

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092120** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2021.07.09**

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2019.04.18**

---

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ**

---

(31) **201810360892.4**

(72) Изобретатель:

(32) **2018.04.20**

**У Чжэньпин, Ли Вэньци, Фэн Лин  
(CN)**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2019/083216**

(74) Представитель:

(87) **WO 2019/201298 2019.10.24**

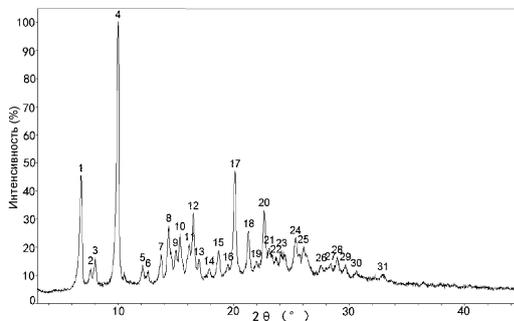
**Нилова М.И. (RU)**

(71) Заявитель:

**ХАГЧИСОН МЕДИФАРМА  
ЛИМИТЕД (CN)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и обеспечивает кристаллические формы, сольваты и их кристаллические формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила и содержащие их фармацевтические композиции, а также способы их получения и их применение.



**A1**

**202092120**

**202092120**

**A1**

# КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ

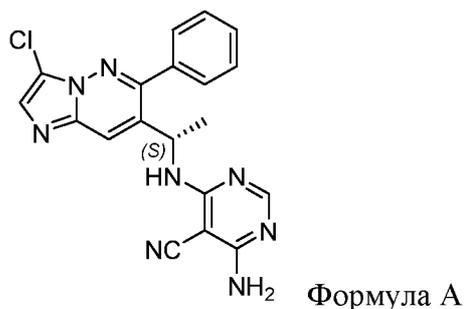
## Область техники

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и обеспечивает новые кристаллические формы, сольваты и их кристаллические формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила и содержащие их фармацевтические композиции, а также способы их получения и их применение.

## Уровень техники

PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа) представляет собой семейство липидкиназ, и полагают, что нарушение пути передачи сигнала, опосредованного PI3K, играет решающие роли в возникновении и развитии множества злокачественных опухолей. В раковых клетках были обнаружены нарушение регуляции и гиперактивация пути PI3K/AKT. PI3K $\delta$  также участвует в функциях иммунной системы млекопитающих, включая передачу сигналов от В-клеток, Т-клеток, тучных клеток, дендритных клеток, нейтрофилов, НК-клеток и моноцитов/фагоцитов. В исследованиях было показано, что ингибирование PI3K, включая селективное ингибирование активности PI3K $\delta$ , подходит для лечения аутоиммунных заболеваний или воспалительных заболеваний, таких как: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, аллергический ринит, хроническая обструктивная болезнь легких, псориаз и астма. Помимо этого, ингибирование PI3K, включая селективное ингибирование активности PI3K $\delta$ , также подходит для лечения рака, в частности гематологического злокачественного заболевания, такого как лимфома, лейкоз и множественная миелома.

Подходящее соединение (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил согласно настоящему изобретению с химической структурой формулы А способно эффективно ингибировать PI3K, в частности обладает ингибирующей PI3K $\delta$  активностью. Таким образом, указанное соединение подходит для лечения заболеваний, восприимчивых к ингибированию активности PI3K, например для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака.



Явление, заключающееся в том, что соединение может существовать в виде двух или более кристаллических структур, известно как полиморфизм. Многие соединения могут существовать в виде различных полиморфных кристаллов и также в виде твердой аморфной формы. Однако до тех пор, пока полиморфизм соединения не обнаружен, очень сложно предсказать, (1) будет ли конкретное соединение проявлять полиморфизм, (2) как могут быть получены такие неизвестные полиморфы и (3) каковы свойства, например, стабильность, таких неизвестных полиморфов. См., например, J. Bernstein "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press, (2002).

Поскольку свойства твердого вещества зависят как от структуры, так и от природы самого соединения, различные твердые формы соединения могут демонстрировать и часто демонстрируют разные физические и химические свойства, как и разные биофармацевтические свойства. Различия в химических свойствах можно определять, анализировать и сравнивать посредством ряда аналитических методов. Эти различия в конечном итоге можно применять для дифференцирования разных твердых форм. Кроме того, различия в физических свойствах, таких как растворимость, и биофармацевтических свойствах, таких как биодоступность, также важны при описании твердого состояния фармацевтического соединения. Аналогично, при разработке фармацевтического соединения, такого как соединение формулы А, также важны новые кристаллические и аморфные формы фармацевтического соединения.

Соединение (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил и его получение описаны в заявке на патент WO2016045591A1.

25

## Сущность изобретения

### Краткое описание

В результате обширных исследований и поисков авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение формулы А (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-

*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил может существовать в виде различных кристаллических форм (то есть полиморфов) и может образовывать сольваты с некоторыми растворителями. Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования полиморфов соединения формулы А и в результате получили и охарактеризовали кристаллические формы, которые соответствуют требованиям к фармацевтическому применению. На основании этих исследований, согласно настоящему изобретению предложены различные кристаллические формы соединения формулы А и его сольваты и их кристаллические формы, которые обозначены как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII, соответственно.

В одном аспекте полиморфы соединения формулы А или его сольваты согласно настоящему изобретению обладают хорошей кристаллическостью и хорошей стабильностью и являются негигроскопичными.

Во-первых, согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма I (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, то есть форма I соединения формулы А.

Во-вторых, согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма IV (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, то есть форма IV соединения формулы А.

Также согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма V (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, то есть форма V соединения формулы А.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены сольваты (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, которые представляют собой ацетоновый сольват и водно-изопропанольный сольват соединения формулы А.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены сольваты (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, которые представляют собой моноацетоновый сольват и водно-изопропанольный сольват (содержащий 3 молекулы воды и 0,5 молекулы изопропанола) соединения формулы А.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен моноацетоновый сольват (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, который представляет собой форму VI соединения формулы А.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен водно-изопропанольный

сольват (содержащий 3 молекулы воды и 0,5 молекулы изопропанола) (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, который представляет собой форму VIII соединения формулы А.

5 В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы получения кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII), которые являются воспроизводимыми и простыми с точки зрения осуществления.

10 В еще одном аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество одной или более кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII) и оставшееся количество по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя.

15 Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболеваний, восприимчивых к ингибированию активности PI3K, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества одной или более кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI или форма VIII) согласно настоящему изобретению.

20 Согласно настоящему изобретению также предложено применение кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI или форма VIII) для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, восприимчивых к ингибированию активности PI3K. В некоторых вариантах реализации указанные заболевания, восприимчивые к ингибированию активности PI3K, выбраны из аутоиммунных  
25 заболеваний, воспалительных заболеваний и рака (предпочтительно гематологического злокачественного заболевания). В некоторых вариантах реализации указанные аутоиммунные заболевания или воспалительные заболевания выбраны из системной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких, псориаза и астмы. В некоторых вариантах  
30 реализации указанный рак выбран из лимфомы (такой как лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, лимфома маргинальной зоны, лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, НК-клеточная лимфома и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), лейкоза (такого как хронический

лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз), множественной миеломы и макроглобулинемии Вальденстрема.

## 5 Краткое описание чертежей

На фигуре 1 представлена дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы I соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложен угол дифракции  $2\theta$ , а по оси ординат (оси Y) отложена интенсивность дифракции (%).

10 На фигуре 2 представлен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы I соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложен тепловой поток (мВт).

На фигуре 3 представлен термогравиметрический (ТГ) профиль для формы I соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложена масса в процентах (%).

15 На фигуре 4 представлена дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы IV соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложен угол дифракции  $2\theta$ , а по оси ординат (оси Y) отложена интенсивность дифракции (%).

20 На фигуре 5 представлен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы IV соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложен тепловой поток (мВт).

На фигуре 6 представлен термогравиметрический (ТГ) профиль для формы IV соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложена масса в процентах (%).

25 На фигуре 7 представлена дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы V соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложен угол дифракции  $2\theta$ , а по оси ординат (оси Y) отложена интенсивность дифракции (%).

На фигуре 8 представлен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы V соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложен тепловой поток (мВт).

30 На фигуре 9 представлен термогравиметрический (ТГ) профиль для формы V соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложена масса в процентах (%).

На фигуре 10 представлена дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы VI моноацетонового сольвата соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X)

отложен угол дифракции  $2\theta$ , а по оси ординат (оси Y) отложена интенсивность дифракции (%).

На фигуре 11 представлен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы VI моноацетонowego сольвата соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложен тепловой поток (мВт).

На фигуре 12 представлен термогравиметрический (ТГ) профиль для формы VI моноацетонowego сольвата соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложена масса в процентах (%).

На фигуре 13 представлена дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложен угол дифракции  $2\theta$ , а по оси ординат (оси Y) отложена интенсивность дифракции (%).

На фигуре 14 представлен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложен тепловой поток (мВт).

На фигуре 15 представлен термогравиметрический (ТГ) профиль для формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), а по оси ординат (оси Y) отложена масса в процентах (%).

На фигуре 16 представлена изотермическая кривая динамической сорбции паров (ДСП) формы I соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена относительная влажность (%), а по оси ординат (оси Y) отложено изменение массы в процентах (%).

На фигуре 17 представлена изотермическая кривая динамической сорбции паров (ДСП) для формы IV соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена относительная влажность (%), а по оси ординат (оси Y) отложено изменение массы в процентах (%).

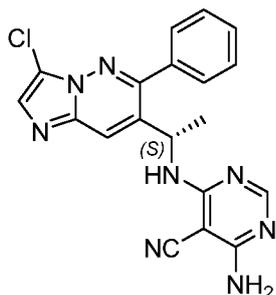
На фигуре 18 представлена изотермическая кривая динамической сорбции паров (ДСП) для формы V соединения формулы А, где по оси абсцисс (оси X) отложена относительная влажность (%), а по оси ординат (оси Y) отложено изменение массы в процентах (%).

## Определения

Если не указано иное, следующие сокращения или термины, используемые в настоящей заявке (включая описание и формулу изобретения), имеют значения, указанные ниже. Следует отметить, что в настоящем описании и формуле изобретения  
5 неопределенная и определенная формы единственного числа включают определяемые объекты во множественном числе, если явно не указано иное.

Термин «кристаллические формы согласно настоящему изобретению» в настоящем документе относится к кристаллическим формам форме I, форме IV, форме V, форме VI или форме VIII соединения формулы А или его сольватам или любой их смеси. В  
10 настоящем документе термины «форма», «кристаллическая форма» и «полиморф» могут использоваться взаимозаменяемо.

Термин «соединение формулы А» или «(S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил» в настоящем документе относится к соединению, имеющему следующую химическую структуру формулы А (также  
15 называемому «соединение А»):



Формула А.

Термин «C<sub>1-6</sub> алканол» в настоящем документе относится к полностью насыщенному неразветвленному или разветвленному алкиловому спирту, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6  
20 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, н-пентанол, изопентанол, н-гексанол и тому подобное.

Термин «C<sub>5-8</sub> неразветвленный или разветвленный алкан» в настоящем документе относится к полностью насыщенному неразветвленному или разветвленному  
25 углеводороду, содержащему 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, н-пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан и тому подобное.

Термин «примерно» в настоящем документе относится к отклонению от заданного числового значения не более чем на  $\pm 10\%$ .

Термин «по существу не содержит других форм» в настоящем документе означает, что

содержание указанных других форм составляет менее 50 %, предпочтительно менее 40 %, предпочтительно менее 30 %, предпочтительно менее 20 %, предпочтительно менее 10 %, предпочтительно менее 5 %, предпочтительно менее 1 % по массе из расчета на общую массу форм.

5 Термин «раствор» в настоящем документе означает смесь одного или более растворенных веществ в одном или более растворителях для определенного применения. Раствор включает как гомогенные, так и гетерогенные смеси, такие как густые суспензии (англ. slurries) или другие суспензионные смеси, содержащие нерастворимый (нерастворенный) материал.

10 Термин «органический растворитель» в настоящем документе в широком смысле означает любой подходящий органический растворитель для определенного применения, раскрытого в настоящем документе.

Термин «растворитель для растворения» в настоящем документе относится к любому подходящему органическому растворителю, который способен растворять, полностью или  
15 частично, растворенные вещества в подходящих условиях, таких как подходящее количество и подходящая температура, например, комнатная температура или повышенная температура.

Термин «растворитель, препятствующий растворению» в настоящем документе относится к любому подходящему органическому растворителю, в котором вещество имеет  
20 меньшую растворимость, чем в растворителе для растворения.

Термин «эффективное количество» соединения формулы А и его кристаллических форм, сольватов и их кристаллических форм означает количество, которое является эффективным для облегчения или обеспечения регрессии заболеваний, восприимчивых к ингибированию активности PI<sub>3</sub>K, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные  
25 заболевания и рак (предпочтительно гематологическое злокачественное заболевание), при введении индивидууму, который может представлять собой человека, животное или тому подобное, при этом заболевания, восприимчивые к ингибированию активности PI<sub>3</sub>K, такие как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно гематологическое злокачественное заболевание), включают, но не ограничиваются  
30 перечисленными, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, псориаз, астму, лимфому (такую как лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, лимфома маргинальной зоны, лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома, Т-

клеточная лимфома, НК-клеточная лимфома и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), лейкоз (такой как хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз), множественную миелому и макроглобулинемию Вальденстрема. «Эффективное количество» может варьировать в зависимости от различных факторов, таких как соединение, состояние заболевания, подлежащего лечению, степень тяжести заболевания, подлежащего лечению, возраст и состояние здоровья индивидуума, способ и форма введения, мнение лечащего врача или практикующего ветеринарного врача и так далее.

Термин «индивидуум» или «субъект» в настоящем документе означает млекопитающих и немлекопитающих. Термин «млекопитающие» означает любого члена класса млекопитающих, включая, без ограничения перечисленным, людей; приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и тому подобное. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваются перечисленными, птиц и тому подобное. Термин «индивидуум» или «субъект» не обозначает конкретный возраст или пол.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Согласно настоящему изобретению предложены новые кристаллические формы, сольваты и их кристаллические формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила.

Кристаллические формы согласно настоящему изобретению обладают хорошей кристаллическостью и хорошей стабильностью и являются негигроскопичными. Кристаллические формы согласно настоящему изобретению характеризуются хорошей воспроизводимостью и могут обеспечивать воспроизводимое получение с большим выходом; более того, они стабильны в обычных составах, в связи с чем с удобством можно применять для получения составов и лечения заболеваний. Помимо этого, кристаллические формы согласно настоящему изобретению имеют высокую чистоту и меньшее содержание остаточного растворителя, что соответствует требованиям к качеству нефасованных лекарственных средств, таким как требования Руководства Q3A Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения у человека (ICH Q3A).

Специалист в данной области техники может проверить указанные выше

преимущества кристаллических форм согласно настоящему изобретению в соответствии с раскрытыми в фармакопях способами анализа и их модификациями или обычными способами, известными в данной области техники.

5 Как описано в настоящем документе, кристаллические формы согласно настоящему изобретению могут быть идентифицированы с помощью одного или более методов анализа твердого состояния. Например, кристаллические формы согласно настоящему изобретению могут быть идентифицированы с помощью одного или более методов, например, порошковой рентгеновской дифрактометрии, параметров решетки монокристалла, Фурье-спектрологии в инфракрасной области, данных анализа методом дифференциальной сканирующей калориметрии и/или термогравиметрической кривой. Более того, если 10 результат идентификации или анализа посредством одного из указанных методов соответствует результату для форм согласно настоящему изобретению, это не означает, что результат, полученный с помощью любых других методов, соответствует результату для форм согласно настоящему изобретению.

15 Как описано в настоящем документе, новые кристаллические формы могут быть идентифицированы в соответствии с данными порошковой рентгеновской дифрактометрии. Однако в данной области техники известно, что интенсивность пиков и/или измеренных углов пиков, определенные на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции, могут варьировать в зависимости от различных условий эксперимента, например, от различных условий дифракционного анализа и/или эффектов 20 предпочтительной ориентации или тому подобного. Кроме того, измеренное значение  $2\theta$  может иметь погрешность примерно  $\pm 0,2 2\theta$  вследствие разной точности приборов. Однако известно, что, по сравнению с положениями пиков, значения относительной интенсивности пиков в большей степени зависят от определенных свойств исследуемых образцов, например, размера кристаллов в образце, эффекта ориентации кристаллов и чистоты анализируемых веществ. Следовательно, может наблюдаться отклонение интенсивности пиков на примерно  $\pm 20\%$  или больше. Однако, несмотря на ошибки эксперимента, погрешности приборов, предпочтительную ориентацию и тому подобное, специалист в 25 данной области техники может получить информацию по данным ПРД, представленным в настоящем документе, которая будет достаточной для идентификации формы I и любых других кристаллических форм согласно настоящему изобретению.

## Форма I

Согласно настоящему изобретению предложена форма I соединения формулы A.

В некоторых вариантах реализации форма I соединения формулы А может быть идентифицирована в соответствии с данными порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы I соединения формулы А включают значения 6,8, 10,0, 16,5, 20,1 и 22,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы I соединения формулы А включают значения 6,8, 10,0, 13,7, 14,4, 15,3, 16,5, 20,1, 21,3 и 22,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы I соединения формулы А включают значения 6,8, 8,0, 10,0, 12,1, 13,7, 14,4, 15,0, 15,3, 16,5, 18,7, 20,1, 21,3 и 22,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы I соединения формулы А включают значения 6,8, 7,6, 8,0, 10,0, 12,1, 12,6, 13,7, 14,4, 15,0, 15,3, 16,2, 16,5, 17,0, 18,7, 20,1, 21,3 и 22,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы I соединения формулы А включают значения 6,8, 7,6, 8,0, 10,0, 12,1, 12,6, 13,7, 14,4, 15,0, 15,3, 16,2, 16,5, 17,0, 17,9, 18,7, 20,1, 21,3, 22,6, 23,1, 25,4, 26,1 и 29,0 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации форма I соединения формулы А имеет дифрактограмму, представленную на фигуре 1.

В некоторых вариантах реализации форма I соединения формулы А может быть охарактеризована с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах реализации форма I соединения формулы А имеет кривую ДСК, представленную на фигуре 2. В профиле ДСК эндотермический пик формы I соединения формулы А находится при примерно 261,2-262,1 °С.

В некоторых вариантах реализации форма I соединения формулы А может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (ТГА). В некоторых

вариантах реализации форма I соединения формулы A имеет кривую ТГА, представленную на фигуре 3, которая свидетельствует о том, что форма I представляет собой безводное вещество или чистый кристалл.

В некоторых вариантах реализации форма I соединения формулы A по существу не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание по массе формы I соединения формулы A составляет по меньшей мере 99 %, по меньшей мере 95 %, по меньшей мере 90 % или еще меньше до 80 %. Кроме того, содержание по массе формы I соединения формулы A составляет по меньшей мере 70 % или по меньшей мере 60 %. Кроме того, содержание по массе формы I соединения формулы A составляет по меньшей мере 50 %.

## Способы получения формы I

### Способ A

Настоящее изобретение относится к способу получения формы I соединения формулы A, включающему:

- (1) смешивание соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним растворителем для растворения и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора; например, указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из этилацетата, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, бутанона, толуола, дихлорметана, смеси этанола и уксусной кислоты, смеси этилацетата и ацетона, смеси этилацетата и изопропанола или смеси бутанона и этанола;
- (2) охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до осаждения твердого вещества;
- (3) выделение с получением твердой формы I соединения формулы A;
- (4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из этилацетата, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, бутанона, толуола и дихлорметана.

