

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202191143 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.09.10

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.10.30

(54) НОВАЯ СОЛЬ ИНГИБИТОРА VCL-2, СООТВЕТСТВУЮЩАЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, КОТОРЫЕ ИХ СОДЕРЖАТ

(31) 18306430.2

(32) 2018.10.31

(33) EP

(86) PCT/EP2019/079621

(87) WO 2020/089281 2020.05.07

(71) Заявитель:

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR);  
ВЕРНАЛИС (P&D) ЛИМИТЕД (GB)

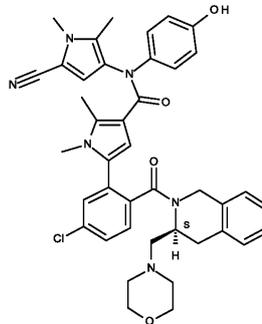
(72) Изобретатель:

Линч Майкл, Вийяр Фредерик, Муше  
Патрик, Толелль Паскаль, Массон  
Людовик (FR)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Новая соль и соответствующие кристаллические формы соединения А



где соль представляет собой гидросульфатную соль, которая характеризуется своей диаграммой рентгеновской порошковой дифракции, способ её получения и фармацевтические композиции, которые её содержат.

A1

202191143

202191143

A1

5 НОВАЯ СОЛЬ ИНГИБИТОРА VCL-2, СООТВЕТСТВУЮЩАЯ  
КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, КОТОРЫЕ ИХ СОДЕРЖАТ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

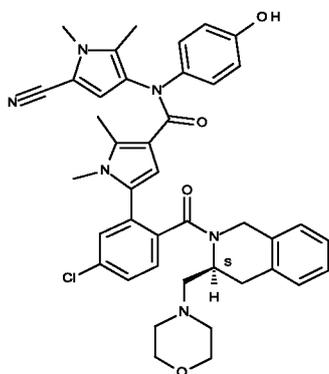
10 Данное изобретение относится к новой соли 5-(5-хлор-2-{{(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид, который указывается в данном документе как 'соединение А', или ее полиморфам или сольватам, к способам ее получения, а также к фармацевтическим композициям, которые ее содержат. В частности, изобретение относится к гидросульфатной соли соединения А, которое

15 указывается в данном документе как 'соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>', и ее кристаллической форме I. Настоящее изобретение также раскрывает способ получения указанной кристаллической формы и фармацевтические композиции, которые содержат указанную кристаллическую форму. Также изобретение относится к применению таких композиций для лечения злокачественного

20 новообразования, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний. Напоследок, раскрывается безводная кристаллическая форма соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Химическая структура соединения А представляет собой:



25

Его получение, его применение в качестве ингибитора Vcl-2 для лечения злокачественного новообразования и фармацевтические составы, которые его

содержат, описаны в WO 2015/011400 (Пример 386), содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Получение соединения А в форме хлористоводородной соли ('соединение А.HCl') в особенности описано в этом документе. Его получают в виде лиофилизата.

5 Хотя соединение А является очень многообещающим лекарственным средством, его сложно ввести в состав. В частности, оно слабо растворимо в воде (<0,01 мг/мл для свободного основания). Поскольку химическое вещество может проявлять различные физические свойства, будучи в той или иной форме соли или ее кристаллической форме, этот полиморфизм молекулы лекарственного средства может влиять на срок хранения, растворимость, свойства состава, технологические свойства и действие лекарственного средства. Кроме того, разные полиморфы могут иметь разные скорости усвоения организмом, что приводит к более низкой или более высокой биологической активности, чем желательно. В крайних случаях нежелательный полиморф может даже проявлять токсичность. Таким образом, понимание и контроль полиморфизма дает явное преимущество в выводе на рынок новых лекарственных средств, которые могут быть более активными, более стабильными или более дешевыми в производстве. Однако, несмотря на то, что полиморфизм был предметом интенсивных исследований, понимание и контроль этого явления представляет собой серьезную научную проблему. Трудно предугадать, будет ли данная молекула кристаллизоваться в одной или нескольких кристаллических формах, и найти условия, приводящие к такой кристаллизации.

20 С промышленной точки зрения крайне важно иметь возможность синтезировать соединение с очень хорошей чистотой, в частности, в хорошо воспроизводимой форме, которое обладает ценными характеристиками растворения, фильтрации, сушки, простотой приготовления и стабильностью, позволяющей длительное хранение без особых требований в отношении температуры, света, влажности или уровня кислорода.

30 Настоящее изобретение также описывает способ получения соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в четко определенной, идеально воспроизводимой кристаллической форме (форма I), имеющей очень хорошую стабильность, которая совместима с промышленными ограничениями получения, особенно фильтрации, и хранения фармацевтических композиций.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На Фигуре 1 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма (XPRD) кристаллической формы I соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

5 На Фигуре 2 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма (XPRD) безводной кристаллической формы соединения А, гидросульфатная соль.

На Фигуре 3 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма (XPRD) кристаллической формы I соединения А, хлористоводородная соль

На Фигуре 4 показаны DSC и TGA профили кристаллической формы I соединения А, гидросульфатная соль

10 На Фигуре 5 показаны DSC и TGA профили кристаллической формы I соединения А, хлористоводородная соль

На Фигуре 6 показан <sup>13</sup>C ЯМР спектр кристаллической формы I в твердом состоянии соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 Используемый в данном документе термин «содержащий» означает «включающий» и не предназначен для исключения присутствия какого-либо дополнительного компонента, если контекст не предполагает иное, например, когда сумма компонентов вместе составляет 100%.

20 Термин «спирты» означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, пентанол, 2-пентанол, 3-пентанол, изопентанол, гексанол.

«Злокачественное новообразование» означает класс заболевания, при котором группа клеток демонстрирует неконтролируемый рост. Типы злокачественного новообразования включают гематологические  
25 злокачественные новообразования (лимфома и лейкемия) и солидные опухоли, включая карциному, саркому или бластому. «Злокачественное новообразование» включает рак мочевого пузыря, мозга, молочной железы и матки, хронические лимфоидные лейкемии, колоректальный рак, рак пищевода и печени, лимфобластные лейкемии, острый миелоидный лейкоз, лимфомы, например,  
30 неходжкинская В-клеточная лимфома и диффузная В-крупноклеточная лимфома, меланомы, злокачественные болезни крови, например миелодиспластический синдром, миеломы, например, множественная миелома, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и мелкоклеточный рак легких.

Термины «свободная молекула» и «свободное основание» используют в данном документе взаимозаменяемы и относятся к соединению А, если оно не в форме соли.

Варианты осуществления изобретения

5 Ниже описан ряд вариантов осуществления изобретения.

