

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041782**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.01

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

(21) Номер заявки
202190405

(22) Дата подачи заявки
2019.08.12

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФ 8-БРОМ-2-(1-МЕТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛАМИНО)-4-(4-ФЕНОКСИФЕНИЛАМИНО)ПИРИДО[4,3-d]ПИРИМИДИН-5(6Н)-ОН ГИДРОХЛОРИДА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **10-2018-0098681**

(56) KR-A-1020140144709
KR-A-1020120140643

(32) **2018.08.23**

(33) **KR**

(43) **2021.05.28**

(86) **PCT/KR2019/010210**

(87) **WO 2020/040467 2020.02.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОСКОТЕК ИНК. (KR)

MUDALIP, Abdul S. K. et al. Effects of Solvents on Polymorphism and Shape of Mefenamic Acid Crystals. In: Malaysia Technical Universities Conference on Engineering and Technology (MUCET 2017). MATEC Web of Conferences. [Published online] 23 February 2018, vol. 150, article number:02004, inner pages 1-6 See abstract.

KR-B1-100774271

KR-A-1020070083471

(72) Изобретатель:

**Ким Дзунг-Хо, Чой Дзанг-Сик, Ли Хее
Киу, Парк Сонг-Еун, Дзунг Донг-Сик,
Чой Юнг-Геун, Кох Дзонг-Сунг, Ким
Се-Вон, Ли Дзаекиоо (KR)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к кристаллическому полиморфу 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6Н)-он гидрохлорида, который может эффективно подавлять FLT3 и обладает превосходной стабильностью даже в условиях высокой температуры и влажной среды, и к способу его получения.

B1

041782

**041782
B1**

Область техники

Варианты осуществления относятся к кристаллическому полиморфу 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида и к способу его получения.

Предпосылки создания изобретения

FLT3 (FMS-подобная тирозинкиназа 3, также известная как Flk2) является одной из рецепторных тирозинкиназ класса III (RTK) и играет важную роль в пролиферации и дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток. Активная мутация или сверхэкспрессия FLT3 обнаруживается при остром миелоидном лейкозе (AML), остром лимфоцитарном лейкозе (ALL), мастоцитозе и гастроинтестинальных стромальных опухолях (GIST). Не говоря уже об активной мутации, стимуляция аутокринным или паракринным лигандом сверхэкспрессированной FLT3 - также может вносить вклад в злокачественный фенотип.

Лиганды для FLT3 экспрессируются стромальными клетками костного мозга и другими клетками и взаимодействуют с другими факторами роста для стимулирования пролиферации стволовых клеток, клеток-предшественников, дендритных клеток и природных клеток-киллеров. FLT3 связан с миелопролиферативными заболеваниями и гематологическими злокачественными новообразованиями. Кроме того, FLT3 экспрессируется в значительной части предшественников дендритных клеток и стимуляция FLT3 вызывает пролиферацию предшественников и дифференцировку в дендритные клетки (DC). Поскольку дендритные клетки являются основным инициатором опосредованных Т-клетками иммунных ответов, включая аутоиммунные ответы, ингибирование FLT3 является основным механизмом подавления воспаления и аутоиммунных ответов, опосредованных дендритными клетками.

Между тем, кристаллические соединения имеют уникальный кристаллический паттерн. Этот паттерн может представлять собой монокристаллическую форму или две или более полиморфных форм. Такие полиморфные соединения могут иметь различия в поглощении влаги, и их физические свойства, такие как растворимость и температура плавления, также различаются. Таким образом, хотя полиморфные соединения имеют одинаковую химическую структурную формулу, могут быть различия в стабильности и физиологической активности соединений, поскольку они имеют разные кристаллические формы. В частности, в случае фармацевтического применения кристаллические формы могут оказывать значительное влияние на удобство приготовления фармацевтических исходных материалов, растворимость, стабильность при хранении и биофармакологическую активность. Кроме того, в соответствии с руководящими принципами и правилами, опубликованными органами по лицензированию лекарственных средств в каждой стране, стабильность кристаллических форм лекарственных средств требуется для утверждения маркетинга лекарственных средств.

