

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 042023

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.12.28

(21) Номер заявки  
202190880

(22) Дата подачи заявки  
2019.09.12

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

---

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА МОРФОЛИНОХИНАЗОЛИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) 201811131702.8

(32) 2018.09.27

(33) CN

(43) 2021.06.28

(86) PCT/CN2019/105688

(87) WO 2020/063368 2020.04.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

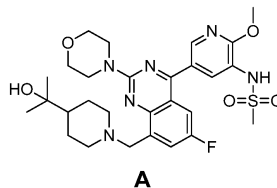
ШАНХАЙ ИНЛИ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:  
Сюй Цзушэнг, Лоу Янтун (CN)

(74) Представитель:  
Носырева Е.Л. (RU)

(56) CN-A-104557872  
CN-A-101889015  
CN-A-102105474

(57) Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного следующей формулой A, способ ее получения и ее применение. Кристаллическая форма I характеризуется хорошей стабильностью и отсутствием гигроскопичности, а способ ее получения является простым и подходит для промышленного производства.



B1

042023

042023

B1

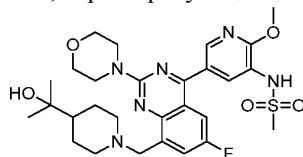
Данная заявка испрашивает приоритет по заявке на патент Китая № CN2018111317028, поданной 27 сентября 2018 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### Область техники

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме морфолинохиназолинового соединения, способу ее получения и применения.

#### Уровень техники

Морфолинохиназолиновое соединение, характеризующееся структурой, представленной формулой А



**А**

(далее называемое морфолинохиназолиновым соединением, представленным формулой А), обладает активностью в отношении ингибирования фосфатидилинозитол-3-киназы  $\delta$  (PI3K  $\delta$ ).

PI3K  $\delta$  представляет собой внутриклеточную фосфатидилинозитолкиназу, которая катализирует фосфорилирование фосфатидиловых спиртов по гидроксильной группе в положении 3. PI3K можно классифицировать на киназы I, II и III классов, причем наиболее хорошо изученной является PI3K I класса, которая активируется рецепторами клеточной поверхности. PI3K I класса в клетках млекопитающих подразделяется на классы Ia и Ib, если исходить из структуры и рецепторов, которые передают сигналы от связанных с тирозинкиназой рецепторов и связанных с G-белком рецепторов соответственно. PI3K Ia класса включает изоформы PI3K  $\alpha$ , PI3K  $\beta$  и PI3K  $\delta$ , а PI3K Ib класса включает изоформу PI3K  $\gamma$  (Trends. Biochem. Sci., 1997, 22, 267-272). PI3K Ia класса представляет собой димерный белок, состоящий из каталитической субъединицы p110 и регуляторной субъединицы p85 с двойными активностями липидоподобной киназы и протеинкиназы (Nat. Rev. Cancer., 2002, 2, 489-501), при этом считается, что он связан с пролиферацией клеток и онкогенезом, нарушениями иммунной системы и заболеваниями, включающими воспаление.

В документе WO 2015055071 A1 раскрыт морфолинохиназолин, представленный формулой А, и способы его получения. Кристаллическая форма морфолинохиназолина, представленного формулой А, оказывает существенное влияние на стабильность лекарственного средства во время производства, обработки, хранения и перевозки.

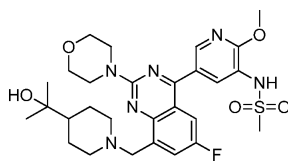
Явление, заключающееся в том, что вещество может существовать в виде двух или более различных кристаллических структур, называется полиморфизмом. Различные твердые формы соединений часто проявляют различные физические и химические свойства. В случае лекарственных средств такой полиморфизм может оказывать влияние на абсорбцию лекарственного средства и, соответственно, биодоступность лекарственного средства, что приводит, таким образом, к разной клинической эффективности и побочным эффектам в виде токсического воздействия. Ввиду этого крайне важной считается разработка кристаллических форм морфолинохиназолина, представленного формулой А, с предпочтительными свойствами.

#### Содержание настоящего изобретения

Техническая задача, которую предстоит решить с помощью настоящего изобретения, заключается в обеспечении кристаллической формы морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, способа ее получения и ее применения. Кристаллическая форма проста в получении, подходит для промышленного получения и довольно трудно поглощает влагу, при этом обладает хорошей стабильностью, благодаря чему представляет большую ценность для оптимизации и разработки лекарственных средств.

Настоящее изобретение решает вышеуказанную техническую задачу при помощи следующих технических решений.

Настоящее изобретение предусматривает кристаллическую форму I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$ :  $7,7\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $12,4\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$  и  $18,4\pm 0,2^\circ$ ,



**А**

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I морфолинохиназолинового

соединения, представленного формулой А, также может содержать дифракционные пики при одном или более из следующих углов  $2\theta$ :  $11,0\pm 0,2^\circ$ ,  $11,3\pm 0,2^\circ$ ,  $19,5\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,8\pm 0,2^\circ$ ,  $22,6\pm 0,2^\circ$ ,  $23,2\pm 0,2^\circ$ ,  $23,6\pm 0,2^\circ$ ,  $24,3\pm 0,2^\circ$ ,  $25,8\pm 0,2^\circ$  и  $28,7\pm 0,2^\circ$ .

Предпочтительно кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при следующих углах  $2\theta$ :  $7,7\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $11,0\pm 0,2^\circ$ ,  $12,4\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$ ,  $18,4\pm 0,2^\circ$ ,  $23,6\pm 0,2^\circ$  и  $24,3\pm 0,2^\circ$ .

Более предпочтительно кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при следующих углах  $2\theta$ :  $7,7\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $11,0\pm 0,2^\circ$ ,  $11,3\pm 0,2^\circ$ ,  $12,4\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$ ,  $18,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,5\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,8\pm 0,2^\circ$ ,  $22,6\pm 0,2^\circ$ ,  $23,2\pm 0,2^\circ$ ,  $23,6\pm 0,2^\circ$ ,  $24,3\pm 0,2^\circ$ ,  $25,8\pm 0,2^\circ$  и  $28,7\pm 0,2^\circ$ .

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при дифракционных углах  $2\theta$ , для которых значения высоты пика в процентах показаны в табл. 1.

Таблица 1

Номер	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Процент высоты пика (%)
1	7,239	5,5
2	7,666	18,4
3	9,732	34,5
4	10,962	25,7
5	11,318	5,4
6	12,385	89,2
7	15,377	65,5
8	17,404	100,0
9	17,971	99,4
10	18,382	89,6
11	19,516	11,0
12	20,111	24,6
13	21,795	36,0
14	22,551	15,8
15	23,191	16,5
16	23,564	53,2
17	24,300	30,5
18	25,799	13,9
19	28,684	21,5

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при дифракционных углах  $2\theta$ , для которых значения высоты пика в процентах показаны в табл. 2.

Таблица 2

Номер	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Процент площади пика (%)
1	7,239	6,4
2	7,666	15,5
3	9,732	37,4
4	10,962	18,9
5	11,318	4,3
6	12,385	52,4
7	15,377	64,0
8	17,404	76,1
9	17,971	87,3
10	18,382	100,0
11	19,516	11,1
12	20,111	20,6
13	21,795	43,6
14	22,551	11,1
15	23,191	18,1
16	23,564	60,9
17	24,300	26,6
18	25,799	14,5
19	28,684	24,2

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой,

содержащей дифракционные пики при дифракционных углах  $2\theta$ , для которых значения высоты пика в процентах и значения площади пика в процентах показаны в табл. 3.

