушку с получением кристаллической формы А,

где кристаллическая затравка представляет собой кристаллическую форму А соединения формулы (I) или твердое вещество, осажденное во время получения кристаллической формы А соединения формулы (I), и

предпочтительно количество добавляемой кристаллической затравки составляет 0,1–3%, например, 0,1–0,2%, 0,2–0,5%, 0,5–1%, 1–1,5%, 1,5–2%, 2–2,5% или 2,5–3% относительно массы соединения формулы (I),

где способ предпочтительно включает:

растворение соединения формулы (I) в органическом растворителе и его нагревание до 70–100°C; после растворения соединения и охлаждения до 50-65°C – добавление кристаллической затравки и выдерживание при постоянной температуре; после появления твердого вещества – медленное охлаждение до 0-25°C и выдерживание при постоянной температуре; вакуумное фильтрование и сушку с получением кристаллической формы A, где кристаллическая затравка выбрана из кристаллической формы A или твердого вещества перед сушкой во время получения кристаллической формы A, и массовое соотношение кристаллической затравки и соединения формулы (I) составляет 0,1-3%, предпочтительно 0,1-0,2%, 0,2-0,5%, 0,5-1%, 1-1,5%, 1,5-2%, 2-2,5% или 2,5-3%.

11. Способ получения кристаллической формы A по любому из пп. 8-10, где органический растворитель выбран из одного или из любой комбинации двух или более из следующих растворителей:

(1) спиртовые растворители, выбранные из растворителей на основе жирных спиртов, растворителей на основе алициклических спиртов и растворителей на основе ароматических спиртов, где растворители на основе жирных спиртов выбраны из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, н-бутанола, изобутанола, трет-бутанола, втор-бутанола, н-пентанола, н-гексанола, этиленгликоля, пропиленгликоля или глицерина; растворители на основе алициклических спиртов выбраны из циклопентанола, циклопентилметанола, циклогексанола, циклогексилметанола или циклогексилэтанола; и растворители на основе ароматических спиртов выбраны из бензилового спирта, фенилэтанола или фенилпропанола;

(2) кетоновые растворители, выбранные из растворителей на основе жирных кетонов и растворителей на основе циклических кетонов, где растворители на основе жирных кетонов выбраны из метилэтилкетона, метилизопропилкетона, ацетона, метилбутанона или метилизобутилкетона; и растворители на основе циклических кетонов выбраны из циклопропанона, циклогексанона, изофорона или N-метилпирролидона;

(3) растворители на основе нитрилов, выбранные из ацетонитрила или пропионитрила;

(4) растворители на основе простых эфиров, выбранные из растворителей на основе жирных простых эфиров и растворителей на основе циклических простых эфиров, где растворители на основе жирных простых эфиров выбраны из диэтилового эфира, дипропилового эфира, диизопропилового эфира, метил-трет-бутилового эфира, этилбутилового эфира, этил-трет-бутилового эфира, дибутилового эфира или

дипентилового эфира, и растворители на основе циклических простых эфиров выбраны из этиленоксида, 1,2-пропиленоксида, тетрагидрофурана, 2-метилфурана, диоксолана или 1,4-диоксана;

(5) амидные растворители, выбранные из формамида, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N,N-диметилпропионамида или N,N-диэтилпропионамида; и

(6) сульфоксидные растворители, выбранные из диметилсульфоксида, диэтилсульфоксида или бензилфенилсульфоксида,

предпочтительно органический растворитель представляет собой спиртовой растворитель или кетоновый растворитель, и

предпочтительно органический растворитель выбран из ацетона, изопропанола, бутанола и н-пентанола.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А соединения формулы (I) по любому из пп. 1-7 и необязательно один или более фармацевтических носителей и/или разбавителей.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, дополнительно содержащая один или более дополнительных противоопухолевых агентов и/или иммунодепрессантов, выбранных из одного или более из метотрексата, капецитабина, гемцитабина, доксифлуридина, пеметрекседа динатрия, пазопаниба, иматиниба, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, вандетаниба, герцептина, бевацизумаба, ритуксимаба, трастузумаба, паклитаксела, винорелбина, доцетаксела, доксорубицина, гидроксикамптотецина, митомицина, эпирубицина, пирарубицина, блеомицина, летрозол, тамоксифена, фулвестранта, трипторелина, флутамида, лейпрорелина, анастрозола, ифосфамида, бусульфана, циклофосфамида, кармустина, нимустина, семустина, азотистого иприта, мелфалана, хлорамбуцила, карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, лобоплатина, топотекана, камптотецина, гикамтина, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина, азатиоприна, мицина D, даунорубицина, амицина, митоксантрона, бленоксана, пликамицина и аминоклутетимида.