Соответственно, существует потребность в разработке и исследовании новой кристаллической формы, которая может эффективно подавлять FLT3, имеет превосходную стабильность даже в условиях высокой температуры и влажной среды и имеет улучшенную растворимость.

Подробное описание изобретения

Техническая задача

Варианты осуществления направлены на обеспечение кристаллического полиморфа 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида, который может эффективно подавлять FLT3 и обладает превосходной стабильностью даже в условиях высокой температуры и влажной среды, и способа его получения.

Решение задачи

Кристаллический полиморф (кристаллическая форма (VI)) 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления имеет пики при углах дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $5,7^\circ$, $8,3^\circ$, $8,9^\circ$, $15,4^\circ$, $16,3^\circ$, $17,7^\circ$, $18,7^\circ$, $21,1^\circ$, $22,0^\circ$, $24,3^\circ$, $25,3^\circ$, $26,3^\circ$, $28,3^\circ$ и $30,8^\circ$ в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии с использованием Cu-K α излучения.

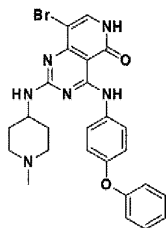
Кристаллический полиморф (кристаллическая форма (X)) 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления имеет пики при углах дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $7,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,2^\circ$, $18,9^\circ$, $19,1^\circ$, $21,5^\circ$, $26,1^\circ$ и $28,9^\circ$ в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии с использованием Cu-K α излучения.

Способ получения кристаллического полиморфа (кристаллическая форма (VI)) 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления включает суспендирование 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в этилацетатном растворителе.

Способ получения кристаллического полиморфа (кристаллическая форма (VI)) 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления включает растворение соединения, представленного следующей формулой 2, по меньшей мере в одном органическом растворителе, выбранном из группы, со-

стоящей из этанола, метанола, изопропилового спирта, тетрагидрофурана и этилацетата; и добавление к раствору хлористоводородной кислоты и изопропилового спирта.

[Формула 2]



Способ получения кристаллического полиморфа (кристаллическая форма (VI)) 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления включает растворение 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в диметилсульфоксидном растворителе; и добавление к раствору антирастворителя.

Способ получения кристаллического полиморфа (кристаллическая форма (X)) 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления включает растворение 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в этанольном растворителе.

Полезные эффекты изобретения

Кристаллический полиморф 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления может эффективно ингибировать FLT3, обладая превосходной стабильностью даже в условиях высокой температуры и влажной среды и улучшенной растворимостью.

Способ получения кристаллического полиморфа 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления имеет отличную воспроизводимость.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает результаты порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) кристаллической формы (VI).

Фиг. 2 показывает результаты термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы (VI).

Фиг. 3 показывает результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы (VI).

Фиг. 4 показывает результаты порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) кристаллической формы (X).

Фиг. 5 показывает результаты термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы (X).

Фиг. 6 показывает результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы (X).

Наилучший способ осуществления изобретения

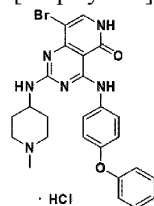
Далее изобретение будет подробно описано со ссылкой на варианты осуществления. Варианты осуществления не ограничиваются тем, что раскрыто ниже. Напротив, они могут быть изменены модифицированы в различных формах, при условии, что суть изобретения не изменяется.

В данном описании, когда часть указана как "включающая" элемент, следует понимать, что эта часть может также включать другие элементы, если не указано иное.

Все числа и выражения, обозначающие количества компонентов, условия реакции и т.п., используемые в настоящей заявке, следует понимать как модифицированные термином "около", если не указано иное.

8-Бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорид (соединение 1), представленный следующей формулой 1, обладает эффектом ингибирования активности протеинкиназы (см. корейскую выложенную патентную публикацию № 2014-0144709). Однако его растворимость низкая, и его стабильность во влажных условиях низкая, что затрудняет разработку препаратов для инъекций и перорального применения.