Таблица 3

Номер	$2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ )	d(A)	Процент высоты пика (%)	Процент площади пика (%)
1	7,239	12,2016	5,5	6,4
2	7,666	11,5230	18,4	15,5
3	9,732	9,0805	34,5	37,4
4	10,962	8,0645	25,7	18,9
5	11,318	7,8119	5,4	4,3
6	12,385	7,1407	89,2	52,4
7	15,377	5,7574	65,5	64,0
8	17,404	5,0912	100,0	76,1
9	17,971	4,9319	99,4	87,3
10	18,382	4,8225	89,6	100,0
11	19,516	4,5448	11,0	11,1
12	20,111	4,4117	24,6	20,6
13	21,795	4,0743	36,0	43,6
14	22,551	3,9395	15,8	11,1
15	23,191	3,8322	16,5	18,1
16	23,564	3,7724	53,2	60,9
17	24,300	3,6597	30,5	26,6
18	25,799	3,4505	13,9	14,5
19	28,684	3,1096	21,5	24,2

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, на которой представлены пики при по существу таких же значениях угла  $2\theta$ , как на фиг. 1.

В настоящем изобретении порошковая рентгеновская дифрактограмма измеряется с помощью  $K\alpha$ -излучения Си-мишени.

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, может характеризоваться инфракрасным спектром поглощения (IR), содержащим характеристические пики при 3445, 3246, 3018, 3001, 2972, 2953, 2924, 2910, 2891, 2850, 1604, 1589, 1552, 1506, 1489, 1458, 1413, 1365, 1155 и 775  $\text{cm}^{-1}$ .

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться инфракрасным спектром поглощения, включающим характеристические пики, формы колебаний, группы и интенсивность пика поглощения, показанные в табл. 4.

Таблица 4

Волновое число пика поглощения ( $\text{cm}^{-1}$ )	Формы колебаний	Группа	Интенсивность пика поглощения
3445	Валентное колебание -О-Н	-ОН (спирт)	m (пригупленный пик)
3246	Валентное колебание -N-Н	-NH (метансульфонамид)	s
3018, 3001, 2972, 2953, 2924, 2910, 2891, 2850	Валентное колебание -C-Н	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>2</sub> -, -CH-	m
1604, 1589, 1506, 1489	Колебание скелета ароматического кольца	Ароматическое кольцо	m
1552	Деформационное колебание -NH	-NH (метансульфонамид)	s
1458, 1365	Деформационное колебание -C-Н	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>2</sub> -, -CH-	s
1413	Деформационное колебание -ОН (третичный спирт)	-ОН (спирт)	s
1365	Валентное колебание -SO <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> -	s
1155	Деформационное колебание -SO <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> -	s
775	Деформационное колебание ароматического кольца	Ароматическое кольцо	s

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться по существу таким же инфракрасным спектром поглощения, как показан на фиг. 2.

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться по существу таким же графиком термогравиметрического анализа (TGA), как показан на фиг. 3.

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться графиком дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащим пик поглощения, соответствующий  $204,3 \pm 3^\circ\text{C}$  и теплоте плавления  $98,70 \text{ Дж/г}$ .

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться по существу таким же графиком дифференциальной сканирующей калориметрии, как показан на фиг. 4.

В настоящем изобретении кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться таким графиком динамической сорбции паров (DVS), что кристаллическая форма I увеличивается на 0,23% по массе при относительной влажности от 0 до 90% и на 0,34% по массе при относительной влажности от 0 до 95% по сравнению с исходной массой.

В настоящем раскрытии кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также может характеризоваться по существу таким же графиком динамической сорбции паров, как показан на фиг. 5.

Настоящее изобретение также предусматривает способ получения кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, который представляет собой способ 1 или способ 2.

Способ 1: преобразование морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в растворителе в горячий насыщенный раствор, а затем охлаждение, при этом растворитель является одним или более, выбранным из ацетонитрила, 2-метилтетрагидрофурана, ацетона, этилацетата, этанола и изопропанола.

Горячий насыщенный раствор можно получать, ссылаясь на обычные способы получения из уровня техники, причем предпочтительно перед стадией охлаждения горячий насыщенный раствор подвергают фильтрационной обработке. Фильтрационную обработку можно проводить обычными методами фильтрации, известными из уровня техники для таких операций, предпочтительно это горячая фильтрация. Горячая фильтрация представляет собой фильтрацию через фильтрующие мембраны. Размер пор фильтрующей мембраны составляет предпочтительно 0,45 микрона.

Охлаждение можно проводить методами охлаждения, обычно используемыми для таких операций в данной области техники, предпочтительно методом быстрого охлаждения или методом медленного охлаждения.

Предпочтительно когда охлаждение проводят с помощью способа быстрого охлаждения, то конечная температура охлаждения составляет от  $-15$  до  $-25^\circ\text{C}$ , например  $-20^\circ\text{C}$ .

Предпочтительно когда охлаждение проводят с помощью способа медленного охлаждения, то охлаждение проводят со скоростью от  $5$  до  $15^\circ\text{C/ч}$ , например  $10^\circ\text{C/ч}$ .

В настоящем изобретении стадию дополнительной обработки - фильтрации и высушивания - можно проводить после охлаждения.

Фильтрацию можно проводить при обычных условиях и операциях для таких операций в данной области, предпочтительно это фильтрация при пониженном давлении. Высушивание можно проводить при обычных условиях и операциях для таких операций в данной области, предпочтительно это вакуумная сушка.

Способ 2: перемешивание морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в растворителе А и растворителе В, растворение и обеспечение кристаллизации.

Растворитель А является одним или более, выбранным из тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, этанола, этилацетата, N,N-диметилформамида (DMF), N,N-диметилацетамида (DMAC) и диметилсульфоксида (DMSO); растворитель В является одним или более, выбранным из n-гептана, n-гексана, циклогексана, циклопентана, n-пентана, петролейного эфира и воды.

Предпочтительно если растворитель А является одним или более, выбранным из тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, этанола и этилацетата, то растворитель В является одним или более, выбранным из n-гептана, n-гексана, циклогексана, циклопентана, n-пентана и петролейного эфира.

Предпочтительно если растворитель А является одним или более, выбранным из N,N-диметилформамида (DMF), N,N-диметилацетамида (DMAC) и диметилсульфоксида (DMSO), то растворитель В является водой.

Кристаллизацию можно проводить обычными методами для таких операций в данной области. Предпочтительно кристаллизацию можно проводить путем естественного охлаждения до комнатной температуры.

Условия для растворения могут быть обычными условиями в данной области для таких операций. Предпочтительно условием для растворения является нагревание; более предпочтительно - нагревание, сопровождающееся перемешиванием.

Нагревание обычно проводят при температуре кипения растворителя, при которой морфолинохиназолиновое соединение, представленное формулой А, растворяется, предпочтительно 40-90°C, например 50°C.

Перемешивание можно проводить со скоростью 200-350 об/мин, например 260 об/мин.

Предпочтительно стадию фильтрации можно проводить после растворения. Фильтрацию можно проводить обычными способами для таких операций в данной области, предпочтительно фильтрацией через фильтрующие мембраны. Размер пор фильтрующей мембраны составляет предпочтительно 0,45 микрона.

Способ 2 также предпочтительно включает растворение морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в растворителе А с получением смешанного раствора, добавление растворителя В к смешанному раствору и кристаллизацию.

Предпочтительно добавление может быть добавлением по каплям.

В настоящем изобретении стадию дополнительной обработки - фильтрации и сушки - можно проводить после кристаллизации.

Фильтрацию можно проводить при обычных условиях и операциях, обычных для таких операций в данной области, предпочтительно путем фильтрации при пониженном давлении. Высушивание можно проводить при обычных условиях и операциях для таких операций в данной области, предпочтительно это вакуумная сушка.