14. Применение кристаллической формы А соединения формулы (I) по любому из пп. 1-7 для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6, у субъекта.

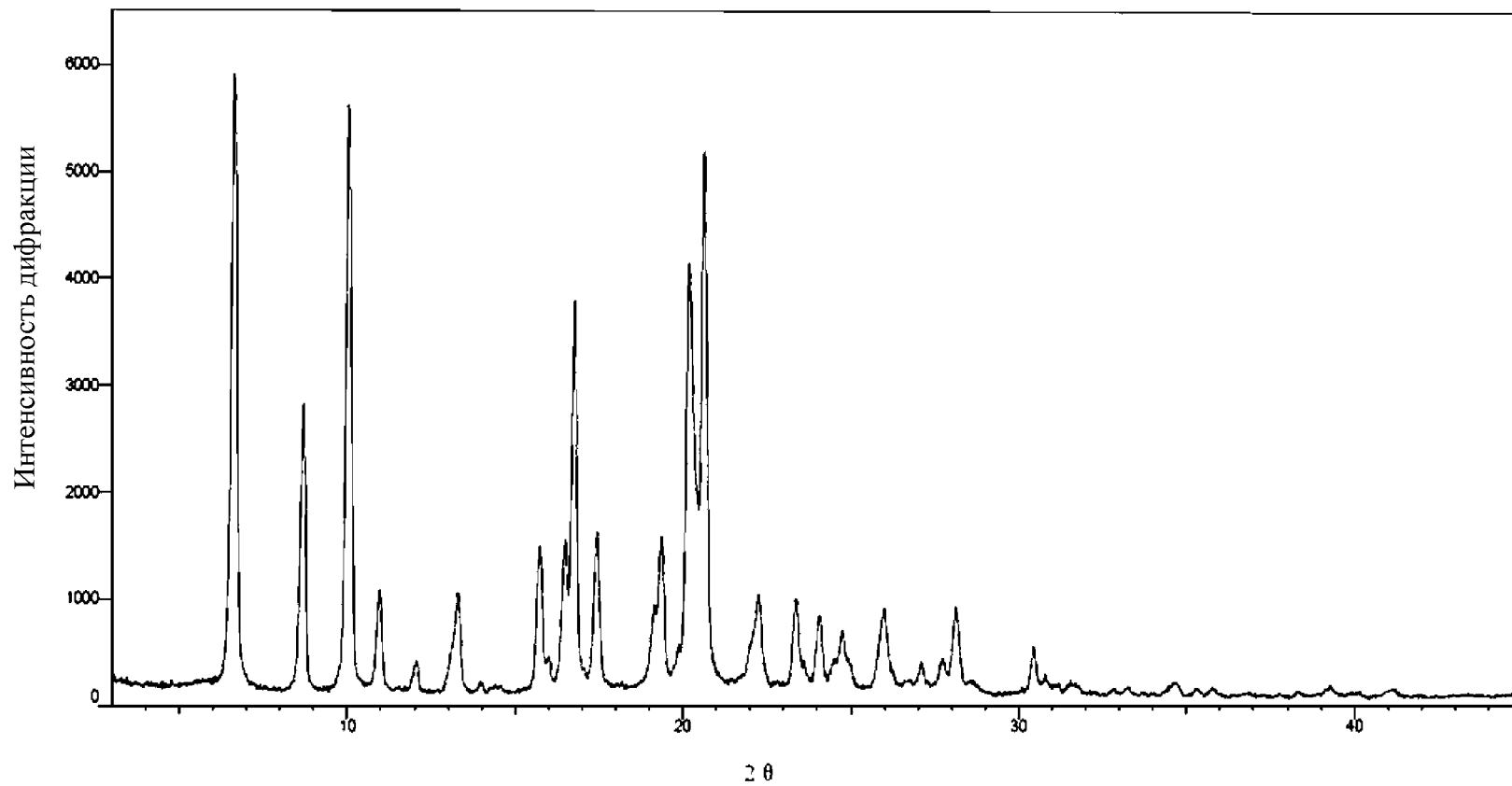
15. Способ лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6, у нуждающегося в этом млекопитающего, включающий введение указанному нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически и/или профилактически эффективного количества кристаллической

формы А соединения формулы (I) по любому из пп. 1-7 или фармацевтической композиции по п. 12 или п. 13.