[Формула 1]



Кристаллический полиморф 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления имеет характеристические пики при углах дифракции ($2\pm 0,2^\circ$) $5,7^\circ$, $8,3^\circ$, $8,9^\circ$, $15,4^\circ$, $16,3^\circ$, $17,7^\circ$, $18,7^\circ$, $21,1^\circ$, $22,0^\circ$, $24,3^\circ$, $25,3^\circ$, $26,3^\circ$, $28,3^\circ$ и $30,8^\circ$ в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии с использованием Cu-K α излучения. Кристаллический полиморф 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида, имеющий характеристические пики при указанных выше углах дифракции, называют кристаллической формой (VI).

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическая форма (VI) может показывать пик в диапазоне от 150 до 300°C при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC). Например, это может быть 150-290°C, 170-300°C, 180-300°C, 200-300°C, 220-300°C, 240-300°C, 220-280°C, 240-280°C или 250-280°C, но не ограничено этим.

Кристаллический полиморф 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в соответствии с вариантом осуществления имеет характеристические пики при углах дифракции ($2\pm 0,2^\circ$) $7,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,2^\circ$, $18,9^\circ$, $19,1^\circ$, $21,5^\circ$, $26,1^\circ$ и $28,9^\circ$ в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии с использованием Cu-K α излучения. Кристаллический полиморф 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида, имеющий характеристические пики при указанных выше углах дифракции, называют кристаллической формой (X).

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическая форма (X) может показывать пик в диапазоне от 150 до 300°C при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC). Например, это может быть 170-300°C, 180-300°C, 180-280°C, 180-260°C, 180-240°C, 200-300°C, 200-280°C, 200-260°C, 200-240°C или 200-220°C, но этим не ограничено.

Способ получения кристаллической формы (VI) в соответствии с вариантом осуществления включает суспендирование 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в этилацетатном растворителе.

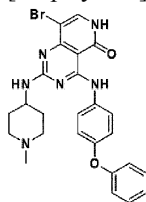
В соответствии с вариантом осуществления, способ получения кристаллической формы (VI) может дополнительно включать перемешивание суспензии в течение 15-25 ч при комнатной температуре (25°C). Например, это может быть перемешивание в течение 15-20 ч или 20-25 ч, но этим не ограничено.

В соответствии с вариантом осуществления способ получения кристаллической формы (VI) может дополнительно включать сушку суспензии при комнатной температуре (25°C). На стадии сушки можно удалить остаточный растворитель.

В соответствии с вариантом осуществления, способ получения кристаллической формы (VI) может дополнительно включать вакуумную сушку суспензии, из которой удален остаточный растворитель, в течение 15-25 ч в диапазоне температур 40-70°C. Например, это может быть сушка под вакуумом в диапазоне температур 40-60°C или 50-60°C, но этим не ограничено.

Способ получения кристаллической формы (VI) в соответствии с вариантом осуществления включает растворение соединения, представленного следующей формулой 2, по меньшей мере в одном органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из этанола, метанола, изопропилового спирта, тетрагидрофурана и этилацетата; и добавление к раствору хлористо-водородной кислоты и изопропилового спирта.

[Формула 2]



В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием этанола в качестве органического растворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, способ получения кристаллической формы (VI) может дополнительно включать перемешивание раствора в течение 3-7 ч в диапазоне температур 50-100°C. Например, это может быть перемешивание в диапазоне температур 70-100°C или 70-80°C, но этим не ограничено.

Далее, способ может дополнительно включать понижение температуры раствора до температуры в диапазоне 10-40°C и перемешивание его в течение 7-15 ч для осаждения твердого вещества. Например, это может быть понижение до температуры в диапазоне 10-30°C или 15-30°C, но этим не ограничено.