В некоторых вариантах реализации указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из смеси этанол/уксусная кислота (примерно 25/4 об./об.), смеси этилацетат/ацетон (от примерно 7/3 до примерно 3/7 об./об.), смеси этилацетат/изопропанол (от примерно 7/3 до примерно 3/7 об./об.), смеси бутанон/этанол (от примерно 1/1 до примерно 1/4 об./об.) и тому подобного.

В некоторых вариантах реализации указанное охлаждение раствора может быть

осуществлено путем медленного охлаждения при перемешивании, например, перемешивании с умеренной скоростью, например, со скоростью в диапазоне от 50 до 200 об/мин.

5 В некоторых вариантах реализации указанное охлаждение раствора может быть осуществлено путем естественного охлаждения или охлаждения при регулируемой температуре до комнатной или более низкой температуры, такой как 25-30 °С, 20-25 °С, 5-10 °С и тому подобное.

10 В некоторых вариантах реализации температура сушки и время сушки могут быть определены обычным способом специалистом в данной области техники таким образом, чтобы были обеспечены достаточное высушивание и сохранение желаемых кристаллических свойств твердого вещества. В некоторых вариантах реализации температура сушки составляет 55-60 °С, например, 55 °С, 58 °С или 60 °С. В некоторых вариантах реализации время сушки составляет 1-24 часа, например, 1 час, 1,5 часа, 2 часа или 16 часов.

15

### **Способ В**

Согласно настоящему изобретению предложен еще один способ получения формы I соединения формулы А, включающий:

20 (1) смешивание соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним растворителем для растворения или со смесью растворителей, состоящей из тетрагидрофурана и воды, и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора; например, указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из одного или более следующих: этилацетата, 1,4-диоксана, этанола и тетрагидрофурана;

30 (2) добавление по меньшей мере одного растворителя, препятствующего растворению, в указанный первый раствор с получением второго раствора и затем охлаждение второго раствора до осаждения твердого вещества; или, в качестве альтернативы, сначала охлаждение указанного первого раствора и затем добавление по меньшей мере одного растворителя, препятствующего растворению, до осаждения твердого вещества; при этом, если указанный растворитель для растворения на стадии (1) представляет собой этанол, растворитель, препятствующий растворению, не является водой;

(3) выделение с получением твердой формы I соединения формулы А;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации указанные тетрагидрофуран и вода смешаны в подходящем соотношении. В некоторых вариантах реализации объемное отношение тетрагидрофурана к воде составляет примерно 4/1.

5 В некоторых вариантах реализации указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из воды, C<sub>5-8</sub> неразветвленного или разветвленного алкана (такого как н-гептан) и изопропилового эфира.

10 В некоторых вариантах реализации объемное отношение указанных по меньшей мере одного растворителя для растворения или смеси растворителей, состоящей из тетрагидрофурана и воды, к указанному по меньшей мере одному растворителю, препятствующему растворению, находится в диапазоне от примерно 1/3 до примерно 6/1, например, 1/2,7, 1/1,33, 1/1, 1,2/1, 5,4/1.

### Способ С

15 Согласно настоящему изобретению предложен еще один способ получения формы I соединения формулы А, включающий:

(1) суспендирование твердой формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила в растворителе; например, указанный растворитель выбран из одного или более следующих: этилацетата, толуола, тетрагидрофурана и этанола;

20 (2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1), при этом, если указанный растворитель на стадии (1) представляет собой этанол, время перемешивания должно составлять не менее 24 часов;

(3) выделение с получением твердой формы I соединения формулы А;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

25 В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, используемая на стадии (1), может находиться в виде любых форм, таких как монокристаллическая форма или аморфная форма, например, форма IV или форма V, или смеси двух или более кристаллических форм или аморфной формы.

30 В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) соединение (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил не полностью растворено в суспензионной системе, то есть часть соединения остается в виде твердого вещества.

В некоторых вариантах реализации указанный растворитель выбран из одного или

более следующих: этилацетата и толуола.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) при перемешивании суспензии можно применять нагревание, и температура нагревания не превышает точку кипения системы растворителей, как например при нагревании до кипения с обратным холодильником.

Следует понимать, что форма I соединения формулы A может быть получена посредством одного или более из описанных выше способов.

#### **Форма IV**

10 Согласно настоящему изобретению предложена форма IV соединения формулы A.

В некоторых вариантах реализации форма IV соединения формулы A может быть идентифицирована в соответствии с данными порошковой рентгеновской дифрактометрии. В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы IV соединения формулы A  
15 включают значения 4,6, 9,2, 15,5, 17,8 и 19,0 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы IV соединения формулы A  
20 включают значения 4,6, 9,2, 11,5, 12,0, 13,2, 15,5, 16,0, 17,8, 19,0 и 22,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы IV соединения формулы A  
25 включают значения 4,6, 9,2, 9,7, 11,3, 11,5, 12,0, 13,2, 13,8, 14,7, 15,5, 16,0, 17,8, 19,0, 22,3 и 22,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы IV соединения формулы A  
30 включают значения 4,6, 7,2, 8,2, 9,2, 9,7, 11,3, 11,5, 12,0, 13,2, 13,8, 14,4, 14,7, 15,5, 16,0, 16,5, 17,8, 19,0, 22,3 и 22,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы IV соединения формулы A  
включают значения 4,6, 7,2, 8,2, 9,2, 9,7, 11,3, 11,5, 12,0, 13,2, 13,8, 14,4, 14,7, 15,5, 16,0, 16,5, 17,8, 18,2, 19,0, 19,5, 21,1, 21,6, 22,3, 22,6 и 23,6 градуса, где каждое из измеренных значений

2 $\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса (2 $\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации форма IV соединения формулы A имеет дифрактограмму, представленную на фигуре 4.

В некоторых вариантах реализации форма IV соединения формулы A может быть охарактеризована с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах реализации форма IV соединения формулы A имеет кривую ДСК, представленную на фигуре 5. В профиле ДСК эндотермический пик формы IV соединения формулы A находится при примерно 261,8-263,8 °C.

В некоторых вариантах реализации форма IV соединения формулы A может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (ТГА). В некоторых вариантах реализации форма IV соединения формулы A имеет кривую ТГА, представленную на фигуре 6, которая свидетельствует о том, что форма IV представляет собой безводное вещество или чистый кристалл.

В некоторых вариантах реализации форма IV соединения формулы A по существу не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание по массе формы IV соединения формулы A составляет по меньшей мере 99 %, по меньшей мере 95 %, по меньшей мере 90 % или еще меньше до 80 %. Кроме того, содержание по массе формы IV соединения формулы A составляет по меньшей мере 70 % или по меньшей мере 60 %. Кроме того, содержание по массе формы IV соединения формулы A составляет по меньшей мере 50 %.

## Способы получения формы IV

### Способ A

Настоящее изобретение относится к способу получения формы IV соединения формулы A, включающему:

(1) смешивание соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним растворителем для растворения или со смесью растворителей, состоящей из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора; например, указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из C<sub>1-6</sub> алканола, смеси изопропанола и уксусной кислоты или смеси метанола и уксусной кислоты; указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C<sub>1-6</sub> алканола, при условии, что указанный смешиваемый с водой органический растворитель не является трет-бутанолом;

- (2) охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до осаждения твердого вещества;
- (3) выделение с получением твердой формы IV соединения формулы А;
- (4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации указанный C<sub>1-6</sub> алканол выбран из метанола, этанола, изопропанола и н-бутанола. В некоторых вариантах реализации указанный C<sub>1-6</sub> алканол выбран из метанола, этанола и изопропанола. В некоторых вариантах реализации указанный C<sub>1-6</sub> алканол выбран из этанола.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из этанола, изопропанола и н-бутанола.

В некоторых вариантах реализации объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанной смеси растворителей составляет не более чем примерно 95 %, например, 95 %, 90 %, 80 %, 70 % и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из смеси изопропанол/уксусная кислота (примерно 22/1 об./об.), смеси метанол/уксусная кислота (примерно 25/3 об./об.) и тому подобного.

В некоторых вариантах реализации указанное охлаждение раствора может быть осуществлено путем медленного охлаждения при перемешивании, например, перемешивании с умеренной скоростью, например, со скоростью в диапазоне от 50 до 200 об/мин. В некоторых вариантах реализации перемешивание применяют после охлаждения, и время перемешивания предпочтительно составляет не более 24 часов.

В некоторых вариантах реализации указанное охлаждение раствора может быть осуществлено путем естественного охлаждения или охлаждения при регулируемой температуре (например, со скоростью охлаждения 0,2 °С/мин, 0,5 °С/мин, 2 °С/мин и тому подобное) до комнатной температуры или более низкой температуры, такой как 20-25 °С, 0-5 °С и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации температура сушки и время сушки могут быть определены обычным способом специалистом в данной области техники таким образом, чтобы были обеспечены достаточное высушивание и сохранение желаемых кристаллических свойств твердого вещества. В некоторых вариантах реализации температура сушки составляет 50-60 °С, например, 55 °С. В некоторых вариантах реализации время сушки составляет 1-24 часа, например, 1,5 часа, 2 часа, 5 часов или 17 часов.

## **Способ В**

Согласно настоящему изобретению предложен еще один способ получения формы IV соединения формулы А, включающий:

(1) смешивание соединения (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним растворителем для растворения или со смесью растворителей, состоящей из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора; например, указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из метанола, этанола, изопропанола или смеси 1,4-диоксана и этанола; указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C<sub>1-6</sub> алканола или смеси тетрагидрофурана и этанола;

(2) добавление по меньшей мере одного растворителя, препятствующего растворению, в указанный первый раствор с получением второго раствора и затем охлаждение второго раствора до осаждения твердого вещества; или, в качестве альтернативы, сначала охлаждение указанного первого раствора и затем добавление по меньшей мере одного растворителя, препятствующего растворению, до осаждения твердого вещества;

(3) выделение с получением твердой формы IV соединения формулы А;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из смеси 1,4-диоксан/этанол (примерно 1/5 об./об.) и тому подобного.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C<sub>1-6</sub> алканола, такого как метанол, этанол и изопропанол. В некоторых вариантах реализации объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанной смеси растворителей, состоящей из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, составляет не более чем примерно 95 %, например, 95 %, 80 %, 70 % и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель и вода смешаны в подходящем соотношении. В некоторых вариантах реализации объемное отношение смешиваемого с водой органического растворителя к воде составляет от примерно 6/1 до 4/1, например, в смеси метанол/вода (примерно 16/3 об./об.), смеси тетрагидрофуран/этанол/вода (примерно 1/99/25, примерно 5/95/25 или примерно 10/90/25 об./об.).

В некоторых вариантах реализации указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из воды.

В некоторых вариантах реализации объемное отношение указанных по меньшей мере

одного растворителя для растворения или смеси растворителей, состоящей из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, к указанному по меньшей мере одному растворителю, препятствующему растворению, находится в диапазоне от примерно 1/3 до примерно 2/1, например, 1/2, 1, 1/1, 4, 1/1, 1, 36/1.

5 В некоторых вариантах реализации указанный растворитель, препятствующий растворению, может быть добавлен одной порцией или добавлен несколькими порциями.

### Способ С

10 Согласно настоящему изобретению предложен еще один способ получения формы IV соединения формулы А, включающий:

(1) суспендирование твердой формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила в растворителе; где указанный растворитель выбран из C<sub>1-6</sub> алканола, воды или смеси растворителей, состоящей из смешиваемого с водой органического растворителя (такого как выбранный из метанола, этанола и изопропанола) и воды;

(2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1), при этом, если указанный растворитель на стадии (1) представляет собой этанол, время перемешивания должно составлять менее 24 часов;

(3) выделение с получением твердой формы IV соединения формулы А;

20 (4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, используемая на стадии (1), может находиться в виде любых форм, например, монокристаллической формы или аморфной формы, такой как форма I, форма IV, форма V, форма VI или форма VIII, или смеси двух или более кристаллических форм или аморфной формы.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) соединение (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил не полностью растворено в суспензионной системе, то есть часть соединения остается в виде твердого вещества.

В некоторых вариантах реализации указанный C<sub>1-6</sub> алканол выбран из метанола, этанола и изопропанола.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из метанола. В некоторых вариантах реализации объемное

содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанной смеси растворителей составляет менее чем примерно 25 %, например, 10 %.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) при перемешивании суспензии можно применять нагревание, и температура нагревания не превышает точку кипения системы растворителей, например, 60-70 °С, 70-80 °С, 75-85 °С и тому подобное. Указанное нагревание может способствовать превращению твердого вещества в суспензионной системе в форму IV соединения формулы А.

Следует понимать, что форма IV соединения формулы А может быть получена посредством одного или более из описанных выше способов.

10

### **Форма V**

Согласно настоящему изобретению предложена форма V соединения формулы А.

В некоторых вариантах реализации форма V соединения формулы А может быть идентифицирована в соответствии с данными порошковой рентгеновской дифрактометрии.

15 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы V соединения формулы А включают значения 7,3, 11,6, 14,6, 19,3 и 23,4 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

20 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы V соединения формулы А включают значения 4,6, 7,3, 8,9, 11,6, 13,5, 14,6, 15,5, 18,0, 19,3 и 23,4 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

25 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы V соединения формулы А включают значения 4,6, 7,3, 8,9, 10,0, 11,2, 11,6, 13,5, 14,6, 15,5, 16,0, 18,0, 19,3, 20,0 и 23,4 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

30 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы V соединения формулы А включают значения 4,6, 7,3, 8,9, 10,0, 11,2, 11,6, 13,5, 14,6, 15,5, 16,0, 18,0, 19,3, 20,0, 22,7, 23,4, 25,1, 26,0 и 27,2 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы V соединения формулы А

включают значения 4,6, 7,3, 8,9, 10,0, 11,2, 11,6, 13,5, 14,6, 15,5, 16,0, 17,7, 18,0, 19,3, 20,0, 22,7, 23,4, 24,0, 25,1, 26,0, 27,2, 28,4 и 29,7 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

5 В некоторых вариантах реализации форма V соединения формулы A имеет дифрактограмму, представленную на фигуре 7.

В некоторых вариантах реализации форма V соединения формулы A может быть охарактеризована с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах реализации форма V соединения формулы A имеет кривую ДСК, представленную на фигуре 8. В профиле ДСК эндотермический пик формы V соединения  
10 формулы A находится при примерно 261,4-262,4 °С.

В некоторых вариантах реализации форма V соединения формулы A может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (ТГА). В некоторых вариантах реализации форма V соединения формулы A имеет кривую ТГА, представленную на фигуре 9, которая свидетельствует о том, что форма V представляет  
15 собой безводное вещество или чистый кристалл.

В некоторых вариантах реализации форма V соединения формулы A по существу не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание по массе формы V соединения формулы A составляет по меньшей мере 99 %, по меньшей мере 95 %, по меньшей мере 90 % или еще меньше до 80 %. Кроме того,  
20 содержание по массе формы V соединения формулы A составляет по меньшей мере 70 % или по меньшей мере 60 %. Кроме того, содержание по массе формы V соединения формулы A составляет не менее 50 %.

## Способы получения формы V

### 25 Способ A

Настоящее изобретение относится к способу получения формы V соединения формулы A, включающему:

(1) смешивание соединения (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним  
30 растворителем для растворения или со смесью растворителей, состоящей из ацетонитрила и воды, и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора; например, указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из ацетонитрила, смеси ацетонитрила и уксусной кислоты, смеси ацетонитрила и этилацетата, смеси ацетонитрила и бутанона, смеси ацетонитрила и тетрагидрофурана или смеси

ацетона и этанола;

(2) охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до осаждения твердого вещества;

(3) выделение с получением твердой формы V соединения формулы А;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

5 В некоторых вариантах реализации указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из ацетонитрила.

В некоторых вариантах реализации в указанной смеси растворителей, состоящей из ацетонитрила и воды, объемное содержание в процентах указанного ацетонитрила в указанной смеси растворителей составляет 90 %.

10 В некоторых вариантах реализации указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из смеси ацетонитрил/уксусная кислота (примерно 14/1 об./об.), смеси ацетонитрил/этилацетат (примерно 7/3 об./об.), смеси ацетонитрил/бутанон (примерно 1/1 об./об.), смеси ацетонитрил/тетрагидрофуран (примерно 7/3 об./об.), смеси ацетон/этанол (примерно 1/4 об./об.) и тому подобного.

15 В некоторых вариантах реализации указанное охлаждение раствора может быть осуществлено путем медленного охлаждения при перемешивании, например, перемешивании с умеренной скоростью, например, со скоростью в диапазоне от 50 до 200 об/мин.

В некоторых вариантах реализации указанное охлаждение раствора может быть осуществлено путем естественного охлаждения или охлаждения при регулируемой температуре до комнатной или более низкой температуры, такой как 20-25 °С, -10 – -5 °С и тому подобное.

20 В некоторых вариантах реализации температура сушки и время сушки могут быть определены обычным способом специалистом в данной области техники таким образом, чтобы были обеспечены достаточное высушивание и сохранение желаемых кристаллических свойств твердого вещества. В некоторых вариантах реализации температура сушки составляет 50-60 °С, например, 50 °С или 60 °С. В некоторых вариантах реализации время сушки составляет 1-24 часа, например, 1 час или 16 часов.

### 30 **Способ В**

Согласно настоящему изобретению предложен еще один способ получения формы V соединения формулы А, включающий:

(1) суспендирование твердой формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила в

ацетонитриле;

(2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1);

(3) выделение с получением твердой формы V соединения формулы A;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

5 В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, используемая на стадии (1), может находиться в виде любых форм, например, монокристаллической формы или аморфной формы, такой как форма I, форма IV или форма V, или смеси двух или более кристаллических форм или аморфной формы.

10 В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) соединение (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил не полностью растворено в суспензионной системе, то есть часть соединения остается в виде твердого вещества.

15 В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) при перемешивании суспензии можно применять нагревание, и температура нагревания не превышает точку кипения системы растворителей, например, 70-80 °C.

Следует понимать, что форма V соединения формулы A может быть получена посредством одного или более из описанных выше способов.

## 20 **Ацетоновый сольват**

Согласно настоящему изобретению также предложен ацетоновый сольват соединения формулы A.

В некоторых вариантах реализации ацетоновый сольват соединения формулы A представляет собой моноацетоновый сольват.

25 В некоторых вариантах реализации моноацетоновый сольват соединения формулы A представляет собой форму VI.

30 В некоторых вариантах реализации форма VI моноацетонового сольвата соединения формулы A может быть охарактеризована с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии. Характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VI включают значения 8,6, 10,4, 12,0, 15,0 и 19,7 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VI моноацетонового

сольвата соединения формулы А включают значения 6,9, 8,6, 9,8, 10,4, 12,0, 13,4, 15,0, 19,7, 20,6, 23,8 и 29,8 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

5 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VI моноацетонового сольвата соединения формулы А включают значения 6,9, 8,6, 9,8, 10,4, 12,0, 13,4, 15,0, 15,8, 16,8, 18,0, 19,7, 20,6, 23,3, 23,8, 26,2 и 29,8 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

10 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VI моноацетонового сольвата соединения формулы А включают значения 6,9, 8,6, 9,8, 10,4, 12,0, 13,4, 15,0, 15,8, 16,8, 18,0, 19,4, 19,7, 20,6, 21,0, 22,5, 23,0, 23,3, 23,8, 25,0, 26,2 и 29,8 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

15 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VI моноацетонового сольвата соединения формулы А включают значения 6,9, 8,6, 9,0, 9,8, 10,4, 12,0, 13,4, 15,0, 15,8, 16,2, 16,8, 17,3, 18,0, 18,2, 18,9, 19,4, 19,7, 20,6, 21,0, 21,6, 22,5, 23,0, 23,3, 23,8, 24,5, 25,0, 26,2 и 29,8 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

20 В некоторых вариантах реализации форма VI моноацетонового сольвата соединения формулы А имеет дифрактограмму, представленную на фигуре 10.