**Е1.** Гидросульфатная соль 5-(5-хлор-2-{[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

10 **Е2.** Кристаллическая форма I гидросульфатной соли 5-(5-хлор-2-{[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) в соответствии с Е1, где  
15 кристаллическая форма имеет диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, показывающую следующие дифракционные линии (брегговский угол 2-тета, выраженный в градусах ±0.2°): 5.55 ; 6.62 и 7.39.

**Е3.** Кристаллическая форма I гидросульфатной соли 5-(5-хлор-2-{[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) в соответствии с Е1, где  
20 кристаллическая форма имеет диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, показывающую по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или  
25 все из следующих дифракционных линий (брегговский угол 2-тета, выраженный в градусах ±0.2°): 5.55; 5.62; 6.62; 7.39; 10.17; 11.49; 11.83; 16.01; 16.54; 17.04; 18.98; 19.18; 21.90; 22.28; 24.89.

**Е4.** Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А в  
30 соответствии с Е3, которая отличается тем, что она имеет диаграмму рентгеновской порошковой дифракции со следующими дифракционными линиями (брегговский угол 2-тета, выраженный в градусах ±0.2°): 5.55; 5.62; 6.62; 7.39; 10.17; 11.49; 11.83; 16.01; 16.54; 17.04; 18.98; 19.18; 21.90; 22.28; 24.89.

**E5.** Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с E4, которая отличается тем, что она имеет следующую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, измеренную с использованием дифрактометра PANalytical X'Pert Pro MPD с детектором X'Celerator и выраженную в рамках положения линии (брегговский угол 2-тета, выраженный в градусах  $\pm 0.2^\circ$ ) и межплоскостных расстояний d (выраженных в Å):

Номер линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	5.55	15.93
2	5.62	15.73
3	6.62	13.36
4	7.39	11.95
5	10.17	8.70
6	11.49	7.70
7	11.83	7.48
8	16.01	5.53
9	16.54	5.36
10	17.04	5.20
11	18.98	4.67
12	19.18	4.63
13	21.90	4.06
14	22.28	3.99
15	24.89	3.58

**E6.** Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с любым из E1 - E5, которая отличается тем, что она имеет в твердом состоянии  $^{13}\text{C}$  CP/MAS ЯМР спектр со следующими пиками (выраженными в м.д.  $\pm 0.2$  м.д.): 173.31 м.д., 155.32 м.д., 140.46 м.д., 139.19 м.д., 137.42 м.д., 134.68 м.д., 131.65 м.д., 131.14 м.д., 129.37 м.д., 126.32 м.д., 118.77 м.д., 117.36 м.д., 116.54 м.д., 113.61 м.д., 112.69 м.д., 110.74 м.д., 102.33 м.д., 101.45 м.д., 63.06 м.д., 57.19 м.д., 54.87 м.д., 52.06 м.д., 44.71 м.д., 43.94 м.д., 34.42 м.д., 32.89 м.д., 31.28 м.д., 30.66 м.д., 14.40 м.д., 13.34 м.д., 12.49 м.д. и 10.50 м.д..

**E7.** Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента гидросульфатную соль соединения А в соответствии с E1 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

5

**E8.** Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую форму I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с любым из E2 - E6 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

10

**E9.** Фармацевтическая композиция в соответствии с E7 или E8 для применения для лечения злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

15

**E10.** Фармацевтическая композиция в соответствии с E9, где злокачественное новообразование выбрано из следующих: рак мочевого пузыря, мозга, молочной железы и матки, хронические лимфоидные лейкемии, колоректальный рак, рак пищевода и печени, лимфобластные лейкемии, острый миелоидный лейкоз, лимфомы, например, неходжкинская В-клеточная лимфома и диффузная В-крупноклеточная лимфома, меланомы, злокачественные болезни крови, например, миелодиспластический синдром, миеломы, например множественная миелома, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и мелкоклеточный рак легких.

20

**E11.** Гидросульфатная соль соединения А в соответствии с E1 для применения в качестве лекарственного средства.

25

**E12.** Гидросульфатная соль соединения А в соответствии с E1 для применения для лечения злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

30

**E13.** Гидросульфатная соль соединения А в соответствии с E12, где злокачественное новообразование выбрано из следующих: рак мочевого пузыря,

мозга, молочной железы и матки, хронические лимфоидные лейкемии, колоректальный рак, рак пищевода и печени, лимфобластные лейкемии, острый миелоидный лейкоз, лимфомы, например, неходжкинская В-клеточная лимфома и диффузная В-крупноклеточная лимфома, меланомы, злокачественные болезни  
5 крови, например, миелодиспластический синдром, миеломы, например множественная миелома, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и мелкоклеточный рак легких.

10 **E14.** Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с любым из E2 - E6 для применения в качестве лекарственного средства.

15 **E15.** Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с любым из E2 - E6 для применения для лечения злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

20 **E16.** Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с E15, где злокачественное новообразование выбрано из следующих: рак мочевого пузыря, мозга, молочной железы и матки, хронические лимфоидные лейкемии, колоректальный рак, рак пищевода и печени, лимфобластные лейкемии, острый миелоидный лейкоз, лимфомы, например неходжкинская В-клеточная лимфома и диффузная В-крупноклеточная лимфома, меланомы, злокачественные болезни крови, например миелодиспластический  
25 синдром, миеломы, например множественная миелома, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и мелкоклеточный рак легких.

30 **E17.** Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с любым из E2 - E6, где гидросульфатная соль соединения А кристаллизуется в полярной среде.

**E18.** Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с E17, где полярная среда состоит из одного или нескольких растворителей, выбранных из воды и спиртов.

5 **E19.** Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с E18, где спирт представляет собой этанол.

10 **E20.** Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с E18, где полярная среда представляет собой смесь этанол/вода.

15 **E21.** Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А в соответствии с любым из E17 - E20, в котором процесс кристаллизации осуществляют путем внесения в качестве затравки очень малого количества кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А.

20 **E22.** Безводная кристаллическая форма гидросульфатной соли 5-(5-хлор-2-[[*(3S)*-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(*1H*)-ил]карбонил}фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамида (соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) в соответствии с E1, где кристаллическая форма имеет диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, показывающую по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или все из следующих дифракционных линий (брэгговский угол 2-тета, выраженный в градусах ±0.2°): 5.19; 5.64; 6.74; 7.14; 8.04; 8.33; 9.17; 9.40; 10.68; 25 11.03; 11.35; 12.18; 12.59; 13.64; 14.78; 15.09.