Далее, способ может дополнительно включать вакуумную сушку осажденного твердого вещества при 50-100°C в течение 15-25 ч. Например, это может быть сушка под вакуумом в диапазоне температур 70-100°C или 70-80°C, но этим не ограничено.

Способ получения кристаллической формы (VI) в соответствии с вариантом осуществления вклю-

чает растворение 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в диметилсульфоксидном растворителе; и добавление к раствору антирастворителя.

Антирастворитель предназначен для осаждения растворенного вещества, который может быть одним или несколькими, выбранными из группы, состоящей из метилизобутилкетона (МИБК), этилацетата, изопропилацетата, метилхлорида, толуола, тетрагидрофурана, изопропилового спирта, ацетонитрила, 2-метилтетрагидрофурана, ацетона, 1-бутанола и метилэтилкетона (МЕК).

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием ацетонитрила в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием изопропилацетата в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием 2-метилтетрагидрофурана в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием толуола в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием ацетона в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием метилэтилкетона (МЕК) в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием метилизобутилкетона (МИБК) в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием этилацетата в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя и ацетонитрила в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя и изопропилацетата в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя и 2-метилтетрагидрофурана в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя и толуола в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя и ацетона в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя и метилэтилкетона (МЕК) в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя и метилизобутилкетона (МИБК) в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, кристаллическую форму (VI) можно получить с использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя и этилацетата в качестве антирастворителя.

В соответствии с вариантом осуществления, способ получения кристаллической формы (VI) может дополнительно включать фильтрацию твердого вещества, осажденного антирастворителем, и затем его вакуумную сушку при 40-60°C в течение 15-25 ч. Например, это может быть сушка под вакуумом в диапазоне температур 40-60°C или 50-60°C, но не ограничивается этим.

Способ получения кристаллической формы (X) в соответствии с вариантом осуществления включает растворение 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в этанольном растворителе.

В соответствии с вариантом осуществления способ получения кристаллической формы (X) может дополнительно включать нагревание и кипячение раствора с обратным холодильником в диапазоне температур 50-100°C. Например, это может быть кипячение с обратным холодильником при нагревании в диапазоне температур 70-100°C или 70-80°C, но этим не ограничено.

Далее, способ может дополнительно включать понижение температуры раствора до температуры в диапазоне 20-40°C для осаждения твердого вещества; фильтрование осажденного твердого вещества и затем его вакуумную сушку в течение 30-40 ч в диапазоне температур 100-140°C. Например, температура раствора может быть понижена до температуры в диапазоне 20-35°C или 25-30°C, и твердое вещество

может быть высушено под вакуумом в диапазоне температур 100-130°C или 120-130°C, но этим не ограничено.

Варианты осуществления изобретения

Изложенное выше будет описано более подробно при помощи следующих примеров. Однако следующие примеры предназначены только для иллюстративных целей, и объем примеров не ограничивается этим.

Пример 1. Получение кристаллической формы (VI).

0,1 г 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида добавляли к 3 мл этилацетатного растворителя. Раствор перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 24 ч. Его сушили при комнатной температуре для удаления остаточного растворителя и твердое вещество затем сушили под вакуумом при 50°C в течение 24 ч с получением 850 мг кристаллической формы (VI).

Полученную таким образом кристаллическую форму (VI) подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу с использованием Cu-K α излучения, термогравиметрическому анализу и дифференциальной сканирующей калориметрии при следующих условиях. Результаты показаны на фиг. 1-3, соответственно. В дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы (VI) пик наблюдали при 269,21°C. В результате термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы (VI) было определено, что масса уменьшилась на 1,8184%.

* Условия измерения для рентгеновской порошковой дифракции

Рентгеновский порошковый дифрактометр Rigaku D/MAX 2200.

Источник рентгеновского излучения: Cu, K α , ($\lambda=1,54056$).

Напряжение трубки: 40 кВ, ток трубки: 40 мА.

Щель расходимости: 1°.

Щель Н.Л. расходимости: 10 мм.

Щель рассеивания: 1°.

Приемная щель: 0,15 мм.