В некоторых вариантах реализации форма VI моноацетонового сольвата соединения формулы А может быть охарактеризована с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах реализации форма VI моноацетонового сольвата соединения формулы А имеет кривую ДСК, представленную на фигуре 11. В профиле ДСК эндотермические пики формы VI моноацетонового сольвата соединения формулы А находятся при примерно 97,3-106,0 °С и примерно 262,3-265,0 °С.

30 В некоторых вариантах реализации форма VI моноацетонового сольвата соединения формулы А может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (ТГА). В некоторых вариантах реализации форма VI моноацетонового сольвата соединения формулы А имеет кривую ТГА, представленную на фигуре 12, которая свидетельствует о том, что форма VI представляет собой сольват. Результат последующего анализа посредством газовой хроматографии (ГХ) показывает, что указанная форма содержит 1 молекулу ацетона. Форма VI представляет собой моноацетоновый сольват.

В некоторых вариантах реализации форма VI моноацетонового сольвата соединения формулы А по существу не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание по массе формы VI моноацетонового сольвата соединения формулы А составляет по меньшей мере 99 %, по меньшей мере 95 %, по меньшей мере 90 % или еще меньше до 80 %. Кроме того, содержание по массе формы VI моноацетонового сольвата соединения формулы А составляет по меньшей мере 70 % или по меньшей мере 60 %. Кроме того, содержание по массе формы VI моноацетонового сольвата соединения формулы А составляет по меньшей мере 50 %.

## 10 Способы получения формы VI

### Способ А

Настоящее изобретение относится к способу получения формы VI соединения формулы А, включающему:

- (1) смешивание соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-  
15 b]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним растворителем для растворения или со смесью растворителей, состоящей из ацетона и воды, и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора; где указанный по меньшей мере один растворитель для растворения выбран из ацетона или смеси растворителей, состоящей из ацетона и изопропанола;
- 20 (2) охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до осаждения твердого вещества;
- (3) выделение с получением твердой формы VI соединения формулы А;
- (4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации в указанной смеси растворителей, состоящей из ацетона и воды, объемное содержание в процентах указанного ацетона в указанной смеси  
25 растворителей составляет 95 % или 75 %.

В некоторых вариантах реализации указанные ацетон и изопропанол смешаны в подходящем соотношении. В некоторых вариантах реализации объемное отношение ацетона к изопропанолу составляет примерно 7/3.

В некоторых вариантах реализации указанное охлаждение раствора может быть  
30 осуществлено путем естественного охлаждения или охлаждения при регулируемой температуре до комнатной или более низкой температуры, такой как 25-30 °С, 20-25 °С, 0-5 °С и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации температура сушки и время сушки могут быть определены обычным способом специалистом в данной области техники таким образом,

чтобы были обеспечены достаточное высушивание и сохранение желаемых кристаллических свойств твердого вещества. В некоторых вариантах реализации условия сушки представляют собой сушку на воздухе в течение 30 минут.

## 5 Способ В

Согласно настоящему изобретению предложен еще один способ получения формы VI соединения формулы А, включающий:

- (1) суспендирование твердой формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила в ацетоне или смеси растворителей, состоящей из ацетона и воды;
- (2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1);
- (3) выделение с получением твердой формы VI соединения формулы А;
- (4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, используемая на стадии (1), может находиться в виде любых форм, например, монокристаллической формы или аморфной формы, такой как форма I или форма V, или смеси двух или более кристаллических форм или аморфной формы.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) соединение (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил не полностью растворено в суспензионной системе, то есть часть соединения остается в виде твердого вещества.

В некоторых вариантах реализации указанные ацетон и вода смешаны в подходящем соотношении. В некоторых вариантах реализации объемное отношение ацетона к воде составляет примерно 3/1.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) время перемешивания суспензии составляет не менее 48 часов, например, 6 суток.

Следует понимать, что форма VI соединения формулы А может быть получена посредством одного или более из описанных выше способов.

30

## Водно-изопропанольный сольват

Согласно настоящему изобретению также предложен водно-изопропанольный сольват соединения формулы А.

В некоторых вариантах реализации водно-изопропанольный сольват соединения

формулы А содержит 3 молекулы воды и 0,5 молекулы изопропанола.

В некоторых вариантах реализации водно-изопропанольный сольват (содержащий 3 молекулы воды и 0,5 молекулы изопропанола) соединения формулы А представляет собой форму VIII.

5 В некоторых вариантах реализации форма VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А может быть охарактеризована с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии. Характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VIII включают значения 7,0, 8,3, 11,4, 15,3 и 23,1 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность  
10 примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А включают значения 7,0, 8,3, 9,8, 10,7, 11,4, 15,3, 15,7, 22,4 и 23,1 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет  
15 погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А включают значения 7,0, 8,3, 9,8, 10,7, 11,4, 13,3, 14,2, 15,3, 15,7, 17,7, 22,4, 23,1, 25,4 и 26,9 градуса, где каждое из измеренных  
20 значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А включают значения 7,0, 8,3, 9,8, 10,7, 11,4, 13,3, 13,8, 14,2, 15,3, 15,7, 17,7, 19,0, 19,4, 20,3, 22,4, 23,1, 23,5, 25,4 и 26,9 градуса, где  
25 каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции ( $2\theta$ ) на дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А включают значения 7,0, 8,3, 9,8, 10,7, 11,4, 13,3, 13,8, 14,2, 15,3, 15,7, 17,7, 19,0, 19,4, 19,6, 20,3, 21,4, 22,4, 23,1, 23,5, 24,0, 25,0,  
30 25,4, 26,9 и 27,2 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

В некоторых вариантах реализации форма VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А имеет дифрактограмму, представленную на фигуре 13.

В некоторых вариантах реализации форма VIII водно-изопропанольного сольвата

соединения формулы А может быть охарактеризована с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах реализации форма VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А имеет кривую ДСК, представленную на фигуре 14. В профиле ДСК эндотермические пики формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А находятся при примерно 64,1-81,7 °С и примерно 261,5-262,2 °С.

В некоторых вариантах реализации форма VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А может быть охарактеризована с помощью термогравиметрического анализа (ТГА). В некоторых вариантах реализации форма VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А имеет кривую ТГА, представленную на фигуре 15, которая свидетельствует о том, что форма VIII представляет собой сольват. Результаты последующего определения содержания воды методом Карла-Фишера (КФ) и анализа посредством газовой хроматографии (ГХ) показывают, что указанная форма содержит 3 молекулы воды и 0,5 молекулы изопропанола. Форма VIII представляет собой водно-изопропанольный сольват, содержащий 3 молекулы воды и 0,5 молекулы изопропанола.

В некоторых вариантах реализации форма VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А по существу не содержит других кристаллических форм, описанных в настоящем документе. Например, содержание по массе формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А составляет по меньшей мере 99 %, по меньшей мере 95 %, по меньшей мере 90 % или еще меньше до 80 %. Кроме того, содержание по массе формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А составляет по меньшей мере 70 % или по меньшей мере 60 %. Кроме того, содержание по массе формы VIII водно-изопропанольного сольвата соединения формулы А составляет по меньшей мере 50 %.

25

### **Способы получения формы VIII**

Настоящее изобретение относится к способу получения формы VIII соединения формулы А, включающему:

(1) смешивание соединения (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила со смесью растворителей, состоящей из изопропанола и воды, и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора;

(2) охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до осаждения твердого вещества и затем перемешивание смеси (предпочтительно в течение не менее 72 часов);

(3) выделение с получением твердой формы VIII соединения формулы А;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

В некоторых вариантах реализации в указанной смеси растворителей, состоящей из изопропанола и воды, объемное содержание в процентах указанного изопропанола в  
5 указанной смеси растворителей составляет 70 %.

В некоторых вариантах реализации температура сушки и время сушки могут быть  
определены обычным способом специалистом в данной области техники таким образом,  
чтобы были обеспечены достаточное высушивание и сохранение желаемых  
кристаллических свойств твердого вещества. В некоторых вариантах реализации условия  
10 сушки представляют собой сушку на воздухе в течение 50-100 минут.

Признаки каждого варианта реализации описанных выше способов получения  
кристаллических форм соединения формулы А или его сольватов можно произвольно  
комбинировать. Каждый вариант реализации, полученный из таких произвольных  
15 комбинаций, включен в объем настоящего изобретения в той же степени, как если бы эти  
варианты реализации, полученные из таких произвольных комбинаций, были конкретно и  
независимо перечислены в настоящем документе.

### **Фармацевтические композиции и способы лечения**

20 Кристаллические формы соединения формулы А, сольваты соединения формулы А и  
их кристаллические формы (такие как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII)  
подходят для лечения заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные  
заболевания и рак. Рак предпочтительно представляет собой гематологическое  
злокачественное заболевание. Аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и  
25 рак включают, но не ограничиваются перечисленными, системную красную волчанку,  
ревматоидный артрит, рассеянный склероз, аллергический ринит, хроническую  
обструктивную болезнь легких, псориаз, астму, лимфому (такую как лимфома Ходжкина,  
неходжкинская лимфома, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома,  
мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, лимфома маргинальной зоны, лимфома  
30 Беркитта, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, НК-клеточная лимфома и  
диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), лейкоз (такой как хронический  
лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и  
хронический миелогенный лейкоз), множественную миелому и макроглобулинемию  
Вальденстрема.

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболеваний, восприимчивых к ингибированию активности  $PI_3K$ , включающий введение активных фармацевтических ингредиентов, содержащих соединение формулы А или одну или более кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (например, форму I, форму IV, форму V, форму VI или форму VIII).

В некоторых вариантах реализации способ лечения нацелен на по меньшей мере одно из заболеваний, восприимчивых к ингибированию активности  $PI_3K$ , таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно гематологическое злокачественное заболевание). Эффективное количество фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению вводят нуждающемуся в этом субъекту, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и одну или более кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (например, форму I, форму IV, форму V, форму VI или форму VIII).

Вводимое количество по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI или форма VIII), обеспечивающее желаемый биологический эффект, может зависеть от ряда факторов, например, предполагаемого применения, способа введения и клинического состояния пациента. Суточная доза может, например, находиться в диапазоне от 0,01 мг до 3 г/сутки (например, от 0,05 мг до 2 г/сутки, даже от 100 мг до 1 г/сутки). Составы, содержащие единичную дозу, которые можно вводить перорально, включают, например, таблетки или капсулы.

Для лечения вышеупомянутых состояний по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм, может быть введен сам по себе, но, как правило, его вводят в форме фармацевтической композиции, полученной с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

Типичные носители или вспомогательные вещества должны быть совместимыми с другими ингредиентами композиции и не должны оказывать вредного воздействия на здоровье пациента. Носитель или вспомогательное вещество может быть твердым или жидким или и тем, и другим, и может быть включен вместе с кристаллическими формами соединения формулы А, сольватами соединения формулы А и их кристаллическими

формами (такими как форма I, форма IV, форма V, форма VI и/или форма VIII) в фармацевтическую композицию или единичную лекарственную форму (например, таблетку, капсулу), которая может содержать от 0,05 % до 95 % по массе кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А или их кристаллических форм. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть  
5 получены с применением известных способов получения фармацевтических средств, таких как способы, включающие смешивание с фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами и разбавителями.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один активный  
10 фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII), может быть объединен с по меньшей мере одним компонентом, таким как носитель и/или вспомогательное вещество и/или разбавитель, который может быть выбран из подсластителей, ароматизирующих агентов,  
15 окрашивающих агентов, красителей и эмульгаторов.

В некоторых вариантах реализации не происходит превращение кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII) при включении в состав вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или  
20 вспомогательными веществами и/или разбавителями. В других вариантах реализации кристаллические формы соединения формулы А, сольваты соединения формулы А и их кристаллические формы (такие как форма I, форма IV, форма V, форма VI или форма VIII) могут быть превращены, полностью или частично, в одну или более других кристаллических форм или аморфную форму или в нетвердую форму при включении в  
25 состав вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами и/или разбавителями. В некоторых вариантах реализации форма I или другие кристаллические формы, описанные в настоящем документе, могут быть растворены при включении в состав фармацевтической композиции. В соответствии с этим, в таких «случаях с растворением» форма I или другие кристаллические формы  
30 перестают существовать в виде своих соответствующих форм в фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма

IV, форма V, форма VI и форма VIII), приготовлен в виде подходящей лекарственной формы.

5 Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут представлять собой лекарственные формы, подходящие для перорального и внутриротового (например, подъязычного) введения. Подходящий способ введения может зависеть не только от состояния в каждом отдельном случае и степени тяжести состояния, подлежащего лечению, но также и от природы конкретных форм активного фармацевтического ингредиента, выбранных из кристаллических форм соединения формулы A, сольватов соединения формулы A и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII), применяемых для получения фармацевтической композиции.

15 Подходящие фармацевтические композиции для перорального введения, полученные из по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из кристаллических форм соединения формулы A, сольватов соединения формулы A и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII), могут находиться в форме единичных лекарственных форм, таких как капсулы, саше и таблетки, включая таблетки для рассасывания, каждая из которых приготовлена вместе с определенным количеством по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, описанного в настоящем документе; а также в формах, выбранных из порошков, гранул, растворов, суспензий в водной или неводной жидкости и эмульсий типа «масло в воде» и «вода в масле». Эти композиции, как уже было упомянуто, могут быть получены с помощью любых подходящих способов получения фармацевтических средств, таких как способы, включающие стадию, на которой объединяют по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм соединения формулы A, сольватов соединения формулы A и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII), и носитель и/или вспомогательное вещество и/или разбавитель (который может состоять из одного или более добавленных ингредиентов). Композиции обычно могут быть получены путем равномерного и гомогенного смешивания по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из кристаллических форм соединения формулы A, сольватов соединения формулы A и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII), с жидкими или высокодисперсными твердыми носителями, после чего продукту может быть придана форма.

По меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из

кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII), также может быть введен в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами (как например в терапии с синергетическим эффектом). При введении в виде комбинации активные ингредиенты могут быть приготовлены в виде отдельных композиций, которые вводят одновременно или последовательно в различные моменты времени (например, вводят последовательно в любом порядке) посредством одного и того же или разных путей введения, либо активные ингредиенты могут быть введены в одной и той же фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII), может быть введен в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами с известным терапевтическим эффектом, например, применяемыми для лечения заболеваний, восприимчивых к ингибированию активности PI3K, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно гематологическое злокачественное заболевание).

В настоящем документе фраза «комбинация» определяет комбинированное применение по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII), с одним или более другими активными ингредиентами, например, комбинированное применение при лечении аутоиммунных заболеваний или воспалительных заболеваний (например, в комбинации с иммуносупрессорами, стероидами), комбинированное применение при лечении рака, в частности, гематологического злокачественного заболевания (например, в комбинации с ингибиторами ВТК, ингибиторами SYK, ингибиторами JAK, ингибиторами Bcl-2, моноклональными антителами против CD20, леналидомидом). Примеры ингибиторов ВТК включают, но не ограничиваются перечисленными, ибрутиниб, АСР-196 (акалабрутиниб), СС-292 (спебрутиниб), ОНО-4059 (тирабрутиниб), ВGB-3111 и GDC-0853. Примеры ингибиторов SYK включают, но не ограничиваются перечисленными, GS-9973 (энтосплетиниб) и HMPL-523. Примеры ингибиторов JAK включают, но не ограничиваются перечисленными, руксолитиниб. Примеры ингибиторов Bcl-2 включают, но не ограничиваются перечисленными, венетоклакс (ABT-199), ABT-263 (навитоклакс) и

BCL201 (S55746). Примеры моноклональных антител против CD20 включают, но не ограничиваются перечисленными, ритуксимаб, офатумумаб и обинутузумаб.

Примеры иммуносупрессоров включают, но не ограничиваются перечисленными, кортикоиды (например, флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, мометазона фууроат, триамцинолона ацетонид или будесонид), агенты, изменяющие течение заболевания (например, противомаларийные средства, метотрексат, сульфасалазин, месаламин, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метронидазол или D-пеницилламин), нестероидные противовоспалительные средства (например, ацетаминофен, аспирин, салицилат натрия, кромогликат натрия, салицилат магния, салицилат холина-магния, салицилсалициловую кислоту, ибупрофен, напроксен, диклофенак, дифлунисал, этодолак, кальциевую соль фенпрофена, флурбипрофен, пироксикам, индометацин, кетопрофен, кеторолака трометамин, меклофенамат, меклофенамат натрия, мефенамовую кислоту, набуметон, оксапрозин, фенилбутилнитрон (ФБН), сулиндак или толметин), ингибиторы ЦОГ-2, ингибиторы синтеза/высвобождения цитокинов (например, антитела против цитокинов, антитела против рецепторов цитокинов и тому подобное).

Примеры стероидов включают, но не ограничиваются перечисленными, глюкокортикоиды, такие как будесонид, беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, циклесонид, мометазона фууроат и тому подобное.

Помимо этого, по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из кристаллических форм, сольватов и их кристаллических форм согласно настоящему изобретению, также можно применять в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. В настоящем документе термин «противоопухолевый агент» относится к любому агенту, подходящему для лечения рака. Примеры противоопухолевого агента включают, но не ограничиваются перечисленными: радиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, химиотерапевтические агенты, повреждающие ДНК, и химиотерапевтические агенты, которые нарушают репликацию клеток.

Химиотерапевтические агенты, повреждающие ДНК, включают, но не ограничиваются перечисленными, например, ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотедин и их аналоги или метаболиты и адриацин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид, митоксантрон, идарубицин и даунорубицин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, дакарбазин, метотрексат, митомицин и циклофосфамид); интеркаляторы ДНК (например, цисплатин,

оксалиплатин и карбоплатин); интеркаляторы ДНК и источники свободных радикалов, такие как блеомицин; и миметики нуклеозидов (например, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, азацитидин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевина).

5 Химиотерапевтические агенты, которые нарушают репликацию клеток, включают, но не ограничиваются перечисленными: паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид и родственные аналоги (например, СС-5013 и СС-4047); ингибиторы протеинтирозинкиназ (например, иматиниба мезилат и гефитиниб); ингибиторы протеасом (например, бортезомиб); ингибиторы NF-  
10 каппа В, включая ингибиторы киназы I каппа В; антитела, которые связываются с белками, сверхэкспрессирующимися при раковых заболеваниях, и таким образом подавляют репликацию клеток (например, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб и бевацизумаб); и другие ингибиторы белков или ферментов, для которых была обнаружена повышающая регуляция, сверхэкспрессия или активация при раковых заболеваниях и ингибирование  
15 которых может подавлять репликацию клеток.

Кроме того, способы, описанные в настоящем документе, не ограничиваются последовательностью введения; один или более других активных ингредиентов могут быть введены одновременно, до или после введения по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента. По меньшей мере один активный фармацевтический  
20 ингредиент в описанной выше комбинации выбран из кристаллических форм соединения формулы А, сольватов соединения формулы А и их кристаллических форм (таких как форма I, форма IV, форма V, форма VI и форма VIII).

Ниже представлены следующие неограничивающие примеры.

25

### Эксперименты

Соединение (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил в виде неочищенного вещества, использованное в соответствии с примерами, получали в соответствии с WO2016045591A1.

30 Все реагенты, за исключением промежуточных соединений, которые применяли в соответствии с настоящим раскрытием, являются коммерчески доступными. Названия всех соединений, за исключением реагентов, были получены с использованием ChemDraw Professional 16.0.

Если не указано иное, дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции были

получены с использованием рентгеновского дифрактометра Bruker D8 ADVANCE, Германия (мишень: Cu; напряжение: 40 кВ; электрический ток: 40 мА; скорость сканирования: 4 градуса/мин; величина шага: 0,02 градуса; диапазон сканирования: 3-45 градусов).