30 **E23.** Безводная кристаллическая форма в соответствии с E22, которая отличается тем, что она имеет следующую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, измеренную с использованием дифрактометра PANalytical X'Pert Pro MPD с детектором X'Celerator и выраженную в рамках положения линии (брэгговский угол 2-тета, выраженный в градусах ±0.2°) и межплоскостных расстояний *d* (выраженных в Å):

Номер линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	5.19	17.03
2	5.64	15.66
3	6.74	13.12
4	7.14	12.39
5	8.04	10.99
6	8.33	10.61
7	9.17	9.64
8	9.40	9.41
9	10.68	8.29
10	11.03	8.02
11	11.35	7.79
12	12.18	7.26
13	12.59	7.03
14	13.64	6.49
15	14.78	5.99
16	15.09	5.87

Преимущество получения кристаллической формы I гидросульфатной соли А состоит в том, что она имеет хорошие характеристики стабильности. В частности, наблюдали только одну кристаллическую форму в диапазоне растворителей и температур, используемых для скрининга, показывающую ограниченный полиморфизм гидросульфатной соли в тестовых условиях. Кроме того, полученная таким образом кристаллическая форма I гидросульфатной соли А является достаточно стабильной, чтобы обеспечить ее хранение в течение длительного периода без особых условий в отношении температуры, света, влажности или уровней кислорода.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

**Пример 1: Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А**

25 г соединения А (свободное основание) помещали в 239.5 г этанола при температуре окружающей среды. Смесь затем нагревали при 65°C. Затем постепенно добавляли раствор серной кислоты в воде (4.27 г H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 59.87 г

воды). Смесь перемешивали в течение 1 ч перед тем, как охлаждали до 10°C. Когда кристаллизация завершалась, суспензию фильтровали, промывали смесью этанол/вода при 10°C, фильтровали и сушили при пониженном давлении. После сушки, получали кристаллическую форму I гидросульфатной соли соединения А с выходом приблизительно 70% и с чистотой более чем 99.8%. Твердое вещество характеризовали с помощью рентгеновского порошка как указано в Примере 3.

В процессе кристаллизации согласно изобретению, соединение А (свободное основание) получают любым способом, который может быть использован.

**Пример 2: Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А (внесение затравки)**

25 г соединения А (свободное основание) помещали в 239.5 г этанола при температуре окружающей среды. Смесь затем нагревали при 65°C. Затем постепенно добавляли раствор серной кислоты в воде (4.27 г of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 59.87 г воды). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь затем слегка охлаждали перед внесением в нее затравки кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А (2 масс.% исходного материала). Смесь перемешивали в течение 30 минут перед тем, как охлаждали до 10°C. Когда кристаллизация завершалась, суспензию фильтровали, промывали смесью этанол/вода при 10°C, фильтровали и сушили при пониженном давлении. После сушки, получали кристаллическую форму I гидросульфатной соли соединения А с выходом приблизительно 70% и с чистотой более чем 99.8%. Твердое вещество характеризовали с помощью рентгеновского порошка как указано в Примере 3.

В процессе кристаллизации согласно изобретению, Соединение А (свободное основание) получают любым способом, который может быть использован.

**Пример 3: Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А (диаграмма рентгеновской порошковой дифракции)**

Запись данных производилась в режиме передачи с использованием дифрактометра PANalytical X'Pert Pro MPD с детектором X'Celerator при следующих условиях:

- Напряжение 45 кВ, ток 40 мА,

- Установка: тета/тета,

- Анод: медь,

- К альфа-1 длина волны: 1.54060 Å,

- К альфа-2 длина волны: 1.54443 Å,

5 - К альфа-2/К альфа-1 соотношение: 0.5,

- Режим измерения: непрерывный от 3° до 55° (брэгговский угол 2-тета) с шагом в 0.017°,

- Время измерения в перерасчете на шаг: 35.5301 с.

10 Диаграмма рентгеновской порошковой дифракции формы I гидросульфатной соли соединения А, полученной в соответствии со способом Примера 1 или 2, выражена в рамках положения линии (брэгговский угол 2-тета, выраженный в градусах  $\pm 0.2^\circ$ ) и межплоскостных расстояний (выраженных в Å) (Фигура 1). Значимые линии собраны в следующей таблице:

Номер линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	5.55	15.93
2	5.62	15.73
3	6.62	13.36
4	7.39	11.95
5	10.17	8.70
6	11.49	7.70
7	11.83	7.48
8	16.01	5.53
9	16.54	5.36
10	17.04	5.20
11	18.98	4.67
12	19.18	4.63
13	21.90	4.06
14	22.28	3.99
15	24.89	3.58

**Пример 4: Исследования стабильности**

Для всех условий хранения и периодов хранения 20 мг кристаллической формы соли соединения А вводили в 30-мл флакон для анализа ВЭЖХ после хранения.

5 Содержание лекарственного вещества определяли методом ЖХ (% м/м).

Температура	Упаковка	Гидросульфатная соль, кристаллическая форма I
T <sub>0</sub>		>99.9
25°C / 60% ОВ	Двойной полиэтиленовый пакет, помещенный в пластиковый барабан	100.7 после 3 месяцев хранения
30°C / 65% ОВ	Двойной полиэтиленовый пакет, помещенный в пластиковый барабан	100.6 после 3 месяцев хранения
40°C / 75% ОВ	Двойной полиэтиленовый пакет, помещенный в пластиковый барабан	100.0 после 3 месяцев хранения
50°C / 75% ОВ	Открытый стеклянный флакон	101.0 после 6 недель хранения

Внешний вид порошка (белый) и химическая стабильность остаются неизменными при всех тестовых условиях: более 3 месяцев при 25°C/60% ОВ, 30°C/65% ОВ, 40°C/75% ОВ, и в течение 6 недель при 50°C/75% ОВ.

10 Кроме того, результаты рентгеновской дифракции показывают, что форма не меняется после анализа при T<sub>0</sub> и после 6 недель хранения в открытых стеклянных флаконах при 25°C/90% ОВ.

В заключение, лекарственное вещество можно считать физически и химически стабильным в течение тестовых периодов времени.

**Пример 5: Способ получения безводной кристаллической формы гидросульфатной соли соединения А (внесение затравки)**

5.83 кг соединения А (свободное основание) помещали в 55.85 кг этанола при температуре окружающей среды. Смесь затем нагревали при 65°C. Затем  
5 постепенно добавляли раствор серной кислоты в воде (1 кг H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 13,96 кг воды). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь затем слегка охлаждали перед внесением в нее затравки кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А (2 масс.% исходного материала). Смесь перемешивали в течение 30 минут перед тем, как охлаждали до 10°C. Когда кристаллизация завершалась,  
10 суспензию фильтровали, промывали смесью этанол/вода при 10°C, фильтровали и сушили при пониженном давлении. Затем высушенный продукт хранят в инертной атмосфере (азот). Получали безводную кристаллическую форму гидросульфатной соли соединения А с выходом приблизительно 78 ± 5% и с чистотой более чем 99.9%, и содержанием воды приблизительно 0.43%. Твердое  
15 вещество характеризовали с помощью рентгеновского порошка как указано в Примере 6.

В процессе кристаллизации согласно изобретению, соединение А (свободное основание) получают любым способом, который может быть использован.