Монохроматор: фиксированный монохроматор.

Область сканирования: 4-40 град.

Шаг сканирования: 10 град/мин.

* Условия измерения для термогравиметрического анализа

Система TA Q5000 IR TGA.

Нагрев от 30 до 300°C при 10°C/мин.

* Условия измерения для дифференциальной сканирующей калориметрии

TA Q2000 DSC.

Нагрев от 30 до 300°C при 10°C/мин.

Пример 2. Получение кристаллической формы (VI).

2,0 г 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-она добавляли к 60 мл этанольного растворителя. К раствору добавляли 5N хлористо-водородную кислоту и 0,75 мл изопропилового спирта. Смесь перемешивали при 70-80°C в течение 5 ч. Температуру понижали до 15-30°C и затем осуществляли перемешивание в течение 12 ч. Образовавшееся таким образом твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом при 70-80°C в течение 18 ч с получением 1,85 г кристаллической формы (VI).

Пример 3. Получение кристаллической формы (X).

764 г 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида добавляли к 23 литрам этанольного растворителя. После повышения температуры до 70-80°C смесь подвергали кипячению с обратным холодильником при нагревании в течение 5 ч. Температуру затем понижали до 25-30°C и образовавшееся таким образом твердое вещество фильтровали. Полученное таким образом твердое вещество сушили под вакуумом при 120°C с получением 625 г кристаллической формы (X).

Полученную таким образом кристаллическую форму (X) подвергали анализу методом рентгеновской порошковой дифракции с использованием Cu-K α излучения, термогравиметрическому анализу и дифференциальной сканирующей калориметрии при тех же условиях, как в примере 1. Результаты показаны на фиг. 4-6, соответственно. В дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы (X) пик наблюдали при 213,71°C. В результате термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы (X) было определено, что масса уменьшилась на 2,736%.

Пример 4. Получение кристаллической формы (VI).

0,1 г 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида добавляли к 5 мл N-диметилсульфоксидного растворителя и растворяли при 50°C. Температуру понижали до 25°C и добавляли 10 мл ацетонитрила в качестве антирастворителя для осаждения твердого вещества. Твердое вещество фильтровали и затем сушили под вакуумом при 50°C в

течение 24 ч с получением 720 мг кристаллической формы (VI).

Пример 5. Получение кристаллической формы (VI).

840 мг кристаллической формы (VI) получали в том же эксперименте, как в примере 4, за исключением того, что в качестве антирастворителя использовали изопропилацетат.

Пример 6. Получение кристаллической формы (VI).

800 мг кристаллической формы (VI) получали в том же эксперименте, как в примере 4, за исключением того, что в качестве антирастворителя использовали 2-метилтетрагидрофуран.

Пример 7. Получение кристаллической формы (VI).

910 мг кристаллической формы (VI) получали в том же эксперименте, как в примере 4, за исключением того, что в качестве антирастворителя использовали толуол.

Пример 8. Получение кристаллической формы (VI).

850 мг кристаллической формы (VI) получали в том же эксперименте, как в примере 4, за исключением того, что в качестве антирастворителя использовали ацетон.

Пример 9. Получение кристаллической формы (VI).

910 мг кристаллической формы (VI) получали в том же эксперименте, как в примере 4, за исключением того, что в качестве антирастворителя использовали метилэтилкетон (МЕК).

Пример 10. Получение кристаллической формы (VI).

890 мг кристаллической формы (VI) получали в том же эксперименте, как в примере 4, за исключением того, что в качестве антирастворителя использовали метилизобутилкетон (МИБК).

Пример 11. Получение кристаллической формы (VI).

780 мг кристаллической формы (VI) получали в том же эксперименте, как в примере 4, за исключением того, что в качестве антирастворителя использовали этилацетат.

Оценочный пример 1. Оценка растворимости.