5 Если не указано иное, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили с использованием прибора NETZSCH DSC 204F1, Германия (продувочный газ: азот; скорость потока: 20-60 мл · мин<sup>-1</sup>; скорость нагрева: 5-10 °С/мин; диапазон температур: от 30 °С до 300 °С). Анализ образцов выполняли в алюминиевых кюветах с проколотыми крышками. Для калибровки температуры применяли индий. В качестве  
10 альтернативы, ДСК проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра Q2000 компании TA, США.

Если не указано иное, данные термогравиметрических (ТГ) анализов были получены с использованием прибора NETZSCH TGA 209F1, Германия (продувочный газ: азот; скорость нагрева: 10 °С/мин); или были получены с использованием  
15 термогравиметрического анализатора Q500 компании TA, США.

### **Пример 1 Получение формы I соединения формулы А**

0,86 г соединения формулы А растворяли в 28 мл этилацетата при нагревании и перемешивании. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в  
20 течение 17 часов с умеренной скоростью. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 60 °С под вакуумом в течение 1,5 часа с получением 0,53 г твердого вещества.

Полученный образец в виде порошка представлял собой форму I соединения формулы А, дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции которой представлена на  
25 фигуре 1. Выбранные на фигуре пики (2θ) имеют следующие значения: 6,8, 7,6, 8,0, 10,0, 12,1, 12,6, 13,7, 14,4, 15,0, 15,3, 16,2, 16,5, 17,0, 17,9, 18,7, 20,1, 21,3, 22,6, 23,1, 25,4, 26,1, и 29,0 градуса, где каждое из измеренных значений 2θ имеет погрешность примерно ± 0,2 градуса (2θ), при этом характеристические пики (2θ) находятся при 6,8, 10,0, 16,5, 20,1 и 22,6 градуса. Результат ДСК представлен на фигуре 2, на которой показано, что эндотермический пик формы I находится при примерно 261,2-262,1 °С.

30

### **Пример 2 Получение формы I соединения формулы А**

Подходящее количество соединения формулы А суспендировали в подходящем количестве растворителей, соответственно приведенных в таблице 1. Суспензии нагревали до температур, приведенных в таблице 1, для обеспечения растворения. Затем растворы

охлаждали до 20-25 °С. Затем осадки отфильтровывали с получением, соответственно, каждого образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

5

Таблица 1

| Количество соединения формулы А/растворитель | Растворитель                                       | Температура нагревания |
|--|--|------------------------|
| 150 мг/1,2 мл                                | 1,4-диоксан  | 80-85 °С               |
| 150 мг/1,5 мл                                | тетрагидрофуран                                    | 60-70 °С               |
| 80 мг/1,16 л                                 | этанол/уксусная кислота (соотношение объемов 25/4) | 75-80 °С               |

### Пример 3 Получение формы I соединения формулы А

10 Подходящее количество соединения формулы А суспендировали в подходящем количестве растворителей, соответственно приведенных в таблице 2. Суспензии нагревали до температур, приведенных в таблице 2, для обеспечения растворения. Затем растворы охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение определенного периода времени с умеренной скоростью. Затем осадки отфильтровывали с получением, соответственно, каждого образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской  
15 дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

Таблица 2

| Количество соединения формулы А/растворитель | Растворитель                                     | Температура нагревания | Время перемешивания |
|--|--|------------------------|---------------------|
| 100 мг/3,2 мл                                | этилацетат/ацетон (соотношение объемов 7/3)      | 50-60 °С               | 17 часов            |
| 100 мг/3,7 мл                                | этилацетат/ацетон (соотношение объемов 1/1)      | 50-60 °С               | 17 часов            |
| 100 мг/4 мл                                  | этилацетат/ацетон (соотношение объемов 3/7)      | 50-60 °С               | 17 часов            |
| 100 мг/3,4 мл                                | этилацетат/изопропанол (соотношение объемов 3/7) | 70-80 °С               | 17 часов            |
| 100 мг/2,3 мл                                | этилацетат/изопропанол (соотношение объемов 1/1) | 70-80 °С               | 17 часов            |
| 100 мг/2,4 мл                                | этилацетат/изопропанол (соотношение объемов 7/3) | 70-80 °С               | 17 часов            |
| 110 мг/2 мл                                  | бутанон  | 70-80 °С               | 17 часов            |
| 90 мг/2 мл                                   | бутанон/этанол (соотношение объемов 1/1)         | 70-80 °С               | 17 часов            |

|              |   |          |          |
|--------------|---|----------|----------|
| 80 мг/2,2 мл | бутанон/этанол<br>(соотношение объемов 1/4) | 75-85 °С | 18 часов |
|--------------|---|----------|----------|

#### Пример 4 Получение формы I соединения формулы А

0,55 г соединения формулы А суспендировали в 15,5 мл этилацетата и нагревали до 70-80 °С для обеспечения растворения. Затем раствор охлаждали до 5-10 °С и перемешивали в течение 1 часа с умеренной скоростью. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 55 °С под вакуумом в течение 16 часов с получением 0,36 г образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

10

#### Пример 5 Получение формы I соединения формулы А

2,4 г соединения формулы А суспендировали в 265 мл толуола и нагревали до 100-110 °С для обеспечения растворения. Затем раствор охлаждали до 20-25 °С. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 55 °С под вакуумом в течение 16 часов с получением 2,19 г образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

15

#### Пример 6 Получение формы I соединения формулы А

130 мг соединения формулы А суспендировали в 20 мл дихлорметана и нагревали до слабого кипения с обратным холодильником для обеспечения растворения. Раствор перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа и затем охлаждали до 20-25 °С. Образовалось небольшое количество осадка твердого вещества. Добавляли 5 мл дихлорметана и продолжали перемешивание в течение 4 часов. Образец твердого вещества получали путем фильтрования. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

25

#### Пример 7 Получение формы I соединения формулы А

100 мг соединения формулы А суспендировали в 2 мл смеси растворителей (тетрагидрофуран/вода, соотношение объемов 4/1) и нагревали до 60-70 °С для обеспечения растворения. Раствор охлаждали до 25-30 °С, и через 1 час осаждение твердого вещества не

30

5 происходило. Затем добавляли 2 мл воды и перемешивали в течение 18 часов. Затем осадок отфильтровывали с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

#### **Пример 8 Получение формы I соединения формулы А**

10 1,08 г соединения формулы А суспендировали в 37 мл этилацетата и нагревали до 70-80 °С для обеспечения растворения. Затем раствор охлаждали до 25-30 °С и перемешивали в течение 2 часов. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 58 °С под вакуумом в течение 2 часов с получением первой порции образца. Затем к фильтрату добавляли 100 мл изопропилового эфира и перемешивали в течение 17 часов. Затем осадок еще раз отфильтровывали и сушили при 58 °С под вакуумом в течение 2 часов с получением второй порции образца. В результате измерения обе дифрактограммы порошковой рентгеновской  
15 дифракции полученных двух порций образцов соответствовали дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в примере 1.

#### **Пример 9 Получение формы I соединения формулы А**

20 120 мг соединения формулы А суспендировали в 4,5 мл этанола, нагревали до 75-85 °С для обеспечения растворения и фильтровали в горячем состоянии. Затем к фильтрату добавляли 6 мл н-гептана. Раствор охлаждали до 25-30 °С и перемешивали в течение 16 часов. Затем осадок отфильтровывали с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в  
25 соответствии с примером 1.

#### **Пример 10 Получение формы I соединения формулы А**

30 110 мг соединения формулы А суспендировали в 1,2 мл 1,4-диоксана и нагревали до 80-85 °С для обеспечения растворения. Добавляли 1 мл н-гептана. Затем раствор охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение 18 часов. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 55 °С под вакуумом в течение 4 часов с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

### **Пример 11 Получение формы I соединения формулы А**

0,52 г соединения формулы А суспендировали в 27 мл этилацетата, нагревали до 75-85 °С для обеспечения растворения и фильтровали в горячем состоянии для удаления  
5 небольшого количества нерастворимых веществ. Затем фильтрат повторно нагревали до 75-85 °С для обеспечения растворения всех твердых веществ и добавляли 5 мл н-гептана. Затем смесь охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение 17 часов. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 55 °С под вакуумом в течение 2 часов с получением  
10 полученного образца соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

### **Пример 12 Получение формы I соединения формулы А**

Твердые формы соединения формулы А (смесь формы IV и формы V) суспендировали  
15 в этилацетате и толуоле, соответственно, и нагревали до кипения с обратным холодильником. Затем добавляли твердые формы соединения формулы А (смесь формы IV и формы V) до тех пор, пока в каждой системе твердые вещества не присутствовали в избытке. Полученные суспензии перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до 20-25 °С и оставляли на 18 часов. Затем твердые вещества  
20 отфильтровывали с получением, соответственно, каждого образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

### **Пример 13 Получение формы I соединения формулы А**

Твердую форму соединения формулы А (смесь формы IV и формы V) суспендировали в 0,7 мл тетрагидрофурана и нагревали до кипения с обратным холодильником. Затем добавляли твердые формы соединения формулы А (смесь формы IV и формы V) до тех пор, пока в системе твердые вещества не присутствовали в избытке. Полученную суспензию  
30 перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляли на 10 минут. Затем 0,5 мл супернатанта переносили в другой флакон, и из флакона удаляли тетрагидрофуран путем продувания азотом, после чего сушили при 60 °С под вакуумом в течение 1 часа с получением образца твердого вещества. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца

соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

#### Пример 14 Получение формы I соединения формулы А

5 Подходящее количество твердых форм соединения формулы А (формы представляли собой приведенные в таблице 3) суспендировали в подходящем количестве растворителей, соответственно приведенных в таблице 3. Суспензии перемешивали при 25-30 °С в течение определенного периода времени и фильтровали с получением, соответственно, каждого образца твердого вещества. В результате измерения дифрактограмма порошковой  
10 рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы I соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 1.

Таблица 3

| Количество твердой формы соединения формулы А/растворитель | Форма соединения формулы А | Растворитель | Время перемешивания |
|--|----------------------------|--------------|---------------------|
| 40 мг/1 мл   | форма IV                   | этанол       | 8 дней              |
| 160 мг/2,5 мл  | форма V                    | этилацетат   | 20 дней             |
| 160 мг/2,5 мл  | форма V                    | толуол       | 20 дней             |

15

#### Пример 15 Получение формы IV соединения формулы А

3,59 г соединения формулы А растворяли в 100 мл 90 % этанола путем нагревания до 70-80 °С. Затем раствор медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали с умеренной скоростью. Затем осадок собирали путем фильтрования и сушили с  
20 получением 1,64 г твердого вещества.

Полученный образец в виде твердого вещества представлял собой форму IV соединения формулы А, дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции которой представлена на фигуре 4. Выбранные на фигуре пики ( $2\theta$ ) имеют следующие значения: 4,6, 7,2, 8,2, 9,2, 9,7, 11,3, 11,5, 12,0, 13,2, 13,8, 14,4, 14,7, 15,5, 16,0, 16,5, 17,8, 18,2, 19,0, 19,5,  
25 21,1, 21,6, 22,3, 22,6 и 23,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ), при этом характеристические пики ( $2\theta$ ) находятся при 4,6, 9,2, 15,5, 17,8 и 19,0 градуса. Результат ДСК представлен на фигуре 5, на которой показано, что эндотермический пик формы IV находится при примерно 261,8-263,8 °С.

#### Пример 16 Получение формы IV соединения формулы А

30 81,2 мг соединения формулы А растворяли в 3 мл этанола при нагревании до кипения

с обратным холодильником и перемешивали в течение 20 минут. После прекращения нагревания раствор подвергали естественному охлаждению до 20-25 °С и перемешивали в течение 1 часа с умеренной скоростью. Затем осадок отфильтровывали с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

#### **Пример 17 Получение формы IV соединения формулы А**

81,4 мг соединения формулы А растворяли в 2,2 мл 95 % этанола при нагревании до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 30 минут. После прекращения нагревания раствор подвергали естественному охлаждению до 20-25 °С и перемешивали в течение 1 часа с умеренной скоростью. Затем осадок отфильтровывали с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

#### **Пример 18 Получение формы IV соединения формулы А**

Подходящее количество соединения формулы А растворяли в различных растворителях в соответствующих условиях нагревания. Затем каждый полученный раствор, соответственно, охлаждали до определенной температуры и перемешивали в течение определенного периода времени с умеренной скоростью. Затем осадки отфильтровывали с получением, соответственно, каждого образца (конкретные условия представляли собой приведенные в таблице 4). В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

Таблица 4

| <b>Количество соединения формулы А/растворитель</b> | <b>Растворитель</b> | <b>Условия нагревания</b>          | <b>Условия охлаждения, температура и время перемешивания</b>          |
|---|---------------------|------------------------------------|---|
| 80 мг/3,5 мл  | этанол              | кипячение с обратным холодильником | Естественное охлаждение до 20-25 °С, перемешивание в течение 17 часов |

|               |  |                                    |   |
|---------------|--|------------------------------------|---|
| 71,6 мг/6 мл  | изопропанол  | кипячение с обратным холодильником | Охлаждение до 20-25 °С за 2-3 часа, перемешивание в течение 1 часа    |
| 80 мг/3,66 мл | изопропанол/уксусная кислота (соотношение объемов 175/8) | 75-85 °С                           | Естественное охлаждение до 20-25 °С, перемешивание в течение 18 часов |
| 80 мг/1,12 мл | метанол/уксусная кислота (соотношение объемов 25/3)      | 60-70 °С                           | Естественное охлаждение до 20-25 °С, перемешивание в течение 18 часов |

### Пример 19 Получение формы IV соединения формулы А

Подходящее количество соединения формулы А растворяли в различных растворителях в соответствующих условиях нагревания. Затем каждый полученный раствор, соответственно, охлаждали до определенной температуры и перемешивали в течение определенного периода времени с умеренной скоростью. Затем осадки отфильтровывали и сушили с получением, соответственно, каждого образца (конкретные условия представляли собой приведенные в таблице 5). В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

Таблица 5

| Количество соединения формулы А/растворителя | Растворитель     | Условия нагревания                 | Условия охлаждения, температура и время перемешивания  | Условия сушки                                   |
|--|------------------|------------------------------------|--|---|
| 10,26 г/120 мл                               | 80 % этанол      | кипячение с обратным холодильником | Охлаждение до 0-5 °С при 0,2 °С · мин <sup>-1</sup> , перемешивание в течение 12 часов   | Сушка при 55 °С под вакуумом в течение 5 часов  |
| 100 мг/4,5 мл                                | метанол          | кипячение с обратным холодильником | Естественное охлаждение до 20-25 °С, перемешивание в течение 4 часов   | Сушка при 55 °С под вакуумом в течение 2 часов  |
| 1,01 г/21 мл                                 | 95 % изопропанол | 80-85 °С                           | Охлаждение до 20-25 °С, перемешивание в течение 18 часов; дополнительное охлаждение до 0-5 °С, перемешивание в течение 6 часов | Сушка при 55 °С под вакуумом в течение 17 часов |
| 0,4 г/6,2 мл                                 | 90 % изопропанол | 75-85 °С                           | Охлаждение до 0-5 °С, перемешивание в течение 2 часов  | Сушка при 55 °С под вакуумом в течение 17 часов |
| 0,5 г/6,2 мл                                 | 80 % изопропанол | 75-85 °С                           | Охлаждение до 0-5 °С, перемешивание в течение 2 часов  | Сушка при 55 °С под вакуумом в течение 17 часов |
| 1,02 г/11,5 мл                               | 70 % изопропанол | 80-85 °С                           | Охлаждение до 20-25 °С, перемешивание в течение 18 часов; дополнительное охлаждение до 0-5 °С, перемешивание в течение 6 часов | Сушка при 55 °С под вакуумом в течение 17 часов |
| 0,71 г/6 мл                                  | 90 % н-бутанол   | 90-100 °С                          | Охлаждение до 0-5 °С, перемешивание в течение 2 часов  | Сушка при 55 °С под вакуумом в течение 17 часов |

#### Пример 20 Получение формы IV соединения формулы А

100 мг соединения формулы А растворяли в смеси растворителей метанол/вода (8,0 мл/1,5 мл) при 60-65 °С и выдерживали при 60-65 °С в течение 30 минут. Затем раствор охлаждали до 20-25 °С, и образовалось лишь небольшое количество осадка твердого вещества. Затем к смеси добавляли 7 мл воды и продолжали перемешивание в течение 17 часов. Затем осадок отфильтровывали с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в

соответствии с примером 15.

#### **Пример 21 Получение формы IV соединения формулы А**

0,99 г соединения формулы А растворяли в 24 мл 95 % этанола при 75-85 °С, добавляли  
5 40 мл воды, и смесь выдерживали при 75-85 °С в течение 30 минут. Затем смесь охлаждали  
до 20-25 °С, добавляли еще 10 мл воды и перемешивали в течение 1 часа. Затем смесь  
дополнительно охлаждали до 0-5 °С и перемешивали в течение 2 часов. Затем осадок  
отфильтровывали и сушили при 55 °С под вакуумом в течение 1,5 часов с получением 0,80  
10 г образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции  
полученного образца соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А,  
полученной в соответствии с примером 15.

#### **Пример 22 Получение формы IV соединения формулы А**

6,05 г соединения формулы А растворяли в 90 мл 80 % этанола при нагревании до  
15 кипения с обратным холодильником. Раствор охлаждали до 70 °С со скоростью охлаждения  
0,5 °С/мин, и осаждение твердого вещества не происходило; к раствору медленно  
добавляли 90 мл воды в течение 80 минут, и образовалось большое количество осадка  
твердого вещества. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 100 минут; охлаждали до  
60 °С со скоростью охлаждения 0,5 °С/мин и перемешивали в течение 2 часов; затем смесь  
20 охлаждали до 50 °С со скоростью охлаждения 0,5 °С/мин и перемешивали в течение 2 часов;  
и затем смесь охлаждали до 0 °С со скоростью охлаждения 0,2 °С/мин и перемешивали в  
течение 5,5 часов. Затем смесь перемешивали при 0-5 °С в течение еще 5 часов. Затем  
осадок отфильтровывали, сушили при комнатной температуре в течение 3 дней и  
дополнительно сушили при 55 °С под вакуумом в течение 2 часов с получением образца. В  
25 результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции  
полученного образца соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А,  
полученной в соответствии с примером 15.