20

**Пример 6: Безводная кристаллическая форма гидросульфатной соли соединения А (Диаграмма рентгеновской порошковой дифракции)**

Запись данных осуществляли в следующих условиях:

Приблизительно 30-50 мг анализируемого образца помещают между двумя  
25 полимерными пленками (Kapton®), закрепленными в диске держателя образца. Рентгеновская дифрактограмма исследуемого образца записывается от 3° 2-тета до по меньшей мере 40° 2-тета за 15 мин с помощью рентгеновского дифрактометра, работающего в режиме пропускания с излучением CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ) при 40 кВ и 30 мА с размером шага от 0,01 до 0,02° 2-тета. Эти  
30 настройки могут отличаться в зависимости от используемого дифрактометра.

Диаграмма рентгеновской порошковой дифракции безводной формы гидросульфатной соли соединения А, полученной в соответствии со способом Примера 5, выражена в рамках положения линии (брэгговский угол 2-тета,

выраженный в градусах  $\pm 0.2^\circ$ ) и межплоскостных расстояний (выраженных в Å) (Фигура 2). Значимые линии собраны в следующей таблице:

Номер линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	5.19	17.03
2	5.64	15.66
3	6.74	13.12
4	7.14	12.39
5	8.04	10.99
6	8.33	10.61
7	9.17	9.64
8	9.40	9.41
9	10.68	8.29
10	11.03	8.02
11	11.35	7.79
12	12.18	7.26
13	12.59	7.03
14	13.64	6.49
15	14.78	5.99
16	15.09	5.87

**Пример 7: Способ получения кристаллической формы I**

5 гидросульфатной соли соединения А (внесение затравки, размер партии порядка килограмма)

5.83 кг соединения А (свободное основание) помещали в 55.85 кг этанола при температуре окружающей среды. Смесь затем нагревали при 65°C. Затем постепенно добавляли раствор серной кислоты в воде (1 кг H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 13.96 кг воды). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь затем слегка охлаждали перед внесением в нее затравки кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А (2 масс.% исходного материала). Смесь перемешивали в течение 30 минут перед тем, как охлаждали до 10°C. Когда кристаллизация завершалась, суспензию фильтровали, промывали смесью этанол/вода при 10°C, фильтровали и сушили при пониженном давлении. После этого продукт регидратировали при 15 40°C в атмосфере с относительной влажностью 50% (ОВ). Полученный продукт хранили в инертной атмосфере (азот). Получали кристаллическую форму I гидросульфатной соли соединения А с выходом приблизительно 78 ± 5% и с

чистотой более чем 99.9% и содержанием воды приблизительно  $6.5 \pm 1\%$ .  
Твердое вещество характеризовали с помощью рентгеновского порошка как  
указано в Примере 3.

В процессе кристаллизации согласно изобретению, соединение А  
5 (свободное основание) получают любым способом, который может быть  
использован.

**Пример 8: Способ получения кристаллической формы I**  
хлористоводородной соли соединения А и диаграмма рентгеновской  
10 порошковой дифракции, которая ее характеризует

1510 мг аморфной хлористоводородной соли соединения А (Пример 386 из  
WO 2015/011400) превращали в ее кристаллический этанольный сольват путем  
супендирования в 15 мл этанола в течение 48 часов. Остаточное твердое  
вещество фильтровали, дважды промывали 1 мл этанола и затем супендировали  
15 в 10 мл воды в течение 5 мин. После сложной фильтрации остаточное твердое  
вещество сушили в течение ночи при  $30^{\circ}\text{C}/10$  мбар и анализировали с помощью  
рентгеновской дифракции ( $3\text{-}30^{\circ}$  2-тета/10 мин).

Способ приготовления HCl соли усложняется тем, что первоначально он  
приводит к этанольному сольвату, который после ресупендирования в воде  
20 заменяется на  $\text{H}_2\text{O}$  с получением гидратированной формы. Полученная  
гидратированная HCl соль образовывала мелкие иглы, которые было довольно  
трудно фильтровать.

Диаграмма рентгеновской порошковой дифракции формы I  
хлористоводородной соли соединения А, полученной в соответствии со  
25 способом, описанным выше, выражена в рамках положения линии (брегговский  
угол 2-тета, выраженный в градусах  $\pm 0.2^{\circ}$ ) и относительной интенсивности  
(выраженной в %) (Фигура 3). Значимые линии собраны в следующей таблице:

Номер линии	Угол 2-тета (градусы)	Относительная интенсивность (%)
1	5.53	100.00
2	7.37	65.92
3	9.96	92.98
4	11.26	31.90
5	11.62	30.11
6	12.29	67.53

Номер линии	Угол 2-тета (градусы)	Относительная интенсивность (%)
7	12.76	25.47
8	15.34	29.27
9	17.04	32.91
10	18.82	25.98
11	19.07	27.10
12	19.48	27.89
13	20.41	25.05
14	21.99	28.88
15	23.14	29.52
16	24.69	23.99
17	25.66	29.09
18	27.28	25.49

**Пример 9: DSC и TGA профили кристаллических форм I хлористоводородной и гидросульфатной солей соединения А**

*H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> соль*

5 Профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) образца гидросульфатной соли формы I массой приблизительно 4 мг был зарегистрирован при температуре от 0°C до 250°C при 10°C/мин в алюминиевых тиглях с отверстием малого диаметра в атмосфере положительного потока азота на дифференциальном сканирующем калориметре TA Instruments Q1000 (или  
10 Q2000) (Фигура 4).

Профиль термогравиметрического анализа (ТГА) образца гидросульфатной соли формы I массой приблизительно 10 мг был зарегистрирован при температуре от 25°C до 250°C при 10°C/мин в открытом алюминиевом тигле при положительном потоке азота на термогравиметрическом анализаторе TA  
15 Instruments Q5000 (Фигура 4).

*HCl соль*

Профиль ДСК образца хлористоводородной соли формы I массой приблизительно 4 мг был зарегистрирован при температуре от 0°C до 250°C при  
20 10 ° C/мин в алюминиевых тиглях с отверстием малого диаметра в атмосфере положительного потока азота на дифференциальном сканирующем калориметре TA Instruments Q1000 (или Q2000) (Фигура 5).

Профиль ТГА образца хлористоводородной соли формы I массой приблизительно 6 мг регистрировали при температуре от 25 °С до 250°С при 10°С/мин в открытом алюминиевом тигле при положительном потоке азота на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments Q5000 (Фигура 5).

5        Профиль ДСК  $H_2SO_4$  соли менее сложен по сравнению с профилем  $HCl$  соли. Потеря воды видна на профиле ТГА соли  $H_2SO_4$  при температуре между 25°С и 100°С. На профиле ДСК видна эндотерма плавления/разложения при температуре приблизительно 224°С. Температура плавления и энтальпия  $HCl$  соли ниже, чем у  $H_2SO_4$  соли. Это может указывать на то, что  $HCl$  имеет более  
10        низкую степень кристалличности в результате дегидратации по сравнению с  $H_2SO_4$  солью.