Дистиллированную воду добавляли к 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлориду (соединение 1), представленному вышеуказанной формулой 1 и кристаллической формой (VI) и кристаллической формой (X), полученной в примерах, так, чтобы концентрация составляла 20 мг/мл, смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (25°C) и затем фильтровали. Затем смесь подвергали 200-кратному разведению ацетонитрилом с концентрацией 50%. Результаты анализа методом ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) показаны ниже в табл. 1.

Таблица 1

	Растворимость (мг/мл)	Кратность разведения
Соединение 1	0,25	-
Кристаллическая форма (VI)	19,1	77,2
Кристаллическая форма (X)	17,3	69,2

Как показано выше в табл. 1, кристаллическая форма (VI) и кристаллическая форма (X) имели улучшенную растворимость по сравнению с соединением 1.

Оценочный пример 2. Оценка гигроскопичности.

8-Бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорид (соединение 1), представленный вышеуказанной формулой 1 и кристаллической формой (VI), полученный в примерах, измеряли на гигроскопичность в диапазоне относительной влажности от 0 до 90% при 25°C с использованием анализатора динамической адсорбции влаги (DVS). Результаты показаны ниже в табл. 2.

Таблица 2

Относительная влажность (%)	Гигроскопичность (%)	
	Соединение 1	Кристаллическая форма (VI)
0,0	0,001	0,004
10,0	0,655	0,707
20,0	1,202	0,948
30,0	1,695	1,132
40,0	2,081	1,280
50,0	2,457	1,419
60,0	2,823	1,561
70,0	3,215	1,726
80,0	3,696	1,973
90,0	4,584	2,452

Как показано выше в табл. 2, кристаллическая форма (VI) имела улучшенную гигроскопичность по сравнению с соединением 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллический полиморф 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида, который имеет пики при углах дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $5,7^\circ$, $8,3^\circ$, $8,9^\circ$, $15,4^\circ$, $16,3^\circ$, $17,7^\circ$, $18,7^\circ$, $21,1^\circ$, $22,0^\circ$, $24,3^\circ$, $25,3^\circ$, $26,3^\circ$, $28,3^\circ$ и $30,8^\circ$ в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии с использованием $\text{Cu-K}\alpha$ излучения.

2. Кристаллический полиморф 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида по п.1, который показывает пик в диапазоне $150-300^\circ\text{C}$ при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC).

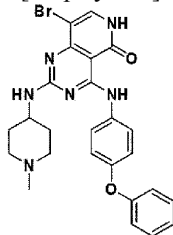
3. Кристаллический полиморф 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида, который имеет пики при углах дифракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$) $7,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,2^\circ$, $18,9^\circ$, $19,1^\circ$, $21,5^\circ$, $26,1^\circ$ и $28,9^\circ$ в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии с использованием $\text{Cu-K}\alpha$ излучения.

4. Кристаллический полиморф 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида по п.3, который показывает пик в диапазоне $150-300^\circ\text{C}$ при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC).

5. Способ получения кристаллического полиморфа 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида по п.1, который включает суспендирование 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в этилацетатном растворителе.

6. Способ получения кристаллического полиморфа 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида по п.1, который включает растворение соединения, представленного следующей формулой 2, по меньшей мере в одном органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из этанола, метанола, изопропилового спирта, тетрагидрофурана и этилацетата; и добавление к раствору хлористо-водородной кислоты и изопропилового спирта.