#### **Пример 23 Получение формы IV соединения формулы А**

5,04 г соединения формулы А растворяли в 65 мл 70 % изопропанола при нагревании  
30 до кипения с обратным холодильником. К раствору быстро добавляли 90 мл воды. Затем  
раствор охлаждали до 20-25 °С со скоростью 2 °С/мин и перемешивали в течение 5 часов.  
Затем осадок отфильтровывали и сушили при 55 °С под вакуумом в течение 16 часов с  
получением 4,96 г образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой

рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

#### **Пример 24 Получение формы IV соединения формулы А**

5 190 мг соединения формулы А растворяли в 3,3 мл смеси растворителей (1,4-диоксан/этанол, соотношение объемов 1/5) при 80-85 °С. К раствору добавляли 6 мл воды, охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение 18 часов. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 55 °С под вакуумом в течение 4 часов с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца  
10 соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

#### **Пример 25 Получение формы IV соединения формулы А**

15 4 г соединения формулы А растворяли в 60 мл смеси растворителей (тетрагидрофуран/этанол/вода, соотношения объемов составляли, соответственно, 1/99/25, 5/95/25 и 10/90/25) при 80-85 °С, соответственно, и перемешивали при 80-85 °С в течение 30 минут. Затем растворы охлаждали до 60 °С со скоростью 0,5 °С/мин, соответственно, и перемешивали при 60 °С в течение 1,5 часов. К растворам по каплям добавляли 60 мл воды (время добавления составляло 1 час), соответственно. Смесь перемешивали при 60 °С в  
20 течение 1 часа после добавления воды; охлаждали до 25 °С со скоростью 0,5 °С/мин, соответственно, и перемешивали в течение 17,5 часов; охлаждали до 0 °С со скоростью 0,5 °С/мин, соответственно, и перемешивали в течение 2 часов. Затем твердые вещества отфильтровывали, промывали 5 мл 40 % этанола и сушили при 55 °С под вакуумом в течение 18 часов с получением, соответственно, каждого образца. В результате измерения  
25 дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

#### **Пример 26 Получение формы IV соединения формулы А**

30 120 мг твердого вещества соединения формулы А (форма I) суспендировали в 4 мл воды при 75-85 °С в течение 1 часа. Затем суспензию охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение 3 часов. К смеси добавляли 0,8 мл этанола и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Затем твердое вещество отфильтровывали с получением продукта. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции

полученного образца соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

### **Пример 27 Получение формы IV соединения формулы А**

5 Подходящее количество растворителей, приведенных в таблице 6, помещали в соответствующие колбы при 20-25 °С, и добавляли твердые формы соединения формулы А (смесь формы IV и формы V) до тех пор, пока в растворах твердые вещества не присутствовали в избытке. Затем смеси нагревали до соответствующих температур, приведенных в таблице 6, и добавляли твердые формы соединения формулы А (смесь  
10 формы IV и формы V) до тех пор, пока в каждой системе твердые вещества не присутствовали в избытке. Затем смеси перемешивали при температурах, приведенных в таблице 6, в течение 2 часов, охлаждали до 20-25 °С и оставляли на 18 часов, соответственно. Затем твердые вещества отфильтровывали с получением, соответственно, каждого образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской  
15 дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

Таблица 6

| <b>Растворитель</b> | <b>Температура</b> |
|---------------------|--------------------|
| метанол             | 60-70 °С           |
| 10 % метанол        | 60-70 °С           |
| этанол              | 70-80 °С           |
| изопропанол         | 75-85 °С           |

### **Пример 28 Получение формы IV соединения формулы А**

20 Подходящее количество твердых форм соединения формулы А (формы представляли собой приведенные в таблице 7) суспендировали в подходящем количестве воды, соответственно. Затем суспензии перемешивали при определенных температурах в течение определенного периода времени и фильтровали с получением, соответственно, каждого  
25 образца твердого вещества (конкретные условия представляли собой приведенные в таблице 7). В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

Таблица 7

| Количество твердой формы соединения формулы А/вода | Форма соединения формулы А | Температура | Время перемешивания |
|--|----------------------------|-------------|---------------------|
| 40 мг/2 мл   | форма VI                   | 20-25 °С    | 4 дня               |
| 30 мг/1 мл   | форма I                    | 25-30 °С    | 8 дней              |
| 30 мг/1 мл   | форма IV                   | 25-30 °С    | 8 дней              |
| 30 мг/1 мл   | форма V                    | 25-30 °С    | 8 дней              |
| 200 мг/5 мл  | форма VIII                 | 20-25 °С    | 1 день              |

### Пример 29 Получение формы IV соединения формулы А

Подходящее количество твердой формы соединения формулы А (формы VI) нагревали при 120 °С под вакуумом в течение 3 часов с получением образца. В качестве альтернативы, подходящее количество твердой формы соединения формулы А (формы VI) сушили под вакуумом сначала при 50 °С в течение 0,5 часа, затем при 55 °С в течение 4 часов и, наконец, при 120 °С в течение 0,5 часа с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы IV соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 15.

### Пример 30 Получение формы V соединения формулы А

0,83 г соединения формулы А суспендировали в 85 мл ацетонитрила и нагревали до 70-80 °С для обеспечения растворения. Затем раствор охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение 17 часов с умеренной скоростью. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 60 °С под вакуумом в течение 1 часа с получением 0,62 г твердого вещества.

Полученный образец в виде порошка представлял собой форму V соединения формулы А, дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции которой представлена на фигуре 7. Выбранные на фигуре пики ( $2\theta$ ) имеют следующие значения: 4,6, 7,3, 8,9, 10,0, 11,2, 11,6, 13,5, 14,6, 15,5, 16,0, 17,7, 18,0, 19,3, 20,0, 22,7, 23,4, 24,0, 25,1, 26,0, 27,2, 28,4 и 29,7 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ), при этом характеристические пики ( $2\theta$ ) находятся при 7,3, 11,6, 14,6, 19,3 и 23,4 градуса. Результат ДСК представлен на фигуре 8, на которой показано, что эндотермический пик формы V находится при примерно 261,4-262,4 °С.

### Пример 31 Получение формы V соединения формулы А

700 мг соединения формулы А суспендировали в смеси растворителей ацетонитрил/уксусная кислота (20 мл/1,4 мл) и нагревали до 75-80 °С для обеспечения

растворения. Затем раствор охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение 1 часа с умеренной скоростью. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 55 °С под вакуумом в течение 1 часа с получением 300 мг твердого вещества. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы V соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 30.

### Пример 32 Получение формы V соединения формулы А

1 г соединения формулы А суспендировали в 50 мл 90 % ацетонитрила и нагревали до 70-80 °С для обеспечения растворения. Затем раствор охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение 15 часов с умеренной скоростью; затем дополнительно охлаждали до -10 – -5 °С и перемешивали в течение 3 часов с умеренной скоростью. Затем осадок отфильтровывали и сушили при 60 °С под вакуумом в течение 16 часов с получением 0,72 г твердого вещества. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы V соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 30.

### Пример 33 Получение формы V соединения формулы А

Подходящее количество соединения формулы А суспендировали в подходящем количестве растворителей, соответственно приведенных в таблице 8. Суспензии нагревали до температур, приведенных в таблице 8, для обеспечения растворения. Затем растворы охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение определенного периода времени с умеренной скоростью. Затем осадки отфильтровывали с получением, соответственно, каждого образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы V соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 30.

Таблица 8

| Количество соединения формулы А/растворитель | Растворитель  | Температура нагревания | Время перемешивания |
|--|---|------------------------|---------------------|
| 80 мг/2,36 мл                                | ацетонитрил/уксусная кислота (соотношение объемов 55/4) | 75-80 °С               | 18 часов            |
| 80 мг/3,2 мл                                 | ацетон/этанол (соотношение объемов 1/4)                 | 55-60°С                | 17 часов            |

|              |   |         |          |
|--------------|---|---------|----------|
| 90 мг/6 мл   | этилацетат/ацетонитрил (соотношение объемов 3/7)      | 70-80°C | 17 часов |
| 110 мг/6 мл  | бутанон/ацетонитрил (соотношение объемов 1/1)         | 70-80°C | 17 часов |
| 90 мг/3,8 мл | тетрагидрофуран/ацетонитрил (соотношение объемов 3/7) | 60-70°C | 17 часов |

### Пример 34 Получение формы V соединения формулы А

Твердую форму соединения формулы А (смесь формы IV и формы V) суспендировали в подходящем количестве ацетонитрила и нагревали до кипения с обратным холодильником. Затем добавляли твердые формы соединения формулы А (смесь формы IV и формы V) до тех пор, пока в системе твердые вещества не присутствовали в избытке. Полученную суспензию перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до 20-25 °С и оставляли на 18 часов. Затем твердое вещество отфильтровывали с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы V соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 30.

### Пример 35 Получение формы V соединения формулы А

160 мг образца формы I соединения формулы А и 180 мг образца формы IV соединения формулы А смешивали с 8 мл ацетонитрила, соответственно, перемешивали при 70-80 °С в течение 4 часов и затем охлаждали до 22-28 °С и перемешивали в течение 7 дней. К каждой смеси добавляли еще 3 мл ацетонитрила, соответственно. Смеси повторно нагревали до 70-80 °С и перемешивали в течение 4 часов; затем охлаждали до 22-28 °С и перемешивали в течение 16 часов. Затем твердые вещества отфильтровывали и сушили при 50 °С под вакуумом в течение 30 минут с получением, соответственно, каждого образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции каждого из полученных образцов соответствовала дифрактограмме формы V соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 30.

### Пример 36 Получение формы VI соединения формулы А

3 г соединения формулы А суспендировали в 130 мл ацетона и нагревали до 55-60 °С для обеспечения растворения. Затем раствор охлаждали до 25-30 °С и продолжали перемешивание в течение примерно 18 часов. Затем осадок отфильтровывали и сушили на воздухе в течение 30 минут с получением 2,15 г продукта. Содержание ацетона (газовая

хроматография, ГХ): 10,86 %.

Полученный образец в виде порошка представлял собой форму VI соединения формулы А, дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции которой представлена на фигуре 10. Выбранные на фигуре пики ( $2\theta$ ) имеют следующие значения: 6,9, 8,6, 9,0, 9,8,  
5 10,4, 12,0, 13,4, 15,0, 15,8, 16,2, 16,8, 17,3, 18,0, 18,2, 18,9, 19,4, 19,7, 20,6, 21,0, 21,6, 22,5,  
23,0, 23,3, 23,8, 24,5, 25,0, 26,2 и 29,8 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ), при этом характеристические пики ( $2\theta$ ) находятся при 8,6, 10,4, 12,0, 15,0 и 19,7 градуса. Результат ДСК представлен на фигуре 11, на которой  
10 показано, что эндотермические пики формы VI находятся при примерно 97,3-106,0 °С и примерно 262,3-265,0 °С.

### **Пример 37 Получение формы VI соединения формулы А**

Соединение формулы А растворяли в 2,5 мл 95 % ацетона до насыщения при 40-45 °С и фильтровали в горячем состоянии для удаления нерастворимых веществ. Затем фильтрат  
15 охлаждали до 20-25 °С и продолжали перемешивание в течение 2 часов. Затем осадок отфильтровывали с получением продукта. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы VI соединения формулы А, полученной в соответствии с примером  
36.

20

### **Пример 38 Получение формы VI соединения формулы А**

80 мг соединения формулы А суспендировали в 3,7 мл ацетона, нагревали до 50-60 °С для обеспечения растворения и перемешивали в течение 30 минут. Затем смесь  
25 фильтровали. Затем раствор быстро охлаждали до 0-5 °С с помощью ледяной бани и перемешивали в течение еще 1 часа. Затем осадок отфильтровывали с получением образца. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы VI соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 36.

### **Пример 39 Получение формы VI соединения формулы А**

80 мг соединения формулы А суспендировали в 8 мл смеси растворителей ацетон/изопропанол (соотношение объемов 7/3) и нагревали до 50-60 °С для обеспечения  
растворения. Затем нагревание прекращали, и раствор подвергали естественному охлаждению до 20-25 °С. Затем осадок отфильтровывали с получением образца. В

результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы VI соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 36.

#### 5 **Пример 40 Получение формы VI соединения формулы А**

700 мг соединения формулы А суспендировали в 20 мл смеси растворителей ацетон/вода (соотношение объемов 3/1), нагревали до 50-60 °С для обеспечения растворения и фильтровали в горячем состоянии. Затем фильтрат охлаждали до 20-25 °С и перемешивали в течение еще 1 часа; далее охлаждали до 0-5 °С и перемешивали в течение 10 30 минут. Затем небольшое количество образца отфильтровывали с получением первой порции образца. Затем к оставшейся смеси добавляли 30 мл воды и продолжали перемешивание при 20-25 °С в течение 17 часов. Затем осадок отфильтровывали с получением второй порции образца. В результате измерения дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции полученных двух порций образцов соответствовали 15 дифрактограмме формы VI соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 36.

#### **Пример 41 Получение формы VI соединения формулы А**

70 мг твердой формы соединения формулы А (смеси формы I и формы V) 20 суспендировали в 0,9 мл смеси растворителей ацетон/вода (соотношение объемов 3/1), перемешивали при 25-30 °С в течение 6 дней и отфильтровывали с получением твердого вещества. В результате измерения дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы VI соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 36.

25

#### **Пример 42 Получение формы VIII соединения формулы А**

10,2 г соединения формулы А смешивали с 130 мл 70 % изопропанола, нагревали до кипения с обратным холодильником для обеспечения растворения и перемешивали при 75-80 °С в течение 30 минут. Затем раствор охлаждали до 45-55 °С и перемешивали в течение 30 еще 2 часов; далее охлаждали до 23-30 °С и перемешивали в течение примерно 6 дней. Затем осадок отфильтровывали и сушили на воздухе в течение 100 минут с получением продукта. Содержание воды (КФ): 10,8 %; содержание изопропанола (газовая хроматография, ГХ): 6,8 %.

Полученный образец в виде порошка представлял собой форму VIII соединения

формулы А, дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции которой представлена на фигуре 13. Выбранные на фигуре пики ( $2\theta$ ) имеют следующие значения: 7,0, 8,3, 9,8, 10,7, 11,4, 13,3, 13,8, 14,2, 15,3, 15,7, 17,7, 19,0, 19,4, 19,6, 20,3, 21,4, 22,4, 23,1, 23,5, 24,0, 25,0, 25,4, 26,9 и 27,2 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ), при этом характеристические пики ( $2\theta$ ) находятся при 7,0, 8,3, 11,4, 15,3 и 23,1 градуса. Результат ДСК представлен на фигуре 14, на которой показано, что эндотермические пики формы VIII находятся при примерно 64,1-81,7 °С и примерно 261,5-262,2 °С.

#### 10 **Пример 43 Получение формы VIII соединения формулы А**

3,9 г образца формы IV соединения формулы А суспендировали в 50 мл 70 % изопропанола и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней с получением первой порции образца для анализа. Суспензию перемешивали в течение еще 3 дней. К суспензии добавляли 10 мл 70 % изопропанола и продолжали перемешивание в течение 2 15 дней. Затем твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили при комнатной температуре на воздухе в течение 50 минут с получением второй порции образца. В результате измерения обе дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции полученных двух порций образцов соответствовали дифрактограмме формы VIII соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 42.

20

#### **Пример 44 Получение формы VIII соединения формулы А**

200 мг образца формы IV соединения формулы А суспендировали в 4 мл 90 % изопропанола. Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 4 дней и фильтровали с получением твердого вещества. В результате измерения дифрактограмма порошковой 25 рентгеновской дифракции полученного образца соответствовала дифрактограмме формы VIII соединения формулы А, полученной в соответствии с примером 42.

#### **Пример 45 Стабильность формы I, формы IV и формы V в условиях высокой температуры, высокой влажности и освещенности**

30 Способ определения: исследуемые образцы формы I, формы IV и формы V соединения формулы А помещали на соответствующие не закрытые чашки для культивирования, и помещали в герметично закрытые чистые емкости. Емкости помещали в условия температуры 60 °С, температуры 25 °С и относительной влажности 92,5 %  $\pm$  5 % и освещенности 4500 люкс  $\pm$  500 люкс, соответственно, на 10 дней. Затем отбирали образцы,

исследовали чистоту и кристаллическую форму образцов и проводили сравнение результатов исследования. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9

| Условия анализа        |        | Высокая температура (60 °С) |         | Высокая влажность (ОВ 92,5 %) |         | Освещенность (4500 люкс) |         |
|------------------------|--------|-----------------------------|---------|-------------------------------|---------|--------------------------|---------|
| Время отбора образцов  | 0 день | 5 дней                      | 10 дней | 5 дней                        | 10 дней | 5 дней                   | 10 дней |
| Форма                  | I      | I                           | I       | I                             | I       | I                        | I       |
| Химическая чистота (%) | 99,76  | 99,63                       | 99,63   | 99,65                         | 99,60   | 99,61                    | 99,45   |
| Форма                  | IV     | IV                          | IV      | IV                            | IV      | IV                       | IV      |
| Химическая чистота (%) | 99,27  | 99,57                       | 99,68   | 99,68                         | 99,68   | 99,59                    | 99,55   |
| Форма                  | V      | V                           | V       | V                             | V       | V                        | V       |
| Химическая чистота (%) | 99,70  | 99,88                       | 99,87   | 99,88                         | 99,87   | 99,85                    | 99,81   |

5

Заключение: данные, представленные в таблице 9, показывают, что химическая чистота и кристаллическая форма формы I, формы IV и формы V соединения формулы А оставались неизменными после помещения в условия высокой температуры, высокой влажности и освещенности в течение 10 дней, и это свидетельствует о том, что форма I, форма IV и форма V являются стабильными.

10

#### **Пример 46 Стабильность формы IV, смешанной со вспомогательными веществами**

Способ определения: 50 мг образцов формы IV соединения формулы А смешивали с 200 мг вспомогательных веществ крахмала и микрокристаллической целлюлозы, соответственно. Смеси использовали в качестве образцов для анализа и помещали на соответствующие не закрытые чашки для культивирования, и помещали в герметично закрытые чистые емкости. Затем емкости помещали в условия температуры 60 °С, температуры 25 °С и относительной влажности 92,5 % ± 5 % и освещенности 4500 люкс ± 500 люкс, соответственно, на 30 дней. Затем отбирали образцы, исследовали изменение кристаллической формы образцов и проводили сравнение результатов исследования. Результаты представлены в таблице 10.

20

Таблица 10

| Исследуемый материал                             | Время анализа | Условия анализа               | Результат анализа |
|--|---------------|-------------------------------|-------------------|
| Форма  |               |                               | Форма IV          |
| Смесь, содержащая крахмал                        | 0 день        |                               | Форма IV          |
|  | 30 дней       | Высокая температура (60 °С)   | Форма IV          |
|  |               | Высокая влажность (ОВ 92,5 %) | Форма IV          |
|  |               | Освещенность (4500 люкс)      | Форма IV          |
| Смесь, содержащая микрокристаллическую целлюлозу | 0 день        |                               | Форма IV          |
|  | 30 дней       | Высокая температура (60 °С)   | Форма IV          |
|  |               | Высокая влажность (ОВ 92,5 %) | Форма IV          |
|  |               | Освещенность (4500 люкс)      | Форма IV          |

5 Заключение: данные, представленные в таблице 10, показывают, что смеси формы IV соединения формулы А с крахмалом или микрокристаллической целлюлозой являлись стабильными в условиях высокой температуры, высокой влажности и освещенности, и это свидетельствует о том, что форма IV является стабильной в условиях анализа.

#### Пример 47 Растворимость формы I, формы IV и формы V в различных буферах

10 Способ определения: избыточное количество образцов формы I, формы IV и формы V соединения формулы А суспендировали в соответствующих буферах с различным рН. Насыщение системы осуществляли путем встряхивания в течение определенного периода времени при 37 °С в водяной бане с постоянной температурой. Затем систему фильтровали, и фильтрат использовали для определения растворимости образцов. Растворимость каждой формы представлена в таблице 11. Буферы с различным рН были приготовлены в соответствии с требованиями Фармакопеи США (USP40-NF35).

15

Таблица 11

| Значение рН буфера | Растворимость (мг/мл) |            |           |
|--------------------|-----------------------|------------|-----------|
|                    | Форма I*              | Форма IV** | Форма V** |
| рН 1,2             | 10,78                 | 8,56       | 9,64      |
| рН 2,1             | 0,8                   | 0,5        | 0,58      |
| рН 4,5             | 0,04                  | 0,02       | 0,02      |
| рН 6,8             | 0,03                  | 0,02       | 0,02      |

\*: встряхивали при 37 °С в водяной бане в течение 0,5 часа, \*\*: встряхивали при 37 °С в водяной бане в течение 2 часов.

20

Заключение: данные, представленные в таблице 11, показывают, что в исследованных

буферах форма I, форма IV и форма V соединения формулы A имеют хорошую растворимость.