**Пример 10: Кристаллическая форма I соединения А,  $H_2SO_4$ (ЯМР Спектр твердого вещества)**

Кристаллическая форма I соединения А,  $H_2SO_4$  также была  
15        охарактеризована с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса в твердом состоянии (Фигура 6).  $^{13}C$  ЯМР -спектры в твердом состоянии соединения А,  $H_2SO_4$  регистрировали при температуре окружающей среды с использованием спектрометра Bruker SB Avance III HD 500 с зондом типа CP/MAS SB VTN 4 мм в следующих условиях:

- 20        - Частота: 125,76 МГц,  
          - Спектральная ширина: 37 кГц,  
          - Скорость вращения под магическим углом: 10 кГц,  
          - Импульсная программа: кросс-поляризация с расщеплением SPINAL64  
          - Задержка рециркуляции: 10 с,  
25        - Время захвата: 46 мс,  
          - Время контакта: 4 мс  
          - Количество сканирований: 4096.

Перед преобразованием Фурье применяли расширение линии на 5 Гц.

Полученный таким образом спектр сравнивали с образцом адамантана  
30        (высокочастотный пик адамантана был установлен на 38,5 м.д.).

Кристаллическую форму I соединения А,  $H_2SO_4$  можно определить по наличию набора пиков, химические сдвиги которых приведены в таблице ниже (выражено в м.д.  $\pm$  0.2 м.д.):

№	(м.д.)
1	173.31
2	155.32
3	140.46
4	139.19
5	137.42
6	134.68
7	131.65
8	131.14
9	129.37
10	126.32
11	118.77
12	117.36
13	116.54
14	113.61
15	112.69
16	110.74
17	102.33
18	101.45
19	63.06
20	57.19
21	54.87
22	52.06
23	44.71
24	43.94
25	34.42
26	32.89
27	31.28
28	30.66
29	14.40
30	13.34
31	12.49
32	10.50

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гидросульфатная соль 5-(5-хлор-2-{[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамида (соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

2. Кристаллическая форма I гидросульфатной соли 5-(5-хлор-2-{[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамида (соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) по п. 1, где кристаллическая форма имеет диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, показывающую следующие дифракционные линии (брэгговский угол 2-тета, выраженный в градусах  $\pm 0.2^\circ$ ): 5.55 ; 6.62 и 7.39.

3. Кристаллическая форма I гидросульфатной соли 5-(5-хлор-2-{[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамида (соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) по п. 1, где кристаллическая форма имеет диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, показывающую по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или все из следующих дифракционных линий (брэгговский угол 2-тета, выраженный в градусах  $\pm 0.2^\circ$ ): 5.55; 5.62; 6.62; 7.39; 10.17; 11.49; 11.83; 16.01; 16.54; 17.04; 18.98; 19.18; 21.90; 22.28; 24.89.

4. Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А по п. 3, которая отличается тем, что она имеет диаграмму рентгеновской порошковой дифракции со следующими дифракционными линиями (брэгговский угол 2-тета, выраженный в градусах  $\pm 0.2^\circ$ ): 5.55; 5.62; 6.62; 7.39; 10.17; 11.49; 11.83; 16.01; 16.54; 17.04; 18.98; 19.18; 21.90; 22.28; 24.89.

5. Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А по п. 4, которая отличается тем, что она имеет следующую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, измеренную с использованием дифрактометр

PANalytical X'Pert Pro MPD с детектором X'Celerator и выраженную в рамках положения линии (брэгговский угол 2-тета, выраженный в градусах  $\pm 0.2^\circ$ ) и межплоскостных расстояний  $d$  (выраженных в Å):

Номер линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	5.55	15.93
2	5.62	15.73
3	6.62	13.36
4	7.39	11.95
5	10.17	8.70
6	11.49	7.70
7	11.83	7.48
8	16.01	5.53
9	16.54	5.36
10	17.04	5.20
11	18.98	4.67
12	19.18	4.63
13	21.90	4.06
14	22.28	3.99
15	24.89	3.58

5            6.        Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А по  
любому из пп. 1 - 5, которая отличается тем, что она имеет в твердом состоянии  
 $^{13}\text{C}$  CP/MAS ЯМР спектр со следующими пиками (выраженными в м.д.  $\pm 0.2$   
м.д.): 173.31 м.д., 155.32 м.д., 140.46 м.д., 139.19 м.д., 137.42 м.д., 134.68 м.д.,  
131.65 м.д., 131.14 м.д., 129.37 м.д., 126.32 м.д., 118.77 м.д., 117.36 м.д., 116.54  
10 м.д., 113.61 м.д., 112.69 м.д., 110.74 м.д., 102.33 м.д., 101.45 м.д., 63.06 м.д.,  
57.19 м.д., 54.87 м.д., 52.06 м.д., 44.71 м.д., 43.94 м.д., 34.42 м.д., 32.89 м.д.,  
31.28 м.д., 30.66 м.д., 14.40 м.д., 13.34 м.д., 12.49 м.д. и 10.50 м.д..

15            7.        Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве  
активного ингредиента гидросульфатную соль соединения А по п. 1 в сочетании  
с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными  
веществами.

8. Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного ингредиента кристаллическую форму I гидросульфатной соли соединения А по любому из пп. 2 - 6 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

9. Фармацевтическая композиция по п. 7 или 8 для применения для лечения злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где злокачественное новообразование выбрано из следующих: рак мочевого пузыря, мозга, молочной железы и матки, хронические лимфоидные лейкемии, колоректальный рак, рак пищевода и печени, лимфобластные лейкемии, острый миелоидный лейкоз, лимфомы, например, неходжкинская В-клеточная лимфома и диффузная В-крупноклеточная лимфома, меланомы, злокачественные болезни крови, например, миелодиспластический синдром, миеломы, например, множественная миелома, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и мелкоклеточный рак легких.

11. Гидросульфатная соль соединения А по п. 1 для применения в качестве лекарственного средства.

12. Кристаллическая форма I гидросульфатной соли соединения А по любому из пп. 2 - 6 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А по любому из пп. 2 - 6, где гидросульфатная соль соединения А кристаллизуется в полярной среде.

14. Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А по п. 13, где полярная среда состоит из одного или нескольких растворителей, выбранных из воды и спиртов.

15. Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А по п. 14, где спирт представляет собой этанол.

5 16. Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А по п. 14, где полярная среда представляет собой смесь этанол/вода.

10 17. Способ получения кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А по любому из пп. 13 - 16, в котором процесс кристаллизации осуществляют путем внесения в качестве затравки очень малого количества кристаллической формы I гидросульфатной соли соединения А.