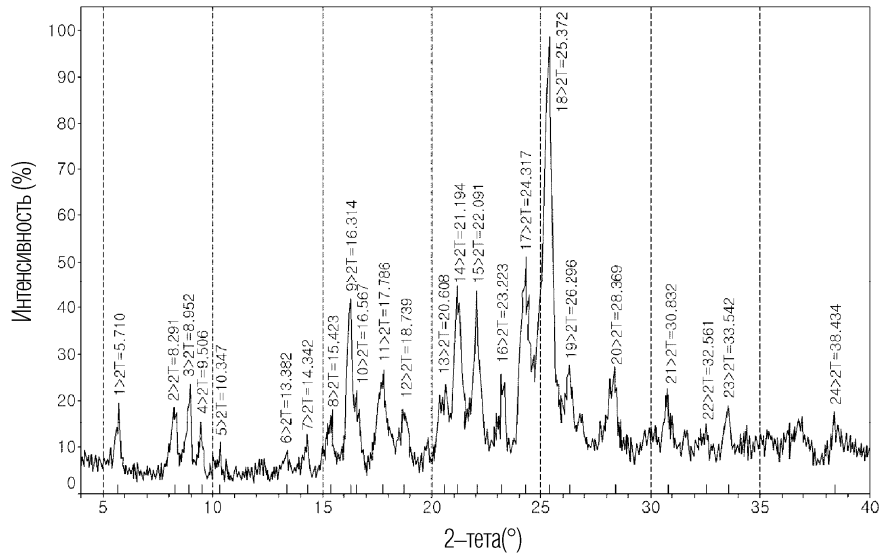
[Формула 2]



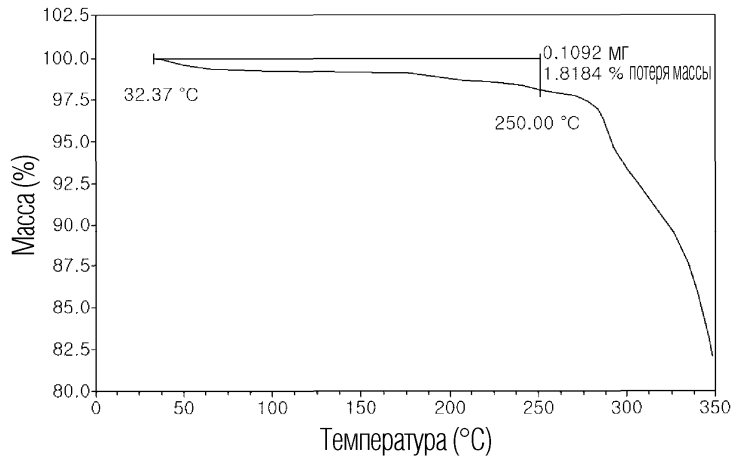
7. Способ получения кристаллического полиморфа 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида по п.1, который включает растворение 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в диметилсульфоксидном растворителе; и добавление к раствору антирастворителя.

8. Способ получения кристаллического полиморфа 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида по п.7, в котором антирастворитель представляет собой один или несколько, выбранных из группы, состоящей из метилизобутилкетона (МИБК), этилацетата, изопропилацетата, метилхлорида, толуола, тетрагидрофурана, изопропилового спирта, ацетонитрила, 2-метилтетрагидрофурана, ацетона, 1-бутанола и метилэтилкетона (МЕК).

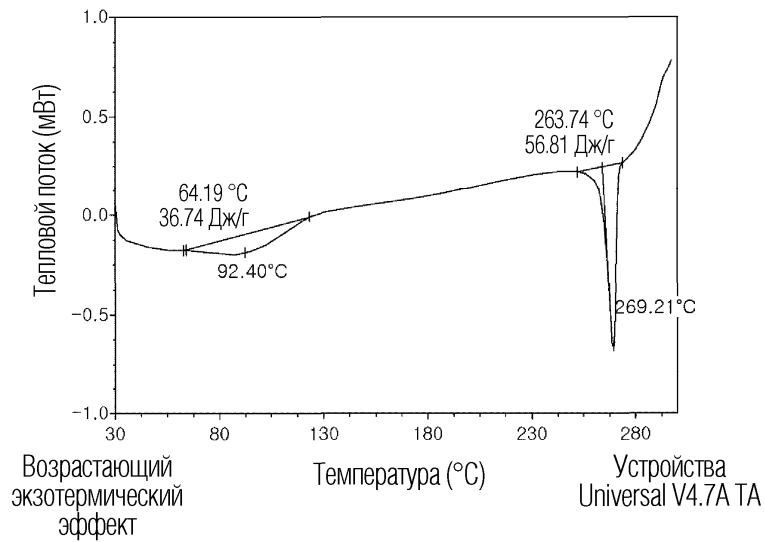
9. Способ получения кристаллического полиморфа 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида по п.3, который включает растворение 8-бром-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-4-(4-феноксифениламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он гидрохлорида в этанольном растворителе.