Настоящее изобретение также предусматривает применение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в получении ингибитора Р13-киназы.

Причем ингибитор Р13-киназы может быть ингибитором киназы *in vivo* или *in vitro*.

Причем киназа предпочтительно представляет собой изоформу p110  $\delta$  Р13-киназы (Р13К).

Настоящее изобретение также предусматривает применение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в получении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, ассоциированного с Р13-киназой.

В настоящем изобретении киназа предпочтительно представляет собой изоформу p110  $\delta$  Р13-киназы (Р13К).

В настоящем изобретении заболевание, ассоциированное с Р13-киназой, включает, но без ограничения одно или более из рака, иммунопатологических заболеваний, метаболических нарушений и/или нарушений со стороны эндокринной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных инфекций и воспаления, а также неврологических заболеваний, предпочтительно рака и/или иммунопатологических заболеваний.

Причем иммунопатологические заболевания включают, но без ограничения одно или более из ревматоидного артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона и системной красной волчанки; сердечно-сосудистые заболевания включают, но без ограничения гематологические новообразования; и вирусные инфекции и воспаление включают, но без ограничения астму и/или атопический дерматит.

Настоящее изобретение также предусматривает применение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в получении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, причем заболевание является одним или более из рака, иммунопатологических заболеваний, метаболических нарушений и/или нарушений со стороны эндокринной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных инфекций, воспаления и неврологических заболеваний.

Причем иммунопатологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, вирусные инфекции и воспаление являются такими, как описано выше.

Настоящее изобретение также предусматривает применение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в получении лекарственного препарата, причем лекарственный препарат применяют в комбинации с другим терапевтическим средством для предупреждения и/или лечения заболевания, ассоциированного с Р13-киназой.

Причем заболевание, ассоциированное с Р13-киназой, является таким, как описано выше.

Причем другое терапевтическое средство можно применять для предупреждения и/или лечения заболевания, ассоциированного с Р13-киназой. Заболевание может быть одним или более из рака, иммунопатологических заболеваний (например, ревматоидного артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона и системной красной волчанки), метаболических нарушений и/или нарушений со стороны эндокринной системы, сердечно-сосудистых заболеваний (например, гематологических новообразований), вирусных инфекций, воспаления (например, астмы и/или атопического дерматита) и неврологических заболеваний.

Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, и фарма-

цветически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также предусматривает применение фармацевтической композиции в получении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, ассоциированного с Р13-киназой.

Причем заболевание, ассоциированное с Р13-киназой, является таким, как описано выше.

В настоящем изобретении кристаллическую форму I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, также можно применять в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами; в случае применения активных ингредиентов в комбинации они могут быть представлены отдельными композициями, предназначенными для одновременного введения или раздельного введения в различные моменты времени при проведении терапии путем осуществления введения одинаковыми или различными путями, или же их можно вводить вместе в одной фармацевтической композиции.

В настоящем изобретении нет конкретных ограничений касательно способа введения фармацевтической композиции, которую можно вводить в различных лекарственных формах в зависимости от возраста, пола и других состояний и симптомов пациента; например, это могут быть таблетки, пилюлю, растворы, суспензии, эмульсии, гранулы или капсулы для перорального введения; инъекционные препараты можно вводить отдельно или смешивать с растворами для доставки инъекционного препарата (например, растворами глюкозы и растворами аминокислот) с целью осуществления внутривенного введения; суппозитории можно вводить в прямую кишку.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, не подвергается преобразованию при составлении в состав с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, и/или вспомогательными веществами, и/или разбавителями.

В других вариантах осуществления кристаллическую форму I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, можно растворять при составлении в фармацевтическую композицию. Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, или фармацевтической композиции; причем заболевание является заболеванием, ассоциированным с Р13-киназой.

Причем заболевание предпочтительно является одним или более из рака, иммунопатологических заболеваний, метаболических нарушений и/или нарушений со стороны эндокринной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных инфекций, воспаления и неврологических заболеваний.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом является индивидуум, страдающий от заболевания, ассоциированного с Р13-киназой, описанного выше.

В настоящем изобретении "предупреждение" относится к "профилактике". "Профилактика" означает снижение риска возникновения или развития заболевания или нарушения (т.е. по меньшей мере один из клинических симптомов заболевания не возникает у субъекта, который мог быть подвержен воздействию агента, вызывающего заболевание, или у субъекта, предрасположенного к заболеванию, до его наступления).

В настоящем изобретении "лечение" означает улучшение состояния при заболевании или нарушении (т.е. прекращение заболевания или снижение степени его проявлений, степени тяжести его клинических симптомов), или улучшение по меньшей мере одного физического параметра, который не мог быть воспринят субъектом, или замедление развития заболевания.

Кристаллическая форма по настоящему изобретению может быть идентифицирована одним или несколькими твердофазными аналитическими методами.

Например, с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии, рентгеновской дифрактометрии монокристаллов, инфракрасной абсорбционной спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, термогравиметрических кривых и пр. Специалист в данной области знает, что интенсивность пика и/или профиль пика могут меняться в зависимости от экспериментальных условий при проведении порошковой рентгеновской дифрактометрии. Также измеренные значения  $2\theta$  будут иметь погрешность приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  из-за разной точности приборов. При этом значения относительной интенсивности пиков зависят в большей степени от определенных свойств измеренного образца, чем от положения пиков, таких как размер и чистота кристаллической формы, поэтому измеренная интенсивность пика может показывать отклонение на приблизительно  $\pm 20\%$ . Несмотря на погрешности экспериментов, погрешности приборов, ориентационные предпочтения и пр. специалист в данной области может получить достаточно информации для идентификации отдельной кристаллической формы исходя из данных порошковой рентгеновской дифрактометрии, представленных в данном патенте. При измерении с помощью ИК-спектроскопии форма спектра и положение пиков поглощения зависят в некоторой степени от различных характеристик различных типов приборов, различий в степени измельчения при подготовке испытуемого образца или различных значений степени поглощения воды. При DSC-измерении данные об исходной температуре, максимальной температуре пиков поглощения и теплоте плавления, полученные в результате фактического измерения, имеют некоторую степень изменчивости в зависимо-

сти от скорости нагревания, формы и чистоты кристалла, а также других параметров измерения.

В настоящем изобретении термин "быстрое охлаждение" относится к процессу охлаждения насыщенного горячего раствора путем его помещения непосредственно в условия температуры, которая намного ниже температуры кипения растворителя в насыщенном растворе (например,  $-20^{\circ}\text{C}$ ), что имеет высокую скорость охлаждения.

В настоящем раскрытии термин "медленное охлаждение" относится к процессу охлаждения горячего насыщенного раствора до комнатной температуры со скоростью  $5-15^{\circ}\text{C}/\text{ч}$  (например,  $10^{\circ}\text{C}/\text{ч}$ ), который сопровождается медленной скоростью охлаждения.

В настоящем изобретении "комнатная температура" означает " $10-30^{\circ}\text{C}$ ".

Любые из вышеописанных предпочтительных условий можно произвольно объединять с получением предпочтительного примера настоящего изобретения без нарушения общеизвестных сведений из данной области.

Реагенты и сырьевые материалы, используемые в данном изобретении, являются коммерчески доступными.

Положительный перспективный эффект настоящего изобретения состоит в том, что кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, проста в получении, она обладает хорошей стабильностью и является слабо гигроскопичной, благодаря чему представляет большую ценность для оптимизации и разработки лекарственных средств.

#### Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, полученной в примере 1.