#### **Пример 48 Гигроскопичность формы I, формы IV и формы V**

5           Способ определения: исследуемые образцы формы I, формы IV и формы V соединения формулы A помещали в соответствующие чашки для образцов прибора для определения динамической сорбции паров (DVS-INTRINSIC). Затем определяли увеличение массы образцов, обусловленное поглощением влаги, при относительной влажности 0-95 % при 25 °C. Результаты представлены на фигуре 16, фигуре 17 и фигуре 18.

10           Закключение: кривые на фигуре 16, фигуре 17 и фигуре 18 показывают, что форма I, форма IV и форма V соединения формулы A являются негигроскопичными.

15           Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, приведены исключительно с целью толкования, и с учетом этого специалистам в данной области техники могут быть предложены различные улучшения или модификации, которые находятся в рамках сущности и объема настоящей заявки и объема прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в настоящем документе, включены в него посредством ссылки для всех целей.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, где указанная форма  
5 представляет собой форму I, причем дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы I содержит следующие углы дифракции ( $2\theta$ ): 6,8, 10,0, 16,5, 20,1 и 22,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ );

или указанная форма представляет собой форму IV, причем дифрактограмма  
10 порошковой рентгеновской дифракции формы IV содержит следующие углы дифракции ( $2\theta$ ): 4,6, 9,2, 15,5, 17,8 и 19,0 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ );

или указанная форма представляет собой форму V, причем дифрактограмма  
15 порошковой рентгеновской дифракции формы V содержит следующие углы дифракции ( $2\theta$ ): 7,3, 11,6, 14,6, 19,3 и 23,4 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

2. Форма по п. 1, где указанная форма представляет собой форму I, причем  
дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы I содержит следующие  
20 углы дифракции ( $2\theta$ ): 6,8, 10,0, 13,7, 14,4, 15,3, 16,5, 20,1, 21,3 и 22,6 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

3. Форма по п. 1, где указанная форма представляет собой форму IV, причем  
дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы IV содержит следующие  
углы дифракции ( $2\theta$ ): 4,6, 9,2, 11,5, 12,0, 13,2, 15,5, 16,0, 17,8, 19,0 и 22,6 градуса, где каждое  
из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

4. Форма по п. 1, где указанная форма представляет собой форму V, причем  
дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы V содержит следующие  
25 углы дифракции ( $2\theta$ ): 4,6, 7,3, 8,9, 11,6, 13,5, 14,6, 15,5, 18,0, 19,3 и 23,4 градуса, где каждое из измеренных значений  $2\theta$  имеет погрешность примерно  $\pm 0,2$  градуса ( $2\theta$ ).

5. Форма по любому из пп. 1-4, в которой содержание других кристаллических  
30 форм (*S*)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила составляет менее 40 %, предпочтительно менее 30 %, предпочтительно менее 20 %, предпочтительно менее 10 %, предпочтительно менее 5 % или предпочтительно менее 1 % по массе.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество одной

или более форм по любому из пп. 1-5 и фармацевтически приемлемые носители.

7. Применение форм по любому из пп. 1-5 для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, ассоциированных с активностью  $PI_3K$ , таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно гематологическое злокачественное заболевание), где, например, указанные аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак выбраны из системной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, астмы, лимфомы (такой как лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, лимфома маргинальной зоны, лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, НК-клеточная лимфома и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), лейкоза (такого как хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз), множественной миеломы и макроглобулинемии Вальденстрема.

8. Способ лечения заболеваний, ассоциированных с активностью  $PI_3K$ , таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно гематологическое злокачественное заболевание), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества форм по любому из пп. 1-5, где, например, указанные аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак выбраны из системной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, астмы, лимфомы (такой как лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, лимфома маргинальной зоны, лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, НК-клеточная лимфома и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), лейкоза (такого как хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз), множественной миеломы и макроглобулинемии Вальденстрема.

9. Формы по любому из пп. 1-5 для применения для лечения заболеваний, ассоциированных с активностью  $PI_3K$ , таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно гематологическое злокачественное заболевание), где, например, указанные аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак выбраны из системной красной волчанки, ревматоидного артрита,

рассеянного склероза, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, астмы, лимфомы (такой как лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, лимфома маргинальной зоны, лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, НК-клеточная лимфома и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), лейкоза (такого как хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз), множественной миеломы и макроглобулинемии Вальденстрема.

10. Способ получения формы по п. 1 или 2, где указанная форма представляет собой форму I, включающий:

(1) смешивание соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним растворителем для растворения (таким как этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, бутанон, толуол, дихлорметан, смесь этанола и уксусной кислоты, смесь этилацетата и ацетона, смесь этилацетата и изопропанола или смесь бутанона и этанола) и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора;

(2) охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до осаждения твердого вещества;

(3) выделение с получением твердой формы I соединения формулы A;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3);

или, в качестве альтернативы,

(1) смешивание соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним растворителем для растворения (таким как этилацетат, 1,4-диоксан, этанол или тетрагидрофуран) или со смесью растворителей, состоящей из тетрагидрофурана и воды, и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора;

(2) добавление по меньшей мере одного растворителя, препятствующего растворению (такого как вода, изопропиловый эфир или C<sub>5-8</sub> неразветвленный или разветвленный алкан, например н-гептан), в указанный первый раствор с получением второго раствора и затем охлаждение второго раствора до осаждения твердого вещества; или, в качестве альтернативы, сначала охлаждение указанного первого раствора и затем добавление по меньшей мере одного растворителя, препятствующего растворению (такого как вода, изопропиловый эфир или C<sub>5-8</sub> неразветвленный или разветвленный алкан, например, н-гептан), до осаждения твердого вещества; при этом, если указанный растворитель для растворения на стадии (1) представляет собой этанол, растворитель, препятствующий

растворению, не является водой;

(3) выделение с получением твердой формы I соединения формулы A;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3);

или, в качестве альтернативы,

5 (1) суспендирование твердой формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (такой как монокристаллическая форма, например, форма IV или форма V; или смесь двух или более кристаллических форм) в растворителе (таком как этилацетат, толуол, тетрагидрофуран, или этанол);

10 (2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1), при этом, если указанный растворитель на стадии (1) представляет собой этанол, время перемешивания должно составлять не менее 24 часов;

(3) выделение с получением твердой формы I соединения формулы A;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

15 11. Способ получения формы по п. 1 или 3, где указанная форма представляет собой форму IV, включающий:

(1) смешивание соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним растворителем для растворения (таким как C<sub>1-6</sub> алканол, например, метанол, этанол, 20 изопропанол и н-бутанол; смесь изопропанола и уксусной кислоты или смесь метанола и уксусной кислоты) или со смесью растворителей, состоящей из смешиваемого с водой органического растворителя (такого как C<sub>1-6</sub> алканол, например, метанол, этанол, изопропанол и н-бутанол) и воды, и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора;

25 (2) охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до осаждения твердого вещества;

(3) выделение с получением твердой формы IV соединения формулы A;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3);

или, в качестве альтернативы,

(1) смешивание соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним 30 растворителем для растворения (таким как метанол, этанол, изопропанол или смесь 1,4-диоксана и этанола) или со смесью растворителей, состоящей из смешиваемого с водой органического растворителя (такого как C<sub>1-6</sub> алканол, например, метанол, этанол и изопропанол, или смесь тетрагидрофурана и этанола) и воды, и нагревание смеси до

кипения с обратным холодильником с получением первого раствора;

(2) добавление по меньшей мере одного растворителя, препятствующего растворению (такого как вода), в указанный первый раствор с получением второго раствора и затем охлаждение второго раствора до осаждения твердого вещества; или, в качестве альтернативы, сначала охлаждение указанного первого раствора и затем добавление по

5 меньшей мере одного растворителя, препятствующего растворению (такого как вода), до осаждения твердого вещества;

(3) выделение с получением твердой формы IV соединения формулы А;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3);

10 или, в качестве альтернативы,

(1) суспендирование твердой формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (такой как монокристаллическая форма, например, форма I, форма IV, форма V, форма VI или форма VIII; или смесь двух или более кристаллических форм) в растворителе (таком как метанол,

15 этанол, изопропанол, вода или смесь метанола и воды);

(2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1), при этом, если указанный растворитель на стадии (1) представляет собой этанол, время перемешивания должно составлять менее 24 часов;

(3) выделение с получением твердой формы IV соединения формулы А;

20 4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).

12. Способ получения формы по п. 1 или 4, где указанная форма представляет собой форму V, включающий:

(1) смешивание соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила с по меньшей мере одним

25 растворителем для растворения (таким как ацетонитрил, смесь ацетонитрила и уксусной кислоты, смесь ацетонитрила и этилацетата, смесь ацетонитрила и бутанона, смесь ацетонитрила и тетрагидрофурана или смесь ацетона и этанола) или со смесью растворителей, состоящей из ацетонитрила и воды, и нагревание смеси до кипения с обратным холодильником с получением раствора;

30 (2) охлаждение раствора, полученного на стадии (1), до осаждения твердого вещества;

(3) выделение с получением твердой формы V соединения формулы А;

(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3);

или, в качестве альтернативы,

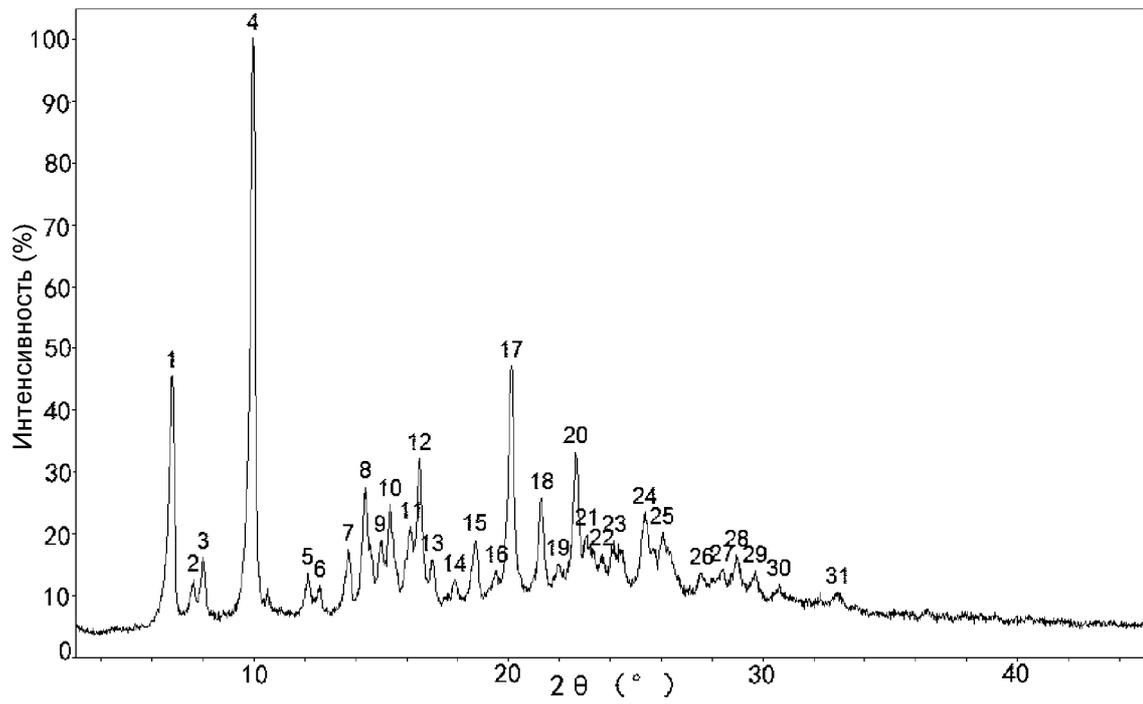
(1) суспендирование твердой формы соединения (S)-4-амино-6-((1-(3-хлор-6-

фенилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (такой как монокристаллическая форма, например, форма I, форма IV или форма V; или смесь двух или более кристаллических форм) в ацетонитриле;

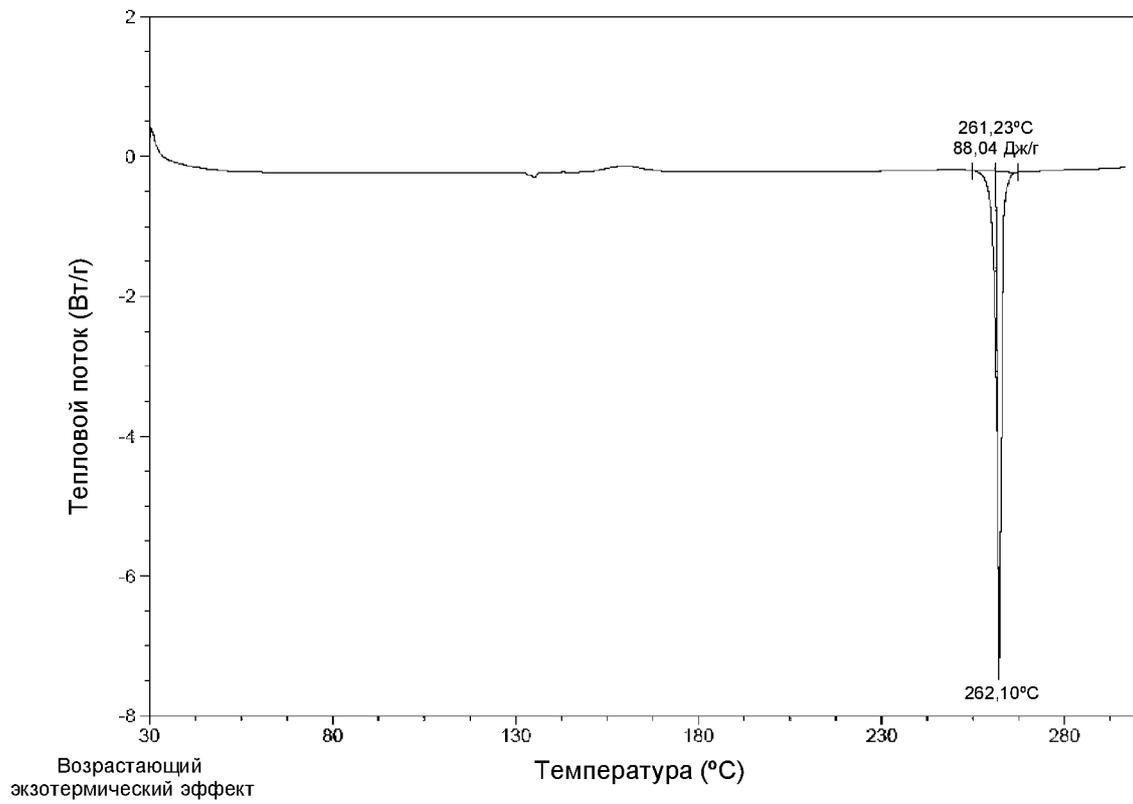
(2) перемешивание суспензии, полученной на стадии (1);

5 (3) выделение с получением твердой формы V соединения формулы A;

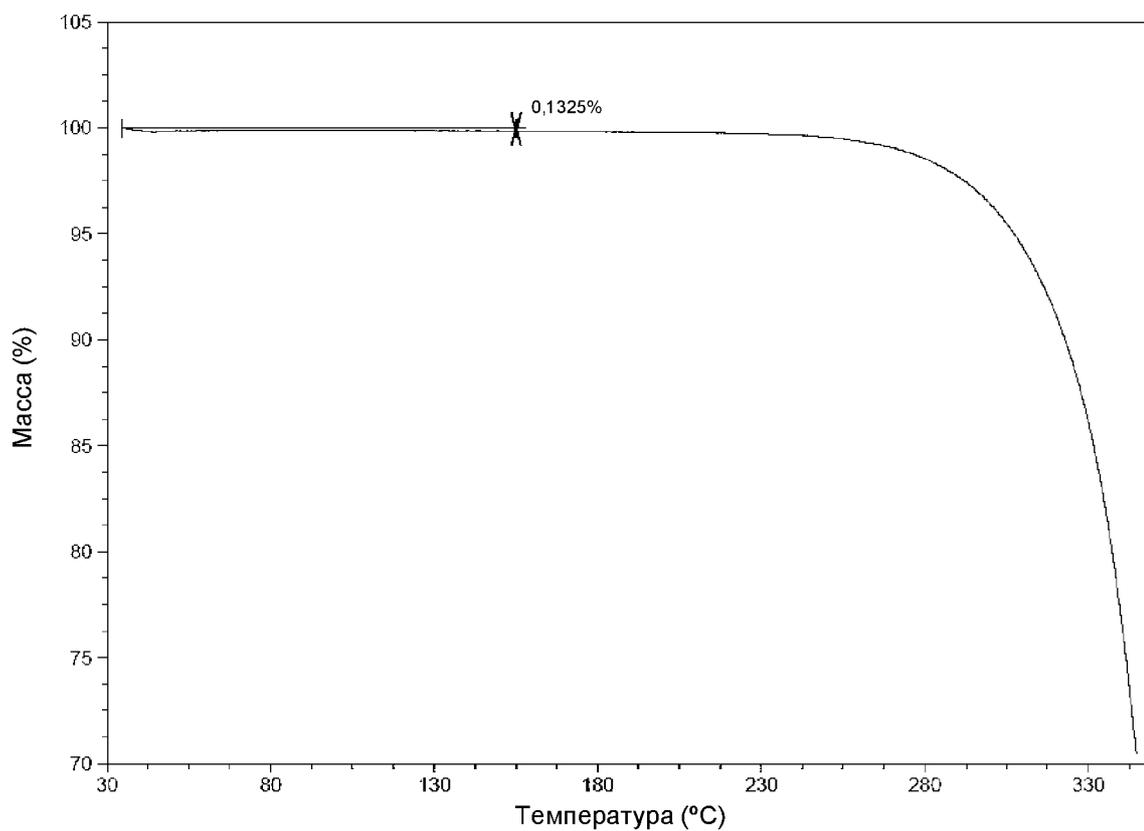
(4) необязательно, сушку твердого вещества, полученного на стадии (3).