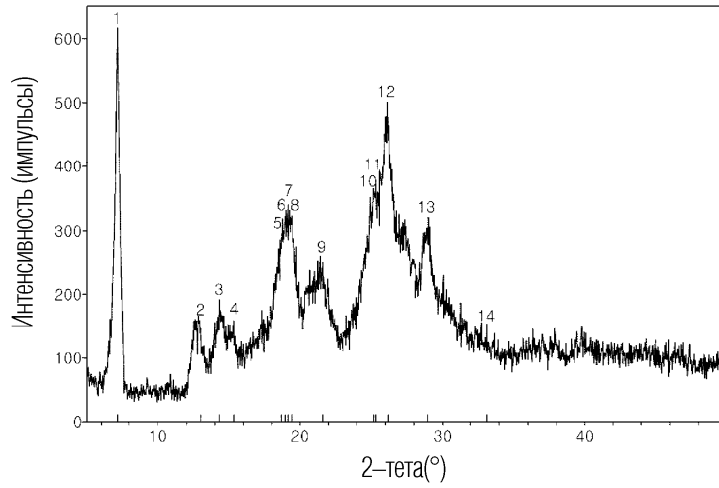
Фиг. 1



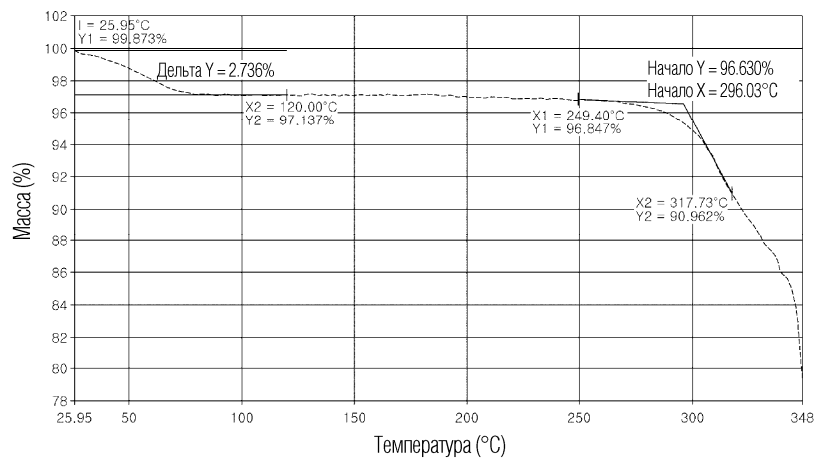
Фиг. 2



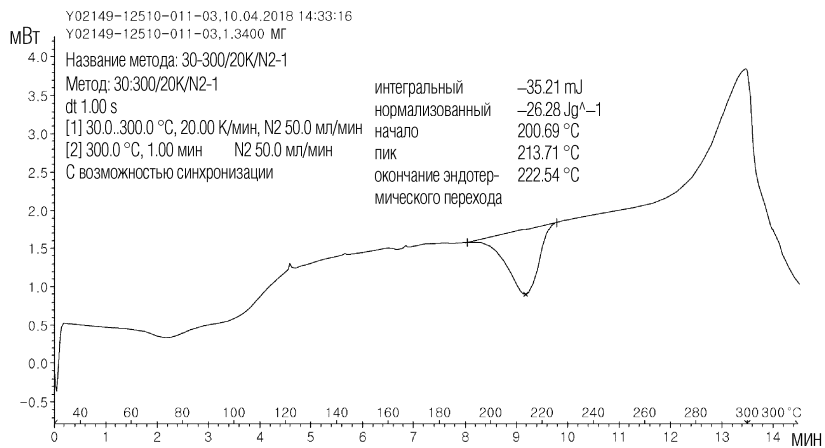
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