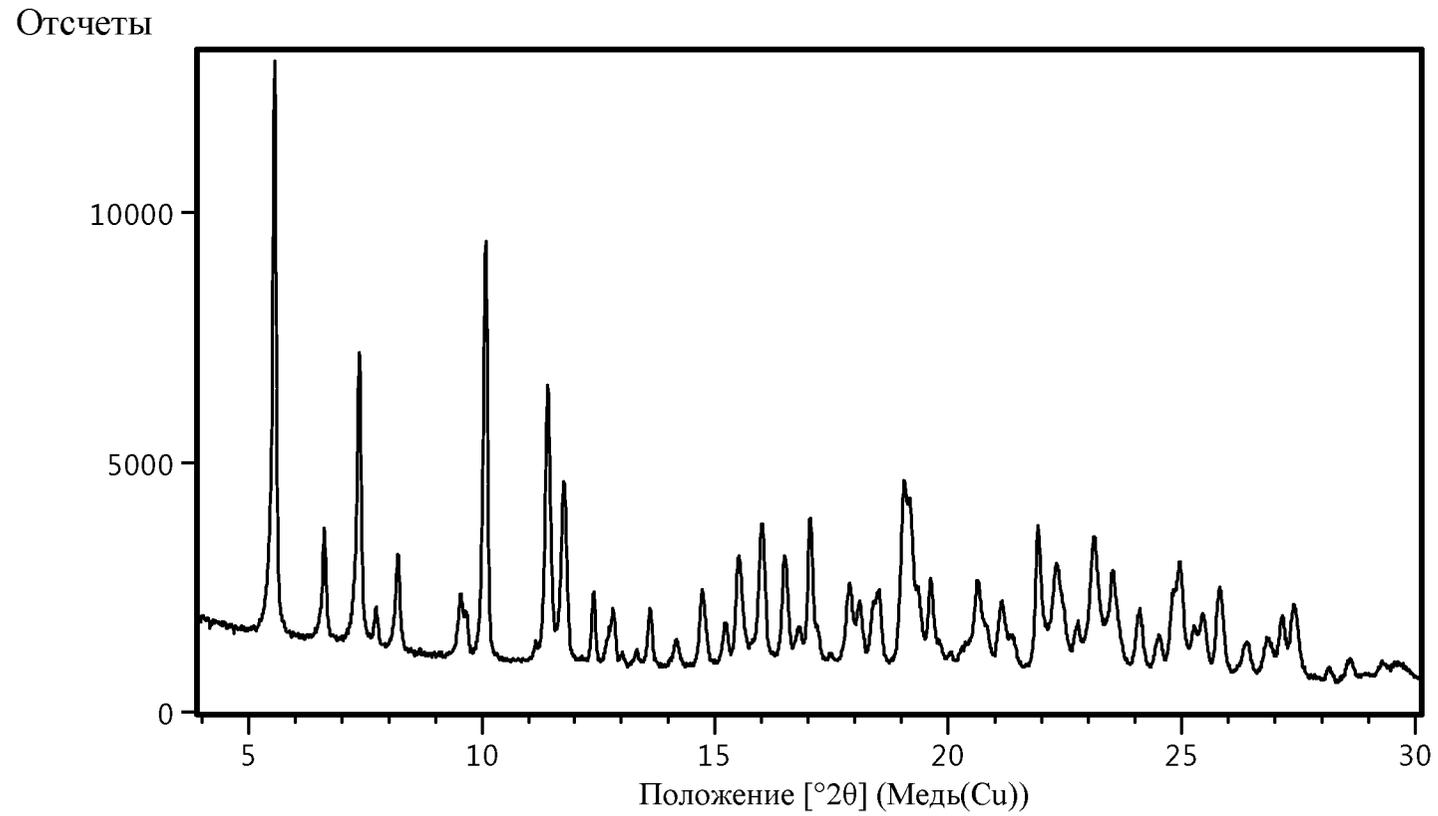
15 18. Безводная кристаллическая форма гидросульфатной соли 5-(5-хлор-2-[[*(3S)*-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(*1H*)-ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамида (соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) по п. 1, где кристаллическая форма имеет диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, показывающую по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или все из следующих дифракционных линий (брэгговский угол 2-тета, 20 выраженный в градусах  $\pm 0.2^\circ$ ): 5.19; 5.64; 6.74; 7.14; 8.04; 8.33; 9.17; 9.40; 10.68; 11.03; 11.35; 12.18; 12.59; 13.64; 14.78; 15.09.

25 19. Безводная кристаллическая форма гидросульфатной соли соединения А по п. 18, которая отличается тем, что она имеет следующую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, измеренную с использованием дифрактометра PANalytical X'Pert Pro MPD с детектором X'Celerator и выраженную в рамках положения линии (брэгговский угол 2-тета, выраженный в градусах  $\pm 0.2^\circ$ ) и межплоскостных расстояний *d* (выраженных в Å):

Номер линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	5.19	17.03
2	5.64	15.66
3	6.74	13.12
4	7.14	12.39

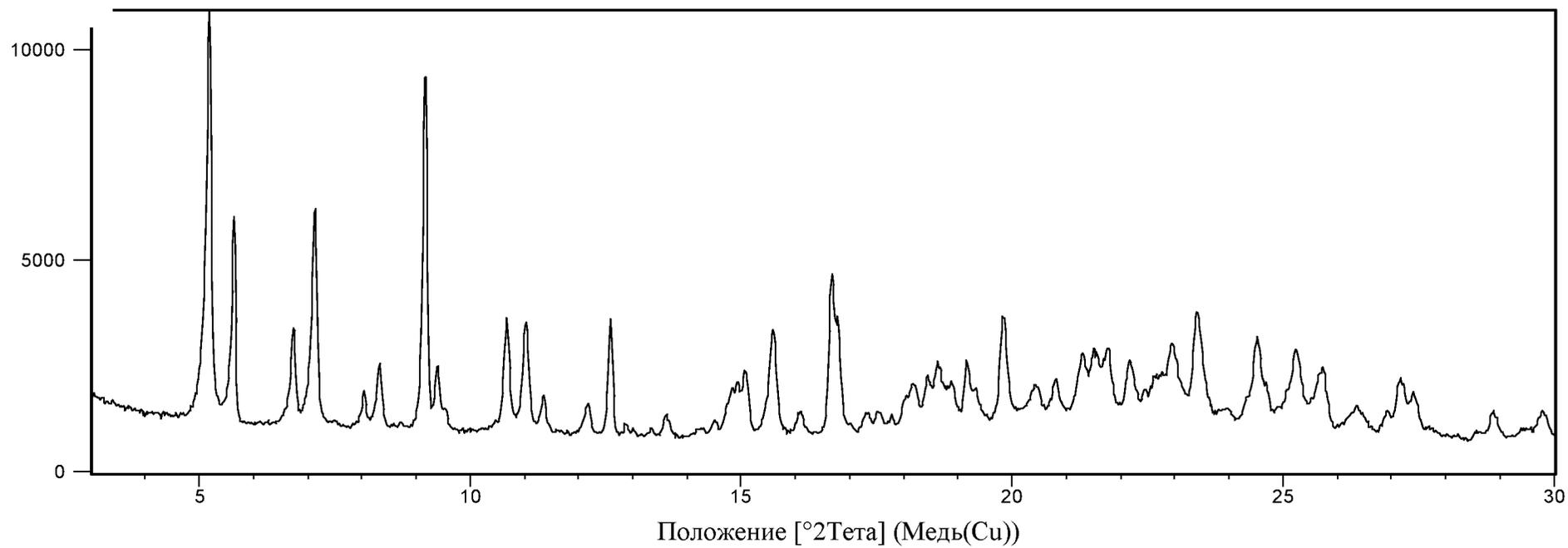
<b>Номер линии</b>	<b>Угол 2-тета (градусы)</b>	<b>Межплоскостное расстояние (Å)</b>
5	8.04	10.99
6	8.33	10.61
7	9.17	9.64
8	9.40	9.41
9	10.68	8.29
10	11.03	8.02
11	11.35	7.79
12	12.18	7.26
13	12.59	7.03
14	13.64	6.49
15	14.78	5.99
16	15.09	5.87