Фиг. 2 представляет инфракрасный спектр поглощения кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, полученной в примере 1.

Фиг. 3 представляет график термогравиметрического анализа кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, полученной в примере 1.

Фиг. 4 представляет график дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, полученной в примере 1.

Фиг. 5 представляет график динамической сорбции паров кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, полученной в примере 1, где 1 - кривая десорбции влаги; и 2 - кривая абсорбции влаги.

Фиг. 6 представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, полученной в сравнительном примере 1.

Фиг. 7 представляет график термогравиметрического анализа кристаллической формы II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, полученной в сравнительном примере 1.

Фиг. 8 представляет график дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, полученной в сравнительном примере 1.

Фиг. 9 представляет график динамической сорбции паров кристаллической формы II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, полученной в сравнительном примере 1, где 1 - кривая десорбции влаги; и 2 - кривая абсорбции влаги.

Фиг. 10 представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, в аморфной форме, полученной способом из патента WO 2015055071 A1.

#### Подробное описание вариантов осуществления

Настоящее изобретение дополнительно описано ниже по тексту посредством вариантов осуществления, но таким образом настоящее изобретение не ограничивается описанными вариантами осуществления. Экспериментальные способы, для которых не указаны конкретные условия в следующих вариантах осуществления, выбираются в соответствии с обычными способами и условиями или в соответствии с описанием продуктов.

Способ испытания.

Прибор.

Прибор	Модель	Изготовитель
Порошковый рентгеновский дифрактометр	D8 ADVANCE	BRUKER
Инфракрасный спектрометр с преобразованием Фурье	Presitage 21	Shimadzu
Дифференциальный сканирующий калориметр	Q1000	TA
Термогравиметрический анализатор	Q500	TA
Анализатор динамической сорбции паров	Advantage	SMS

Порошковый рентгеноструктурный анализ (XRPD): источник излучения -CuK, интенсивность рентге-



новского излучения - 40 кВ/40 мА, режим сканирования - тета-тета, диапазон угла сканирования - 4-40°, размер шага - 0,05° и скорость сканирования - 0,5 с/шаг.

Инфракрасная (IR) абсорбционная спектроскопия: согласно ИК-спектрофотометрическому способу в четвертом общем правиле 0402 Китайской фармакопеи, изданной в 2015 г., испытуемый образец готовили методом с использованием таблеточной машины для бромида калия и собирали инфракрасные спектры поглощения в диапазоне волновых чисел 4000-400 см<sup>-1</sup>. Число сканов для испытуемого образца составляло 45, и разрешение прибора составляло 4 см<sup>-1</sup>.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): 2-4 мг образца отвешивали и помещали в незакрытой алюминиевой кювете в среду, представляющую собой поток азота (50 мл/мин), образец уравнивали при 25°C, а затем нагревали от 25 до 300 или 400°C со скоростью нагревания 10°C/мин.

Термогравиметрический анализ (TGA): 8-12 мг образца отвешивали и помещали в платиновом лотке для образцов в среду, представляющую собой поток азота (50 мл/мин), и нагревали от 25 до 300 или 400°C со скоростью нагревания 10°C/мин.

Анализ динамической сорбции паров (DVS): приблизительно 10 мг образца отбирали и сушили в течение 60 мин при температуре, установленной на 25°C, и влажности 0% RH, а затем определяли характеристики сорбции влаги образца при изменении влажности от 0% RH до 95% RH и определяли характеристики десорбции влаги образца при изменении влажности от 95% RH до 0% RH; шаг изменения влажности составлял 5% RH; значение скорости изменения массы dm/dt менее 0,002% рассматривали как сбалансированное равновесие, скорость изменения массы в пределах 5 мин, составляющую менее 0,01%/мин, рассматривали как стандарт равновесия в процессе испытания, и максимальное время установления равновесия составляло 2 ч. Определяли изотермические характеристики адсорбции/десорбции воды при данных условиях испытания и проводили детектирование при помощи XRPD на образцах после испытания на DVS.

Морфолинохиназолиновое соединение, представленное формулой А, получали согласно способу синтеза из примера 10 в патенте WO 2015055071 A1 и при помощи XRPD охарактеризовали как аморфное, причем его XRPD-дифрактограмма показана на фиг. 10.

Пример 1. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А.

Приблизительно 20 мг морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, отвешивали и помещали во флакон, добавляли определенный объем ацетонитрила во флакон, обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин, а затем флакон с образцом помещали на нагревательную плитку с магнитной мешалкой с температурой, отрегулированной на уровне 50°C, и скоростью вращения 260 об/мин для ускорения растворения образца за счет нагревания; если раствор становился прозрачным, добавляли определенное количество твердого образца и нагревание продолжали для ускорения растворения, чтобы убедиться, что в итоге получен перенасыщенный раствор образца; после этого перенасыщенный раствор, пока он был теплым, фильтровали через фильтрующую мембрану с размером пор 0,45 микрона и перенесли в новый флакон. Флакон сразу же помещали в холодильную установку с температурой -20°C, осажденное твердое вещество фильтровали с получением образца.

Полученный образец определяли как кристаллическую форму I посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла 2θ: 7,7±0,2°, 9,7±0,2°, 11,0±0,2°, 11,3±0,2°, 12,4±0,2°, 15,4±0,2°, 17,4±0,2°, 18,0±0,2°, 18,0±0,2°, 18,4±0,2°, 19,5±0,2°, 20,1±0,2°, 21,8±0,2°, 22,6±0,2°, 23,2±0,2°, 23,6±0,2°, 24,3±0,2°, 25,8±0,2° и 28,7±0,2°.

На фиг. 2 показан инфракрасный спектр кристаллической формы I, содержащий характеристические пики при значениях 3445, 3246, 3018, 3001, 2972, 2953, 2924, 2910, 2891, 2850, 1604, 1589, 1552, 1506, 1489, 1458, 1413, 1365, 1155, 775 см<sup>-1</sup>.

График TGA показан на фиг. 3. На фиг. 3 можно увидеть, что кристаллическая форма I является безводной и не содержит ни воды, ни растворителя.

График DSC показан на фиг. 4. На графике дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I содержится пик поглощения, соответствующий 204,3±3°C и теплоте плавления 98,70 Дж/г.

График DVS показан на фиг. 5. График динамической сорбции паров кристаллической формы I показывает, что кристаллическая форма I увеличивается на 0,23% по массе при относительной влажности от 0 до 90% и на 0,34% по массе при относительной влажности от 0 до 95% по сравнению с исходной массой.

Пример 2. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А.

Приблизительно 20 мг морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, отвешивали и помещали во флакон, добавляли определенный объем ацетонитрила во флакон, обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин, а затем флакон с образцом помещали на нагревательную плитку с магнитной мешалкой с температурой, отрегулированной на уровне 50°C, и скоростью вращения 260 об/мин

для ускорения растворения образца за счет нагревания; если раствор становился прозрачным, добавляли определенное количество твердого образца и нагревание продолжали для ускорения растворения, чтобы убедиться, что в итоге получен перенасыщенный раствор образца; после этого перенасыщенный раствор, пока он был теплым, фильтровали через фильтрующую мембрану с размером пор 0,45 микрона и переносили в новый флакон. Раствор медленно охлаждали до комнатной температуры (25°C) со скоростью 10°C/ч и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем осажденное твердое вещество фильтровали с получением образца. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Пример 3. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A.

Способ был таким же, как в примере 2, за исключением того что растворитель заменяли 2-метилтетрагидрофураном, ацетоном, этилацетатом, этанолом и изопропанолом, осажденное твердое вещество фильтровали с получением образца. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Пример 4. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A.