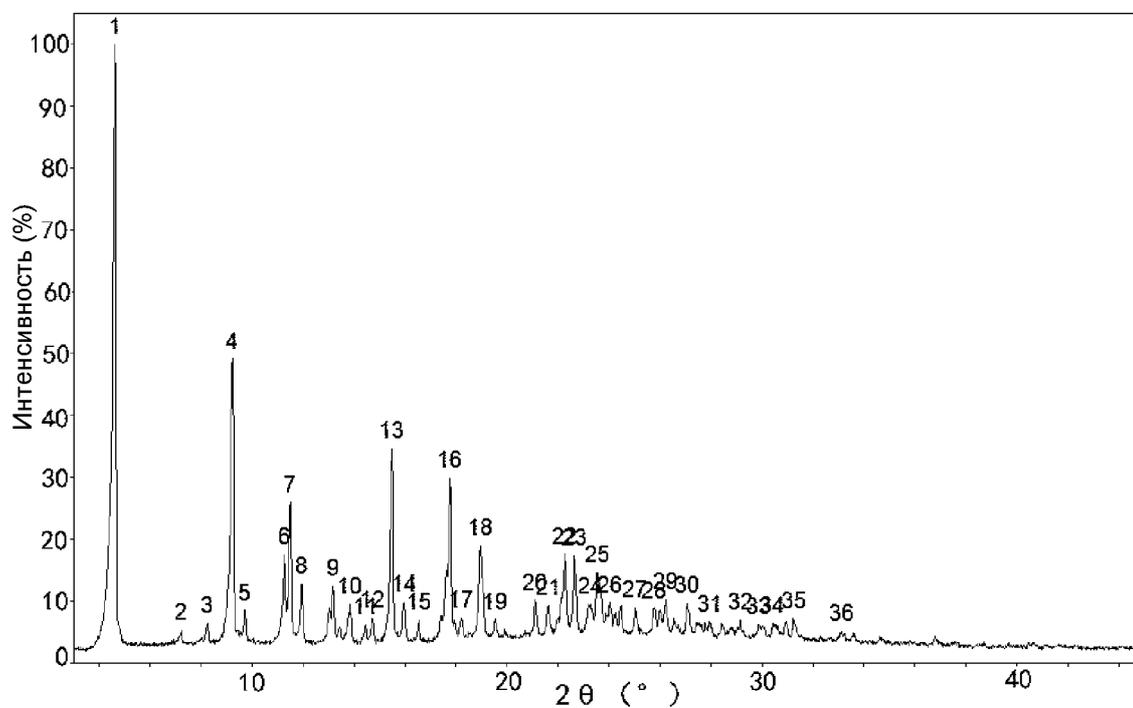
Фигура 1



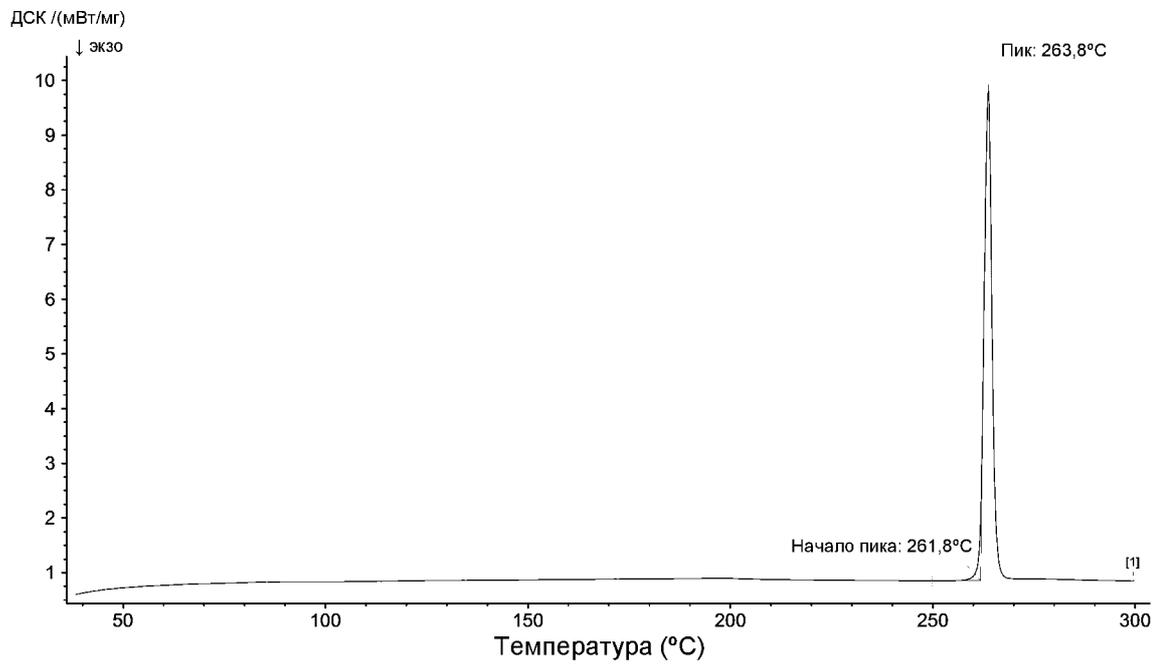
Фигура 2



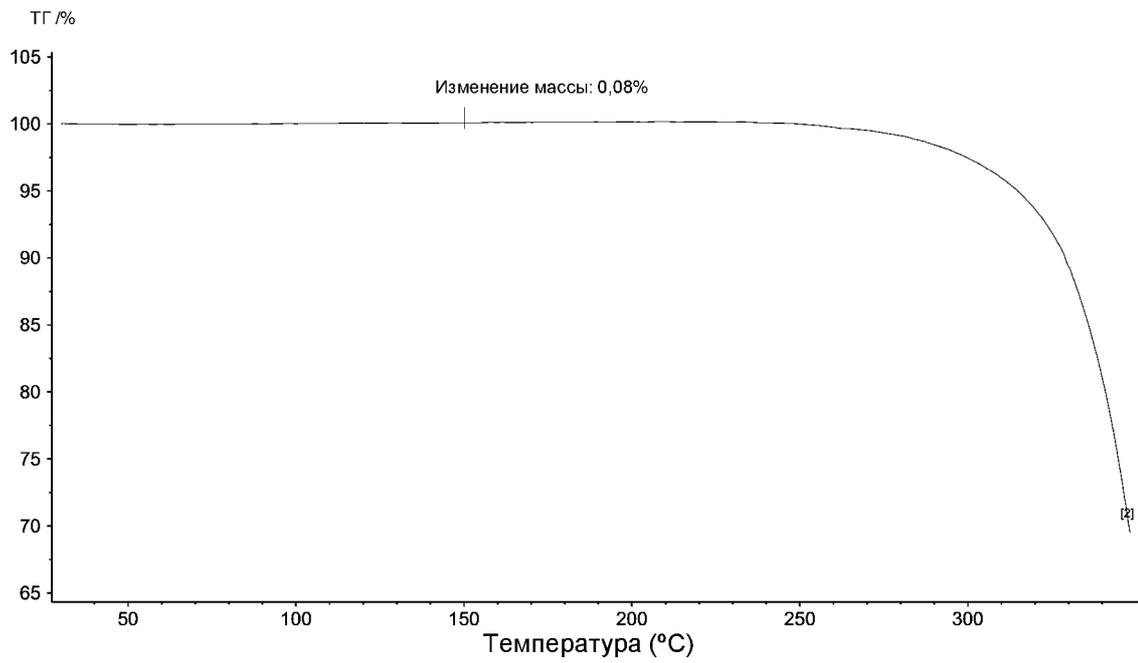
Фигура 3



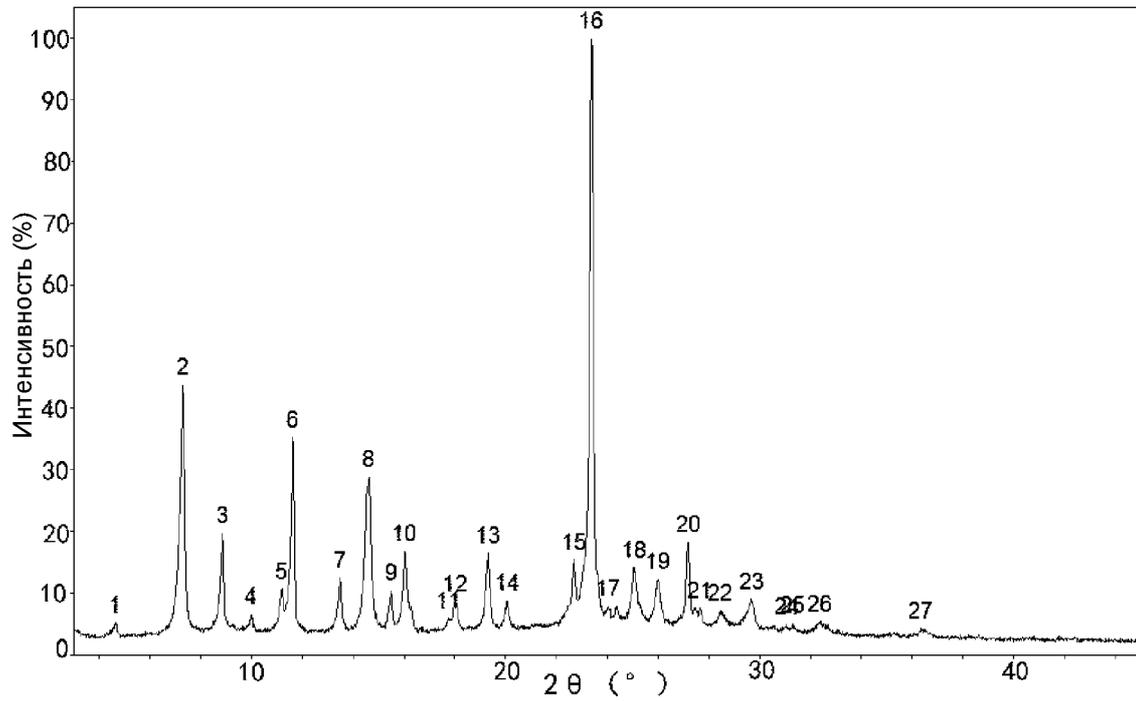
Фигура 4



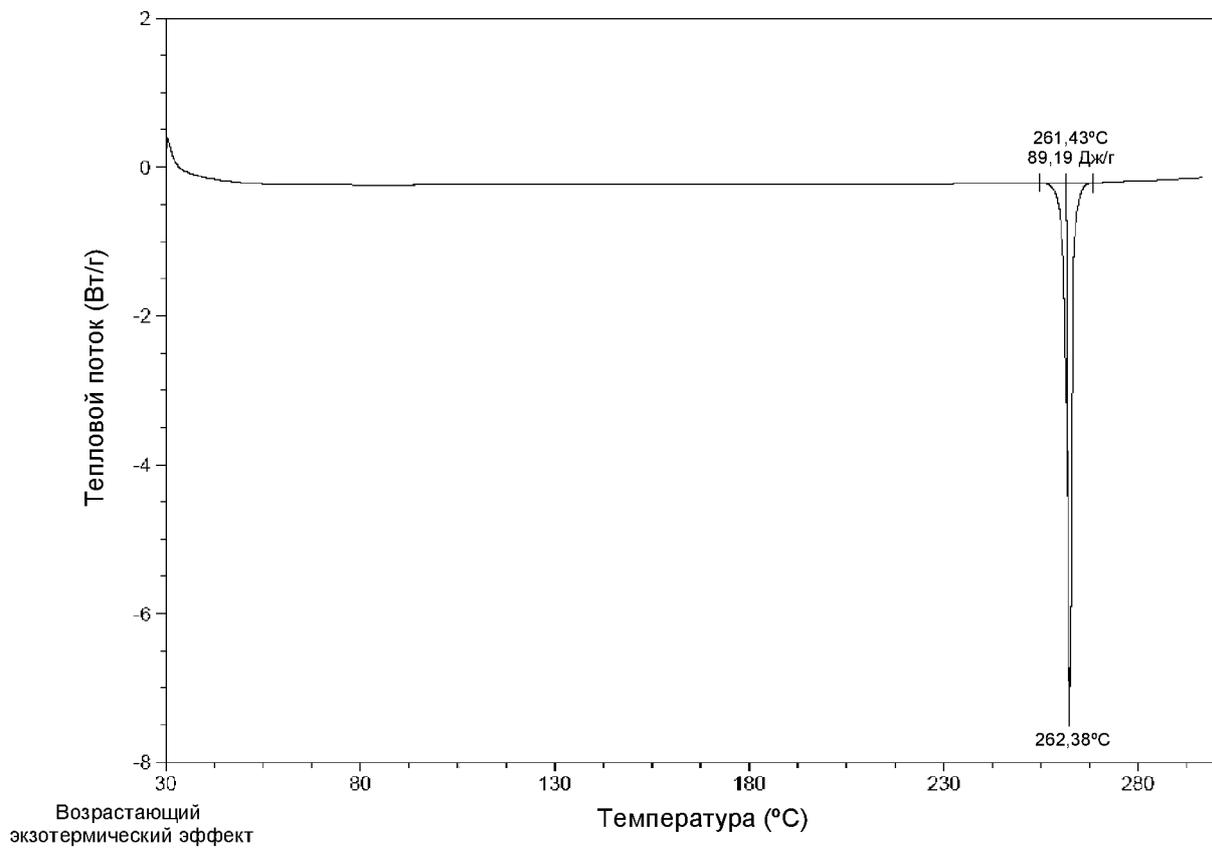
Фигура 5



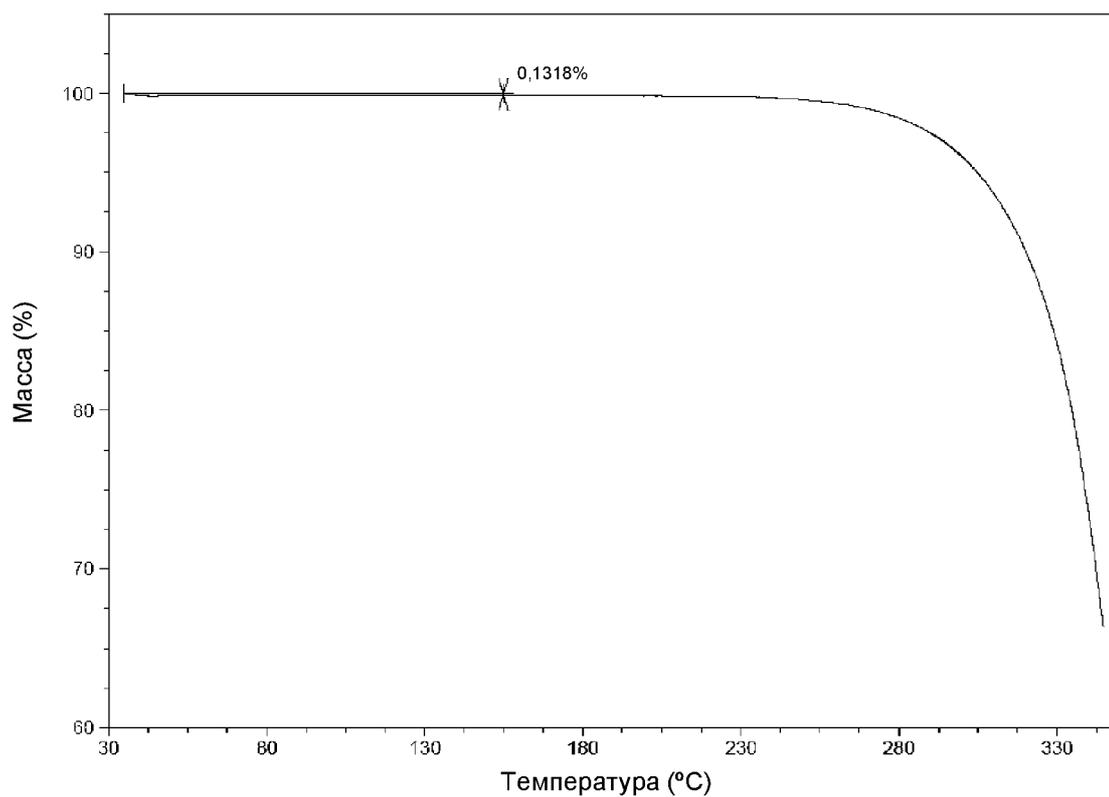
Фигура 6



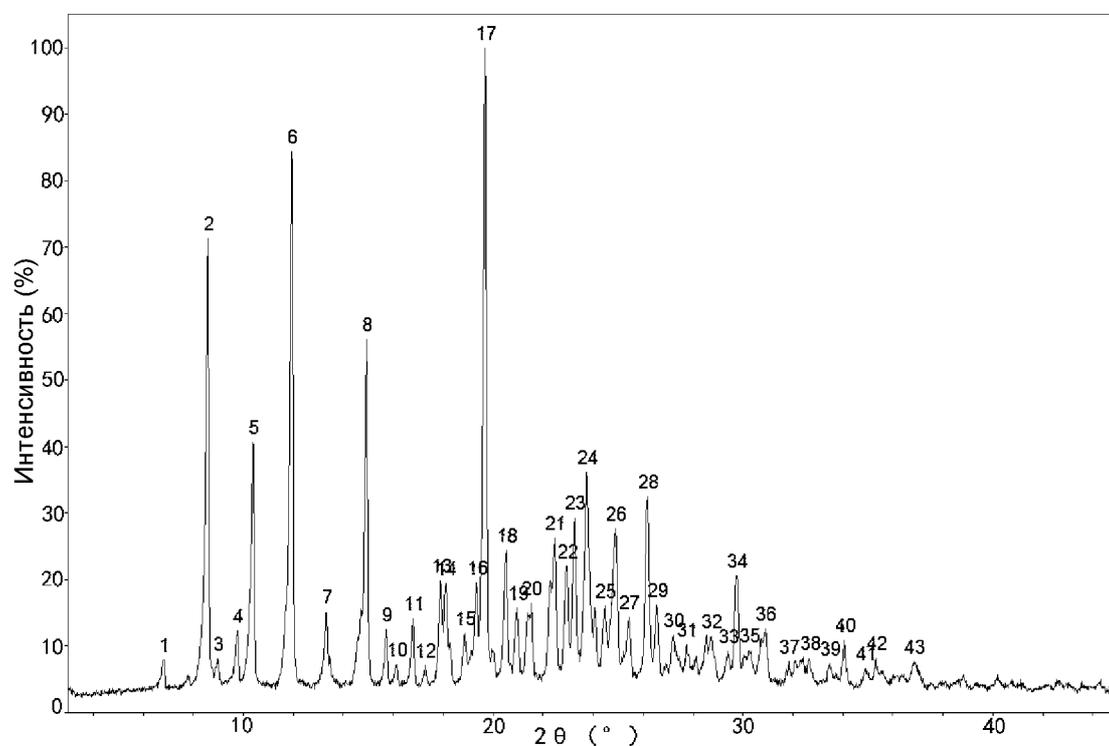
Фигура 7



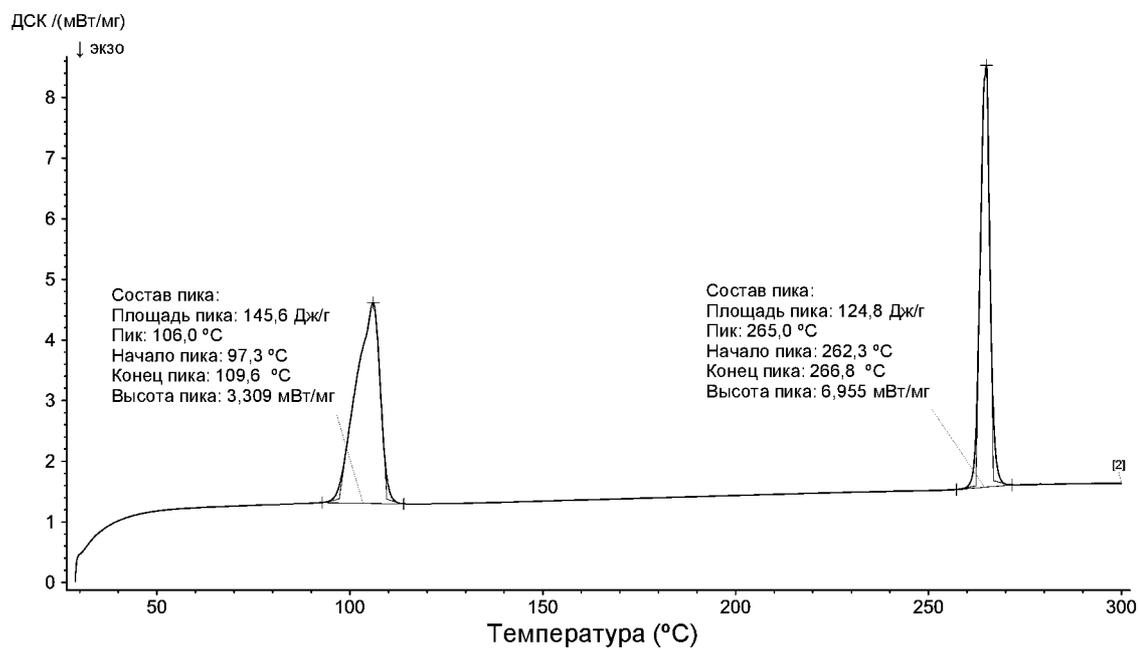
Фигура 8