**Фигура 1:** Рентгеновская порошковая дифрактограмма (XPRD) кристаллической формы I соединения А, гидросульфатная соль

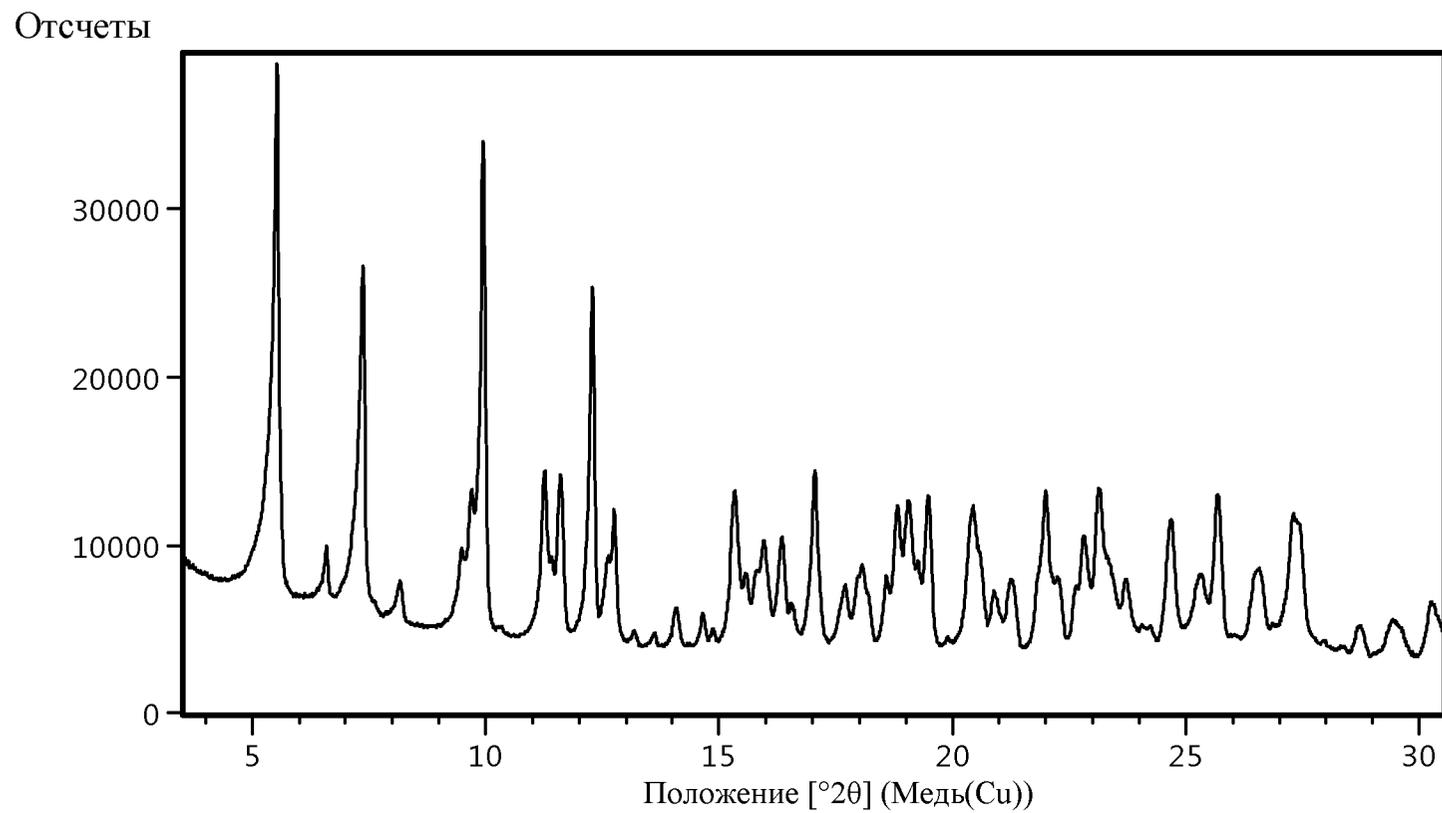


**Фигура 2:** Рентгеновская порошковая дифрактограмма (XPRD) безводной кристаллической формы соединения А, гидросульфатная соль