К приблизительно 1 г морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, добавляли 5 мл ацетона и нагревали полученное до растворения, затем нагревание прекращали и обеспечивали его отстаивание в течение ночи. На следующий день фильтровали и сушили с получением образца. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Пример 5. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A.

Приблизительно 20 мг морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, отвешивали и помещали во флакон, добавляли определенный объем тетрагидрофурана во флакон, обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин, а затем флакон с образцом помещали на нагревательную плитку с магнитной мешалкой с температурой, отрегулированной на уровне 50°C, и скоростью вращения 260 об/мин для ускорения растворения образца за счет нагревания; если раствор становился прозрачным, добавляли определенное количество твердого образца и нагревание продолжали для ускорения растворения, чтобы убедиться, что в итоге получен перенасыщенный раствор образца; после этого перенасыщенный раствор, пока он был теплым, фильтровали через фильтрующую мембрану с размером пор 0,45 микрона и переносили в новый флакон; в новый флакон медленно по каплям добавляли н-гептан в 10-кратном объеме, поддерживая при этом медленное перемешивание, затем осажденное твердое вещество фильтровали с получением образца. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Пример 6. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A.

Способ был таким же, как в примере 5, за исключением того что растворитель тетрагидрофуран заменяли диоксаном, антирастворителем был н-гептан, который по каплям добавляли в 13-кратном объеме. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Пример 7. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A.

При комнатной температуре 1 г морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, растворяли в 5,5 мл DMF, медленно добавляли 1 мл воды при перемешивании и осажденное твердое вещество фильтровали с получением образца. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Пример 8. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A.

500 мл этанола добавляли к 10 г морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой A, которое полностью растворялось при нагревании, затем полученное фильтровали, пока оно было теплым; фильтрат концентрировали до 50-70 мл и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, добавляли н-гептан до тех пор, пока не выпало в осадок большое количество твердых веществ; осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом при температуре менее 85°C в течение 5-6 ч с получением образца. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Пример 9. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А.

25 мл этанола и 25 мл н-гептана добавляли к 5 г морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и сушили под вакуумом при температуре менее 85°C в течение 16 ч с получением приблизительно 4 г образца. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Пример 10. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А.

При комнатной температуре 5,5 мл DMSO добавляли к 5 г морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, медленно добавляли 5 мл воды, и твердое вещество осаждалось, твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом при температуре менее 85°C в течение 17 ч с получением образца. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Пример 11. Получение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А.

При комнатной температуре 360 г этилацетата добавляли к 6 г морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, а затем концентрировали до половины объема; добавляли приблизительно 60 г н-гептана, и твердое вещество осаждалось; твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом при температуре менее 85°C в течение 48 ч с получением образца. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму образца, полученного данным способом, сравнивали с дифрактограммой из примера 1 и определяли как кристаллическую форму I.

Сравнительный пример 1. Получение кристаллической формы II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А.

30 мг морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, отвешивали и помещали во флакон; во флакон добавляли 1,4-диоксан/изопропиловый эфир (об./об.=1:1); образец обрабатывали ультразвуком для ускорения растворения; если раствор становился прозрачным, добавляли определенное количество твердого образца и обрабатывали его ультразвуком для ускорения растворения, чтобы убедиться, что в итоге получен перенасыщенный раствор образца; после этого перенасыщенный раствор фильтровали через фильтрующую мембрану с размером пор 0,45 микрона и переносили в новый флакон; новый флакон оставляли открытым, и растворитель испарялся естественным образом при комнатной температуре; полученное твердое вещество представляло собой кристаллическую форму II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического типа II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, показана на фиг. 6, причем  $2\theta$ ,  $d(A)$ , высота пика и площадь пика показаны в табл. 5 ниже.

Таблица 5

$2\theta(^{\circ})$	$d(A)$	Высота пика (высота)	Процент высоты пика (I, %)	Площадь пика (площадь)	Процент площади пика (I, %)
8,179	10,8013	148	41,8	570	16,0
9,758	9,0563	58	16,4	120	3,4
11,500	7,6882	141	39,8	446	12,5
15,952	5,5512	143	40,4	1098	30,8
17,402	5,0917	243	68,6	1042	29,2
18,861	4,7012	354	100,0	3564	100,0
20,461	4,3369	180	50,8	1060	29,7
23,141	3,8404	105	29,7	1339	37,6
24,707	3,6004	79	22,3	621	17,4
26,866	3,3158	27	7,6	81	2,3

График TGA показан на фиг. 7. Из фиг. 7 можно увидеть, что кристаллическая форма II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, является безводной.

График DSC показан на фиг. 8. Кристаллический тип II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется пиком поглощения согласно дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующим  $202,83 \pm 3^{\circ}\text{C}$  и теплоте плавления 83,42 Дж/г.

График DVS показан на фиг. 9. График динамической сорбции паров кристаллического типа II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, показывает увеличение веса на 6,237% при относительной влажности от 0 до 95%.

Пример 1 влияния. Стабильность.

1. Стабильность кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в воде и органических растворителях.

1.1. Стабильность кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представлен-

ного формулой А, в воде и органических растворителях при комнатной температуре в течение 10 дней.

Приблизительно 20 мг твердых образцов кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, отвешивали соответственно и помещали во флаконы, добавляли по 1 мл воды или органического растворителя во флаконы соответственно и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин с получением суспензий. Суспензии выстаивали при комнатной температуре в течение 10 дней и характеристики отфильтрованных влажных образцов определяли с помощью XRPD. Результаты показали, что кристаллическая форма не изменялась в различных растворителях и оставалась в виде кристаллической формы I. Изученные растворители включали воду, метанол, этанол, этилацетат, ацетон, метил-трет-бутиловый эфир, ацетонитрил, н-гексан, изопропанол, н-гептан, толуол, метилэтилкетон, изопропиловый эфир, изопропилацетат, н-бутанол, водные растворы метанола (90, 75, 50, 10%), водные растворы ацетона (95, 85, 15%).

1.2. Стабильность кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в органических растворителях с суспендированием при высокой температуре в течение 18 ч.

К 5 г кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, добавляли 10 г этанола, 10 г изопропанола и 10 г н-гептана. Смесь суспендировали при 80°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и сушили под вакуумом при температуре менее 85°C в течение 16 ч с получением приблизительно 4 г образца. Порошковая рентгеновская дифрактограмма образца, полученного этим способом, соответствовала дифракционным пикам образца кристаллического типа I, полученного в примере 1.

Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, не изменялась после длительного периода времени в воде и органических растворителях при комнатной температуре, а также при высокой температуре, что свидетельствует о том, что она обладает хорошей стабильностью в воде и органических растворителях.

2. Стабильность кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, при высокой температуре, высокой влажности, освещении.

Подходящее количество образцов кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, помещали в чашки для культивирования, которые затем оставляли открытыми в условиях высокой температуры (40±2 и 60±2°C), высокой влажности (25°C, RH 75±5% и RH 90±5%) и освещения (4500±500 люкс, 25°C) соответственно. Испытания образцов проводили через 5 дней, 10 дней и через месяц, и результаты показаны в следующих табл. 6-8.

Подходящее количество образцов аморфной формы морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, и образцов кристаллической формы II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, помещали в чашки для культивирования соответственно, которые затем оставляли открытыми в условиях высокой температуры (60±2°C), высокой влажности (25°C, RH 75±5%) и освещения (4500±500 люкс, 25°C) соответственно. Испытания образцов проводили через 5 дней, 10 дней, и результаты показаны в табл. 9 и 10 ниже.