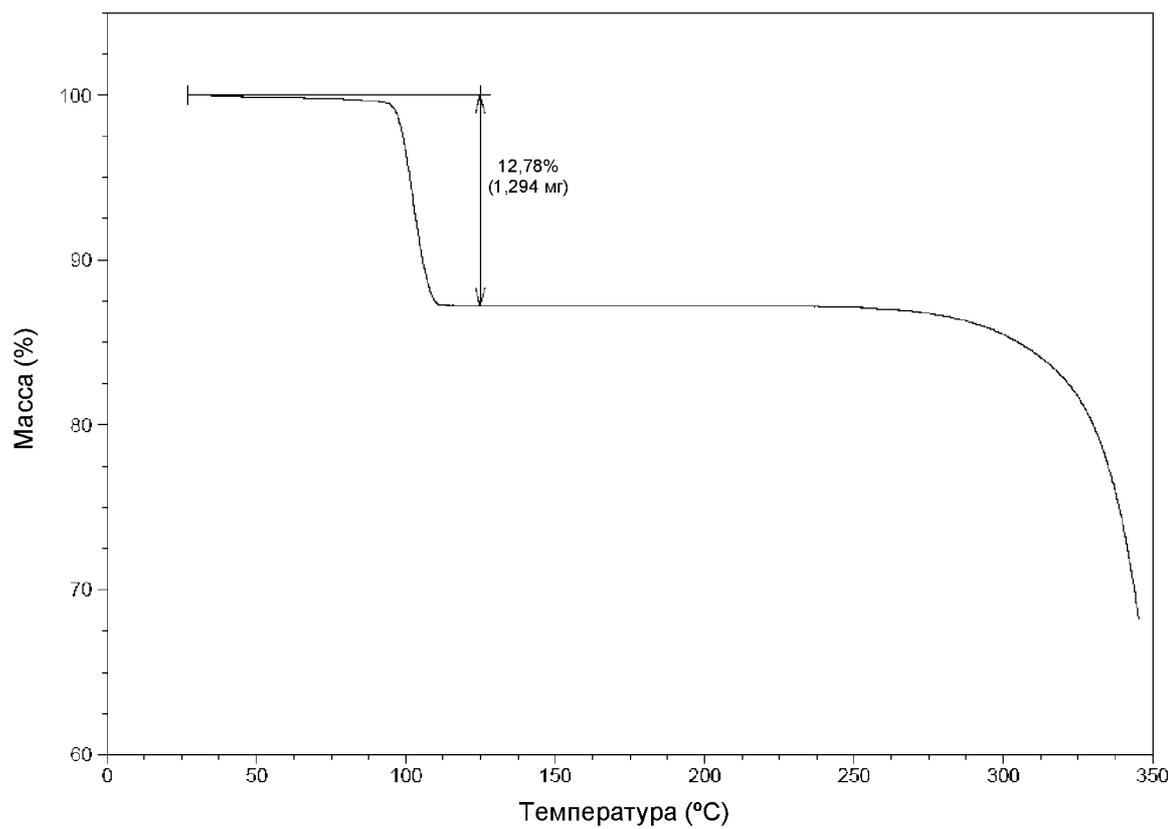
Фигура 9



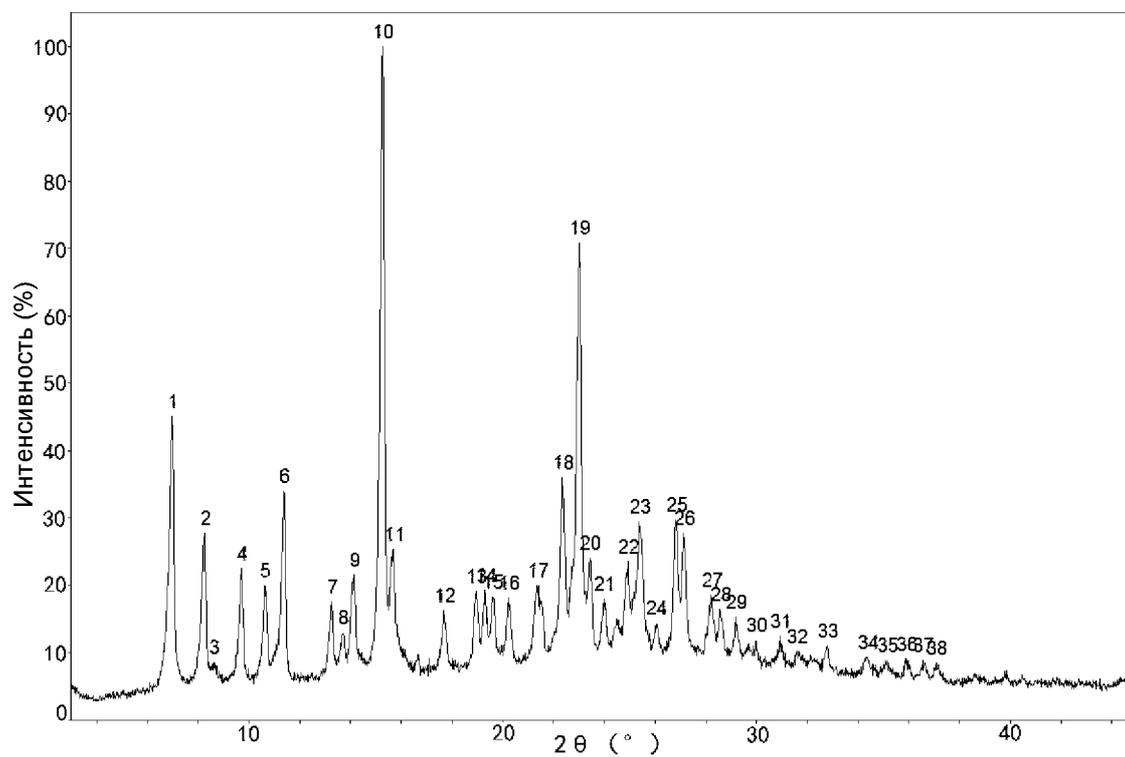
Фигура 10



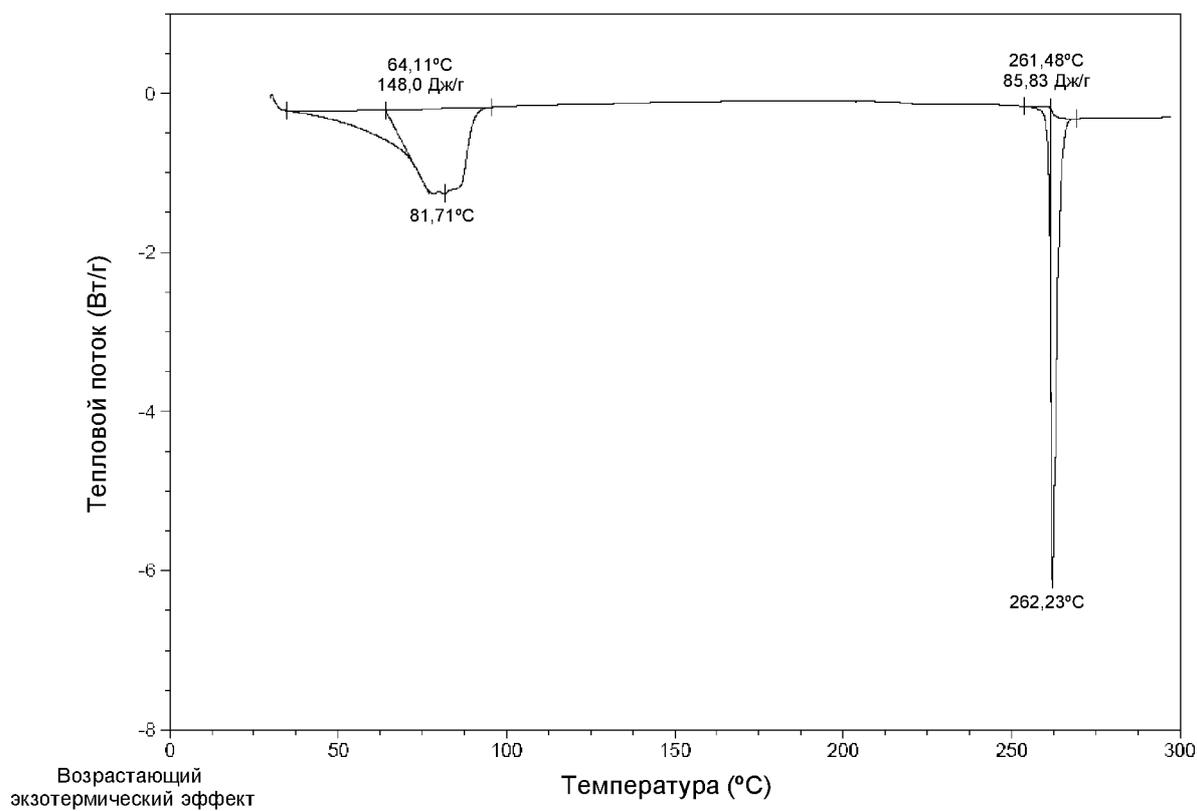
Фигура 11



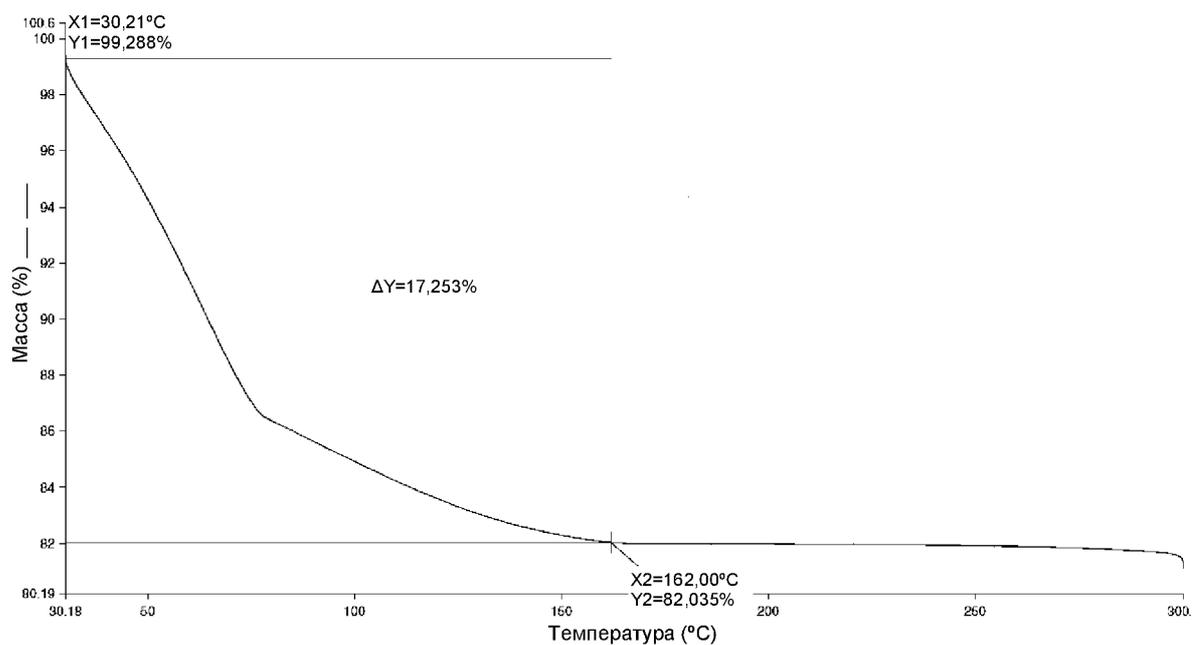
Фигура 12



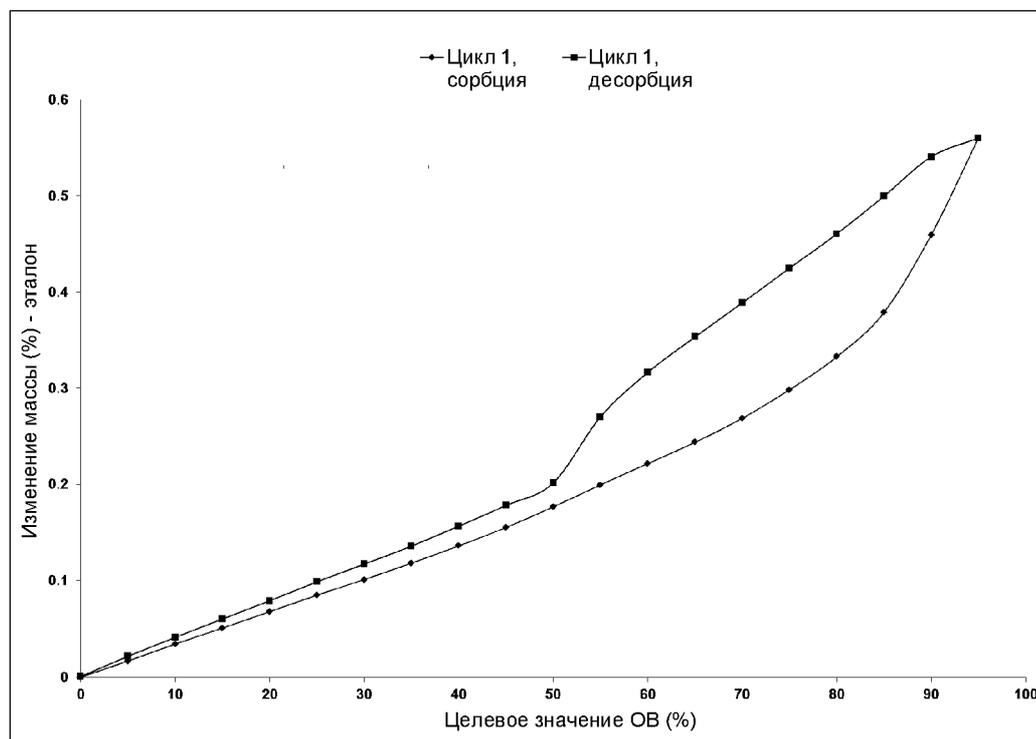
**Фигура 13**



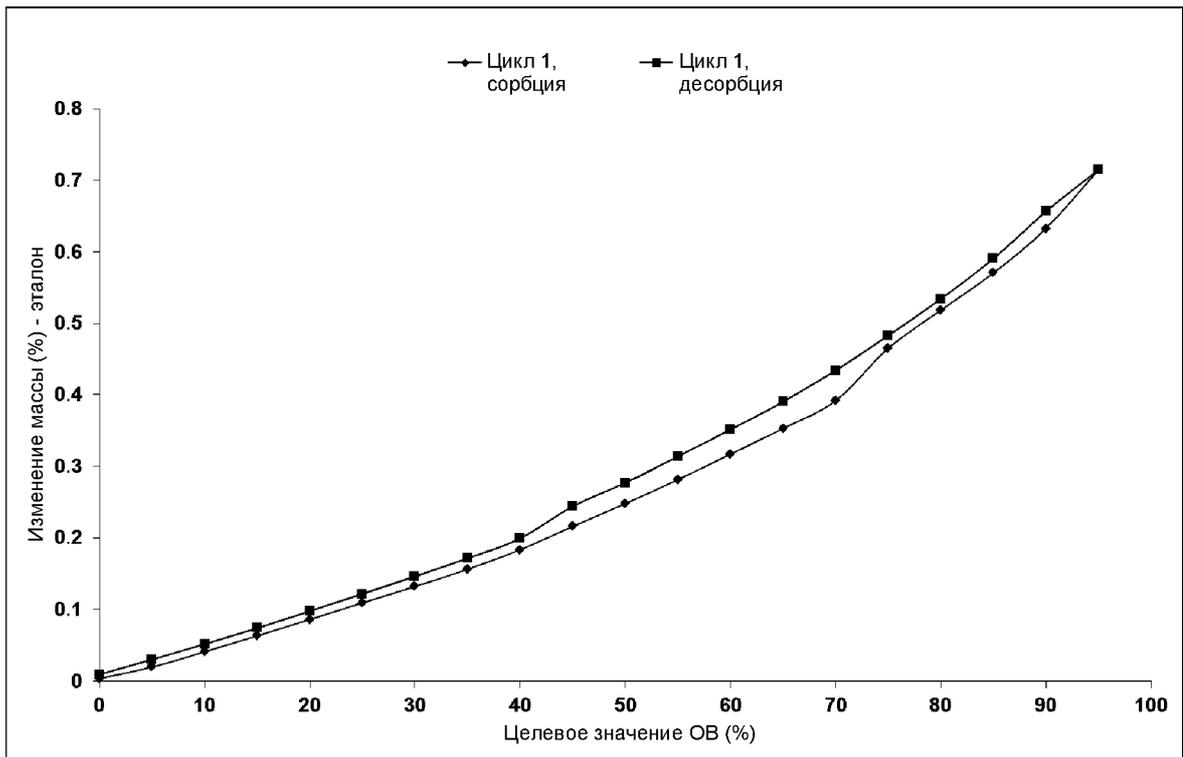
**Фигура 14**



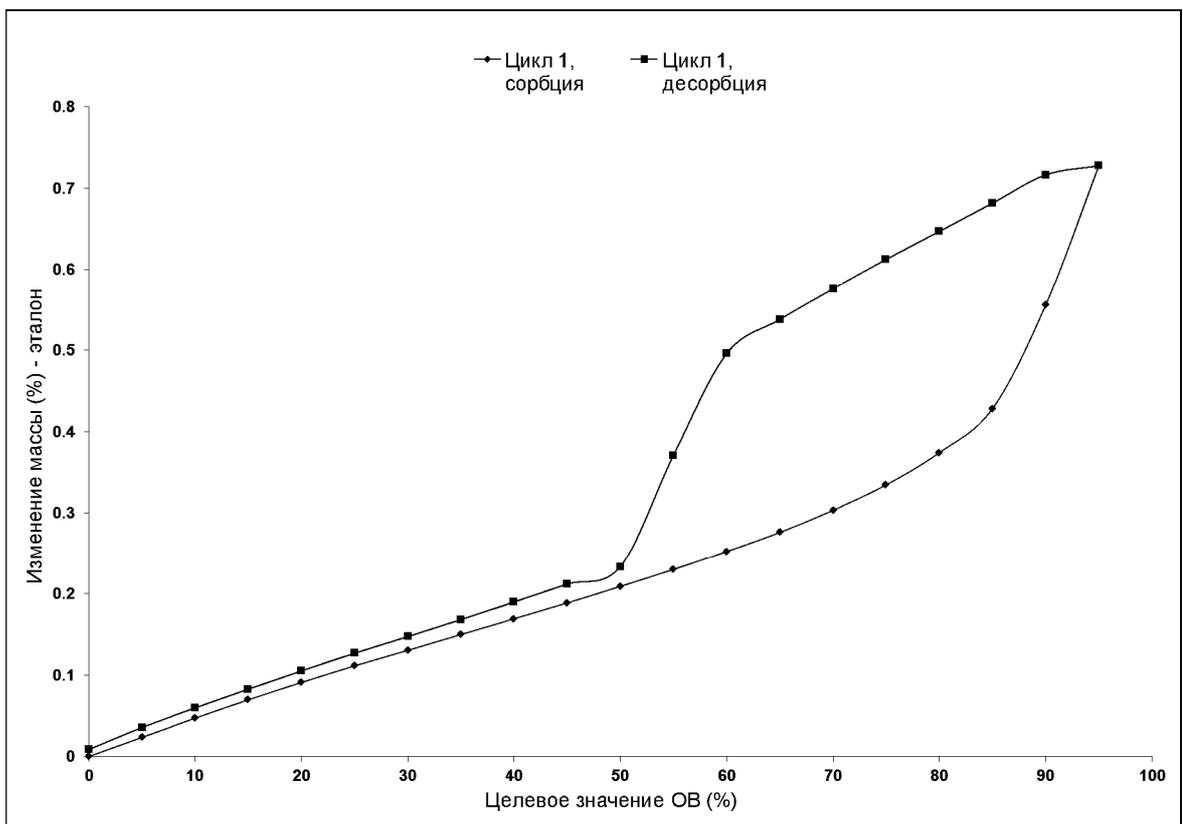
Фигура 15



Фигура 16



Фигура 17



Фигура 18