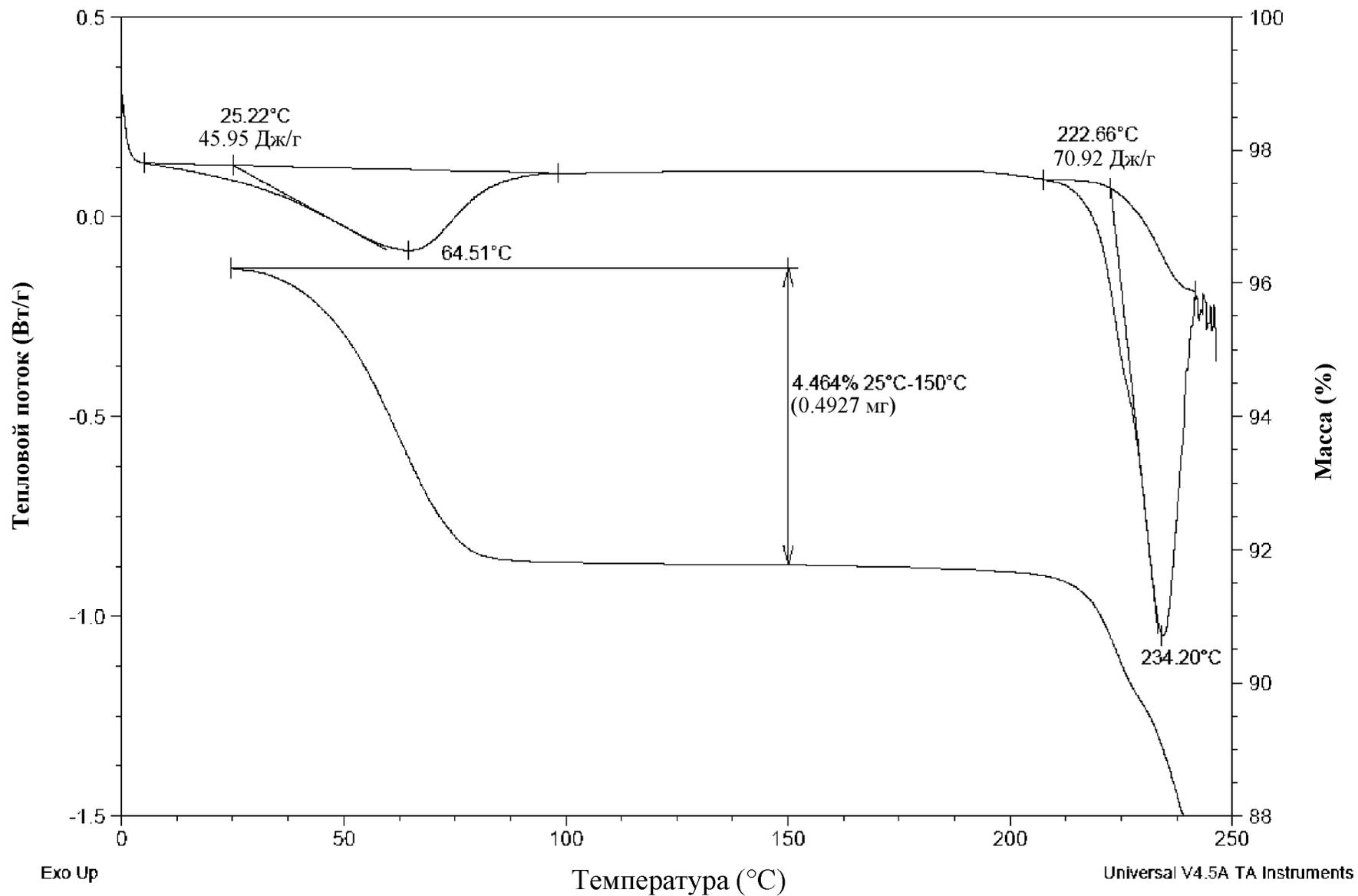
Отсчеты



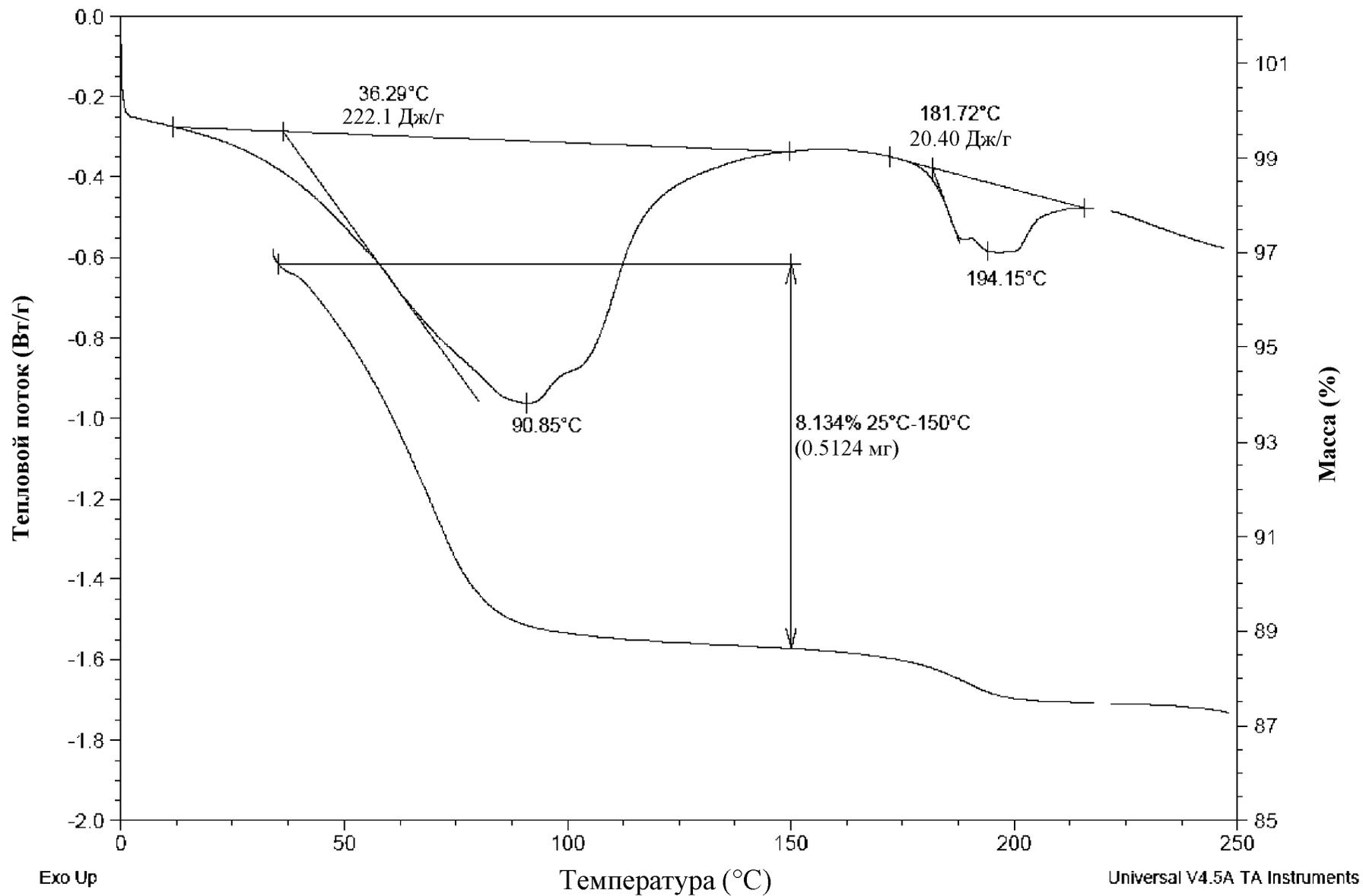
**Фигура 3:** Рентгеновская порошковая дифрактограмма (XPRD) кристаллической формы I соединения А, хлористоводородная соль



**Фигура 4: DSC и TGA профили кристаллической формы I соединения А, гидросульфатная соль**



**Фигура 5: DSC и TGA профили кристаллической формы I соединения А, хлористоводородная соль**



**Фигура 6:**  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр кристаллической формы I в твердом состоянии соединения А,  $\text{H}_2\text{SO}_4$