Таблица 6

Результаты испытаний с воздействующим фактором в виде высокой температуры (40±2, 60±2°C)

Параметры, подвергаемые контролю	Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А						
	день 0	40±2°C			60±2°C		
		5 дней	10 дней	1 месяц	5 дней	10 дней	1 месяц
Общее содержание примесей (%)	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Влага (%)	0,07%	0,1%	0,2%	0,1%	0,2%	0,2%	0,1%
Кристаллическая форма	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I

Таблица 7

Результаты испытаний с воздействующим фактором в виде высокой влажности (25°C, RH 75±5%, RH 90±5%)

Параметры, подвергаемые контролю	Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А						
	день 0	RH 75±5%			RH 90±5%		
		5 дней	10 дней	1 месяц	5 дней	10 дней	1 месяц
Общее содержание примесей (%)	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Влага (%)	0,07%	0,1%	0,2%	0,1%	0,2%	0,2%	0,1%
Кристаллическая форма	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I

Таблица 8

Результаты испытаний с воздействующим фактором в виде освещения (4500±500 люкс, 25°C)

Параметры, подвергаемые контролю	Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А			
	день 0	5 дней	10 дней	1 месяц
Общее содержание примесей (%)	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%
Влага (%)	0,07%	0,1%	0,1%	0,1%
Кристаллическая форма	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I	Кристаллическая форма I

Таблица 9

Результаты испытаний с воздействующими факторами в виде высокой температуры (60±2°C), освещения (4500±500 люкс, 25°C), высокой влажности (25°C, RH 75±5%)

Параметры, подвергаемые контролю	день 0	Аморфная форма морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А					
		5 дней			10 дней		
		60°C	Освещение	75% RH	60°C	Освещение	75% RH
Содержание (%)	98,60	98,43	98,29	98,51	98,48	97,80	98,62
Общее содержание примесей (%)	1,32	1,54	1,68	1,37	1,46	2,16	1,31

Таблица 10

Результаты испытаний с воздействующими факторами в виде высокой температуры (60±2°C), освещения (4500±500 люкс, 25°C), высокой влажности (25°C, RH 75±5%)

Параметры, подвергаемые контролю	день 0	Кристаллическая форма II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А					
		5 дней			10 дней		
		60°C	Освещение	75% RH	60°C	Освещение	75% RH
Содержание (%)	96,65	95,85	96,26	96,75	97,0	95,80	96,24
Общее содержание примесей (%)	3,28	4,04	3,64	3,18	2,97	4,14	3,61

Данные в табл. 6-8 выше показывают, что кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, обладает хорошей стабильностью в условиях высокой температуры, высокой влажности и освещения без изменения химической чистоты и формы кристалла.

После помещения аморфных образцов морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в условия освещения (4500±500 люкс, 25°C), высокой температуры (60°C) и высокой влажности (25°C, RH 75%) на 10 дней соответственно, во внешнем виде существенных изменений не происходило. Из данных в табл. 9 выше видно, что общее содержание примесей в образцах незначительно увеличивалось в условиях высокой температуры (60°C) и высокой влажности (25°C, RH 75%); общее содержание примесей существенно увеличивалось в условиях освещения (4500±500 люкс, 25°C), указывая на то, что образцы нестабильны в условиях освещения.

Сложнее получить кристаллическую форму II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, и ее чистота также несколько хуже. После помещения образцов в условия освещения (4500±500 люкс, 25°C), высокой температуры (60°C) и высокой влажности (25°C, RH 75%) на 10 дней соответственно, во внешнем виде существенных изменений не происходило. Данные в табл. 10 выше показывают, что общее содержание примесей в образцах незначительно увеличивалось в условиях высокой температуры (60°C) и высокой влажности (25°C, RH 75%); общее содержание примесей существенно увеличивалось в условиях освещения (4500±500 люкс, 25°C), указывая на то, что образцы нестабильны при условиях освещения.

Можно увидеть, что кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, обладает хорошей стабильностью в условиях высокой температуры, высокой влажности и освещения.

Пример 2 влияния. Абсорбция пара.

Приблизительно 10 мг образца отбирали и сушили в течение 60 мин при температуре, установленной на 25°C, и влажности 0% RH, а затем определяли характеристики сорбции влаги образца при изменении влажности от 0% RH до 95% RH, и определяли характеристики десорбции влаги образца при изменении влажности от 95% RH до 0% RH; шаг изменения влажности составлял 5% RH; значение скорости изменения массы  $dm/dt$  менее 0,002% рассматривали как сбалансированное равновесное, скорость изменения массы в пределах 5 мин, составляющую менее 0,01%/мин, рассматривали как стандарт равновесия в процессе испытания и максимальное время установления равновесия составляло 2 ч. Определяли изотермические характеристики адсорбции/десорбции воды при данных условиях испытания и проводили детектирование при помощи XRPD на образцах после испытания на DVS.

Как можно увидеть из DVS кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, что показано на фиг. 5, кристаллическая форма I увеличивается на 0,23% по массе при относительной влажности от 0 до 90% и на 0,34% по массе при относительной влажности от 0 до 95% по сравнению с исходной массой.

Как можно увидеть из DVS кристаллической формы II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, что показано на фиг. 9, кристаллическая форма II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, увеличивается на 6,237% по массе при относительной влажности от 0 до 95% по сравнению с исходной массой.

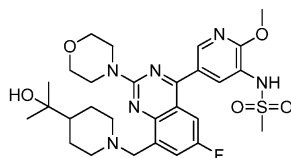
При относительной влажности от 0 до 95% увеличение веса кристаллической формы II морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в 18 раз больше, чем кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, что свидетельствует о меньшей гигроскопичности кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А.

Можно увидеть, что кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, обладает хорошей стабильностью и очень низкой гигроскопичностью.

Следует понимать, что описанные в данном документе варианты осуществления предназначены только для иллюстративных целей и что усвоение вариантов осуществления будет способствовать лучшему пониманию настоящего изобретения, но они не предназначены для ограничения содержания настоящего изобретения. Специалистами в данной области могут быть реализованы многие изменения как в материалах, так и способах без отклонения от объема настоящего изобретения, и такие изменения или усовершенствования включены в сущность и объем настоящей заявки и объем приложенной формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$ :  $7,7\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $12,4\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$  и  $18,4\pm 0,2^\circ$ ,



**A**

2. Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, по п.1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит дифракционные пики при одном или более из следующих значений угла  $2\theta$ :  $11,0\pm 0,2^\circ$ ,  $11,3\pm 0,2^\circ$ ,  $19,5\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,8\pm 0,2^\circ$ ,  $22,6\pm 0,2^\circ$ ,  $23,2\pm 0,2^\circ$ ,  $23,6\pm 0,2^\circ$ ,  $24,3\pm 0,2^\circ$ ,  $25,8\pm 0,2^\circ$  и  $28,7\pm 0,2^\circ$ .

3. Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А,

по п.1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$ :  $7,7\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $11,0\pm 0,2^\circ$ ,  $12,4\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$ ,  $18,4\pm 0,2^\circ$ ,  $23,6\pm 0,2^\circ$  и  $24,3\pm 0,2^\circ$ ; и/или

кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется инфракрасным спектром поглощения, содержащим характеристические пики при 3445, 3246, 3018, 3001, 2972, 2953, 2924, 2910, 2891, 2850, 1604, 1589, 1552, 1506, 1489, 1458, 1413, 1365, 1155 и  $775\text{ см}^{-1}$ ; и/или

кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется графиком дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащим пик поглощения, соответствующий  $204,3\pm 3^\circ\text{C}$  и теплоте плавления  $98,70\text{ Дж/г}$ .

4. Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, по п.3, где

порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$ :  $7,7\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $11,0\pm 0,2^\circ$ ,  $11,3\pm 0,2^\circ$ ,  $12,4\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$ ,  $18,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,5\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,8\pm 0,2^\circ$ ,  $22,6\pm 0,2^\circ$ ,  $23,2\pm 0,2^\circ$ ,  $23,6\pm 0,2^\circ$ ,  $24,3\pm 0,2^\circ$ ,  $25,8\pm 0,2^\circ$  и  $28,7\pm 0,2^\circ$ ; и/или

кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется инфракрасным спектром поглощения, включающим характеристические пики, формы колебаний, группы и интенсивность пика поглощения, показанные в следующей таблице:

Волновое число пика поглощения ( $\text{см}^{-1}$ )	Форма колебания	Группа	Интенсивность пика поглощения
3445	Валентное колебание -О-Н	-ОН	m
3246	Валентное колебание -N-Н	-NH	s
3018, 3001, 2972, 2953, 2924, 2910, 2891, 2850	Валентное колебание -С-Н	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>2</sub> -, -CH-	m
1604, 1589, 1506, 1489	Колебание скелета ароматического кольца	Ароматическое кольцо	m
1552	Деформационное колебание -NH	-NH (метансульфонамид)	s
1458, 1365	Деформационное колебание -С-Н	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>2</sub> -, -CH-	s
1413	Деформационное колебание -ОН (третичный спирт)	-ОН	s
1365	Валентное колебание -SO <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> -	s
1155	Деформационное колебание -SO <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> -	s
775	Деформационное колебание ароматического кольца	Ароматическое кольцо	s

и/или кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется таким же графиком термогравиметрического анализа, как показан на фиг. 3; и/или

кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется таким же графиком дифференциальной сканирующей калориметрии, как показан на фиг. 4.

5. Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, по любому из пп.1-4, где кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при значениях дифракционного угла  $2\theta$ , для которых значения высоты пика в процентах показаны в следующей таблице:

Номер	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Процент высоты пика (%)
1	7,239	5,5
2	7,666	18,4
3	9,732	34,5
4	10,962	25,7
5	11,318	5,4
6	12,385	89,2
7	15,377	65,5
8	17,404	100,0
9	17,971	99,4
10	18,382	89,6
11	19,516	11,0
12	20,111	24,6
13	21,795	36,0
14	22,551	15,8
15	23,191	16,5
16	23,564	53,2
17	24,300	30,5
18	25,799	13,9
19	28,684	21,5

6. Кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, по п.5, где

кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется по существу такой же порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной посредством угла  $2\theta$ , как показана на фиг. 1; и/или

кристаллическая форма I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, характеризуется таким же инфракрасным спектром поглощения, как показан на фиг. 2.

7. Способ получения кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, по любому из пп.1-6, где способ включает перемешивание морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в растворителе А и растворителе В, растворение и обеспечение кристаллизации,

при этом растворитель А является одним или более, выбранным из тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, этанола, этилацетата, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и диметилсульфоксида; и

при этом растворитель В является одним или более, выбранным из н-гептана, н-гексана, циклогексана, циклопентана, н-пентана, петролейного эфира и воды.

8. Способ получения кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, по п.7, где

когда растворитель А является одним или более, выбранным из тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, этанола и этилацетата, то растворитель В является одним или более, выбранным из н-гептана, н-гексана, циклогексана, циклопентана, н-пентана и петролейного эфира; и/или

когда растворитель А является одним или более, выбранным из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и диметилсульфоксида (DMSO), то растворитель В является водой; и/или

способ включает растворение морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, в растворителе А с получением смешанного раствора, добавление растворителя В к раствору и обеспечение кристаллизации.

9. Применение кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, по любому из пп.1-6 в получении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, ассоциированного с Р13-киназой, где лекарственный препарат необязательно применяется в комбинации с другим терапевтическим средством.

10. Применение по п.9, где заболевание, ассоциированное с Р13-киназой, представляет собой одно или более из рака, иммунопатологических заболеваний, метаболических нарушений и/или нарушений со стороны эндокринной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных инфекций и воспаления, а также неврологических заболеваний.

11. Применение по п.9, где

иммунопатологические заболевания представляют собой одно или более из ревматоидного артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона и системной красной волчанки; и/или

сердечно-сосудистые заболевания представляют собой гематологические новообразования; и/или вирусная инфекция и воспаление представляют собой астму и/или атопический дерматит.

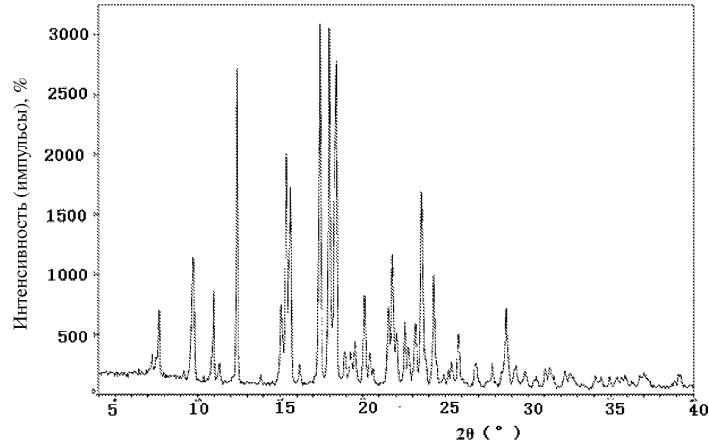
12. Фармацевтическая композиция для ингибирования Р13-киназы, содержащая кристаллическую форму I морфолинохиназолинового соединения, представленного формулой А, по любому из пп.1-6 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Способ лечения заболевания, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы I морфолинохиназолинового соединения, представленного форму-

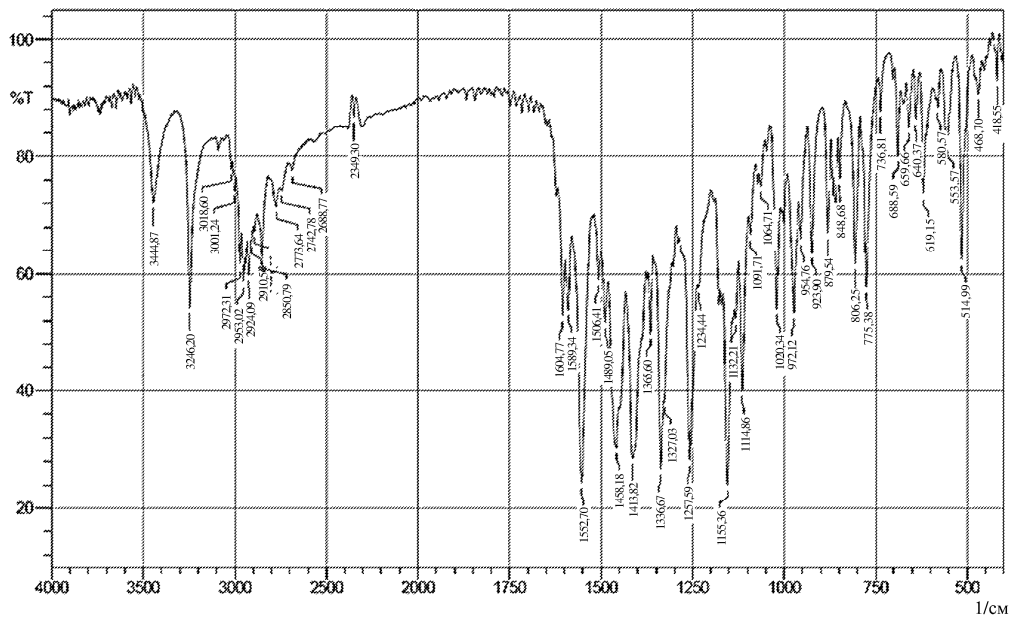


лой А, по любому из пп.1-6 или фармацевтической композиции по п.12, причем заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с Р13-киназой.