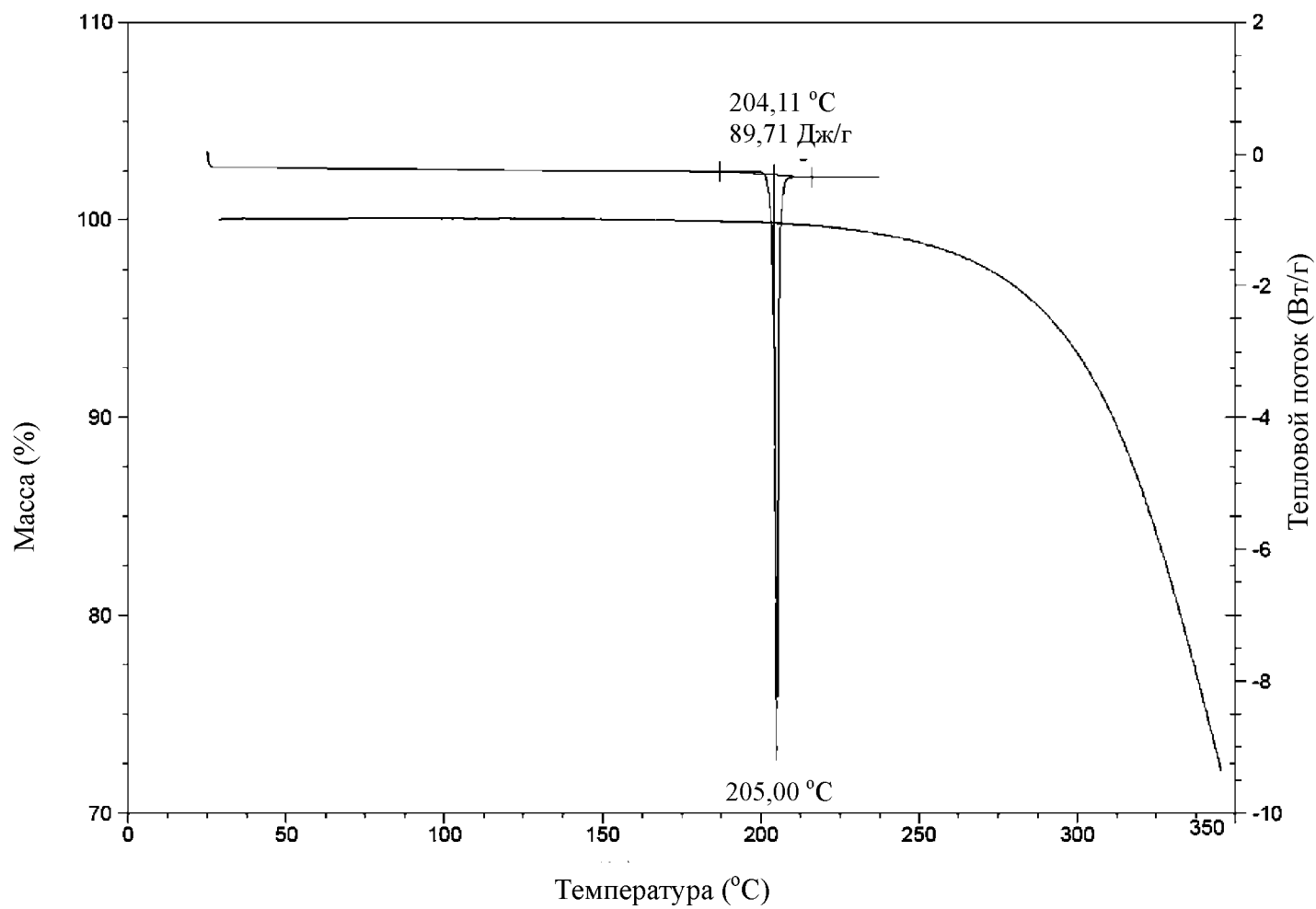
16. Кристаллическая форма А соединения формулы (I) по любому из пп. 1-7 для применения в лекарственном средстве для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с раком, опосредованным киназой CDK4/6.

17. Применение по п. 14, способ лечения и/или предупреждения заболеваний по п. 15 или кристаллическая форма А соединения формулы (I) по п. 15, где заболевания, связанные с раком, опосредованным киназой CDK4/6, выбраны из опухоли головного мозга, рака легкого, плоскоклеточной карциномы, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака яичников, рака брюшины, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака головы и шеи, рака шейки матки, рака эндометрия, рака прямой кишки, рака печени, рака почки, аденокарциномы пищевода, плоскоклеточной карциномы пищевода, рака предстательной железы, рака женских половых путей, карциномы *in situ*, лимфомы, нейрофиброматоза, рака щитовидной железы, рака костей, рака кожи, рака головного мозга, рака толстой кишки, рака яичка, гастроинтестинальной стромальной опухоли, опухоли предстательной железы, опухоли из тучных клеток, множественной миеломы, меланомы, глиомы и саркомы.

Фиг. 1



Фиг. 2





Фиг. 3