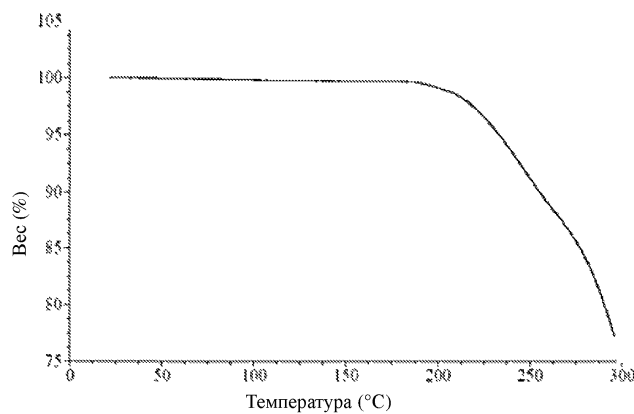
14. Способ по п.13, где заболевание представляет собой одно или более из рака, иммунопатологических заболеваний, метаболических нарушений и/или нарушений со стороны эндокринной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных инфекций, воспаления и неврологических заболеваний.



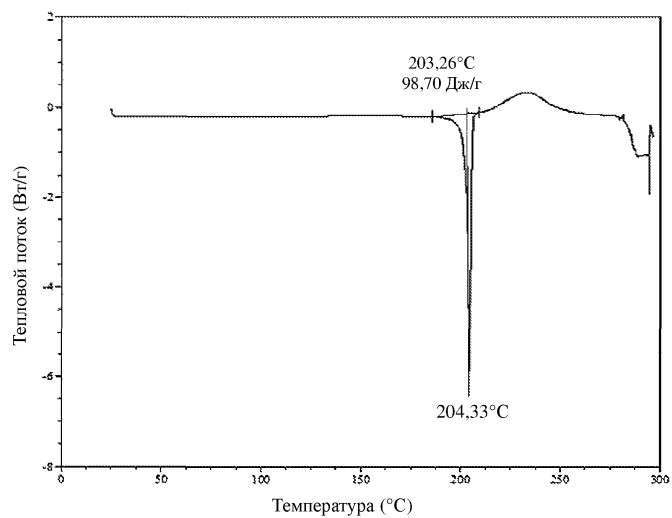
Фиг. 1



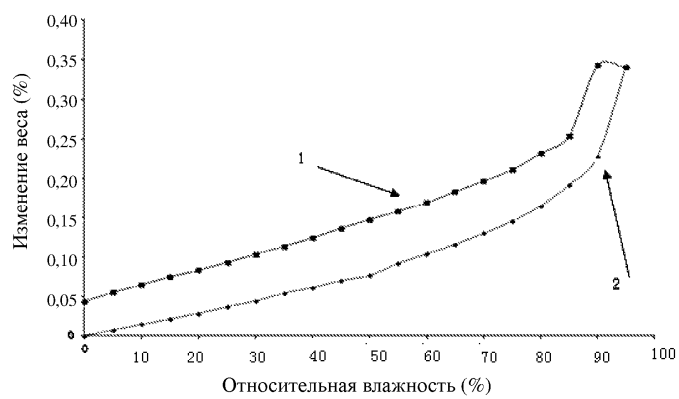
Фиг. 2



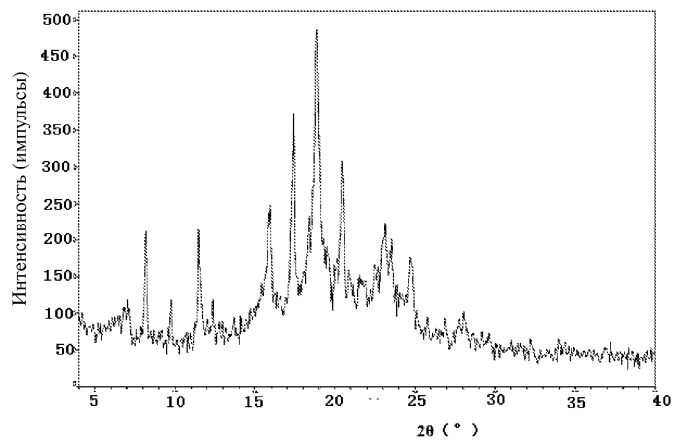
Фиг. 3



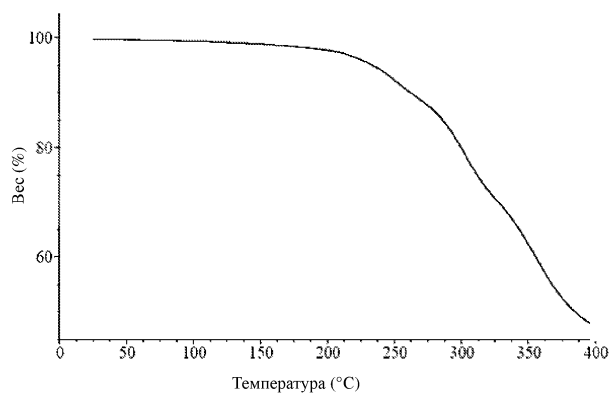
Фиг. 4



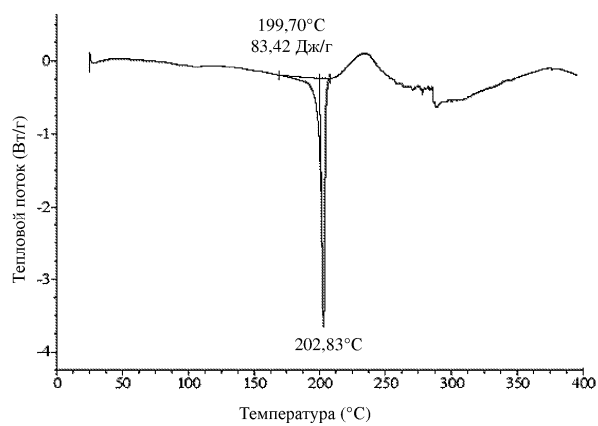
Фиг. 5



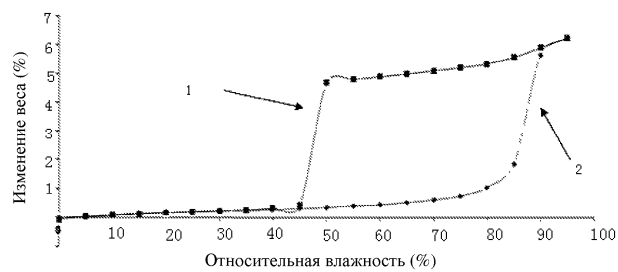
Фиг. 6



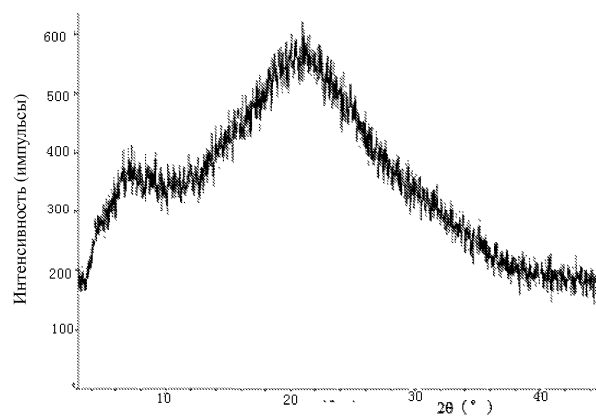
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

