

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290108** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.08.03**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.06.22**

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)

**(54) СОЛИ СОЕДИНЕНИЯ, КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СОЛЕЙ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **201910542355.6**

(32) **2019.06.21**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2020/097482**

(87) **WO 2020/253875 2020.12.24**

(71) Заявитель:  
**ГАН ЭНД ЛИ ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:

**Инь Лэй, Яо Чжэнлинь (CN)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,  
Строкова О.В., Христофоров А.А.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова  
М.Ю., Парамонова К.В., Прищепный  
С.В., Джермакян Р.В. (RU)**

(57) Описаны фумарат, малеат, адипат и сукцинат соединения 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин, множественные кристаллические формы его солей, способ их получения и применение. Подтверждено, что вышеуказанные соли или их кристаллические формы могут служить лучшей заменой 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин для обеспечения преодоления его недостатков в плане растворимости, высокого риска влияния приема пищи, стабильности и им подобных; кроме того, вышеуказанные соли или их кристаллические формы имеют относительно низкую гигроскопичность и высокую практическую ценность.

**A1**

**202290108**

**202290108**

**A1**

# СОЛИ СОЕДИНЕНИЯ, КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СОЛЕЙ, И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Данная заявка притязает на приоритет предварительной заявки на патент КНР CN201910542355.6, поданной 21 июня 2019 г., которая полностью приведена здесь в качестве ссылки.

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к ряду солей ингибитора CDK4/6, кристаллическим формам солей, способу их получения и применению.

Уровень техники

Клеточный цикл является важной частью жизнедеятельности клетки. В рамках нормального процесса клеточного роста реализация процесса клеточного цикла зависит от точной и строгой регуляции клеточного цикла за счет различных уровней регуляторных факторов. Ядром данных регуляторных факторов является циклинзависимая киназа (CDK) и ее положительные и отрицательные регуляторы, т.е. циклин и ингибитор циклинзависимой киназы (CDI). Комплекс CDK-циклин, образованный циклинзависимой киназой и циклином, участвует в росте, пролиферации, состоянии покоя или апоптозе клеток. В рамках клеточного цикла циклины непрерывно экспрессируются и периодически расщепляются и, соответственно, связываются с транзистентно активируемыми ими CDK. За счет активности CDK катализируется фосфорилирование различных субстратов для достижения стимулирующего и трансформирующего эффекта на различные фазы клеточного цикла.

В настоящее время обнаружено 13 членов семейства CDK, а именно от CDK1 до CDK13; при этом CDK1, CDK2, CDK3, CDK4 и CDK6 участвуют в регуляции клеточной пролиферации, а CDK7,

CDK8, CDK9, CDK11, CDK12 и CDK13 участвуют в регуляции транскрипции.

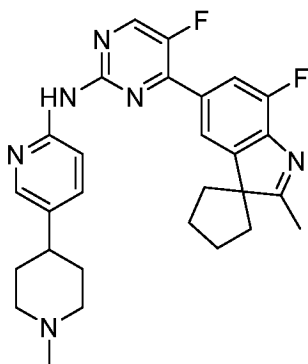
Циклин подразделяется на формы от A до L, при этом различные CDK связаны с различными подтипами циклина. Среди них семейство циклинов D (циклин D1, D2, D3) начинает экспрессироваться в рамках фазы G1 и связывает и активирует CDK4 и CDK6 с образованием комплекса CDK4/6-циклин D, так что ряд субстратов, включая белок ретинобластомы (Rb), подвергаются фосфорилированию. После фосфорилирования Rb высвобождает белки, которые связываются с ним и ингибируются им, в основном факторы транскрипции, такие как E2F, при этом E2F активирует и транскрибирует некоторые гены, необходимые для вступления в фазу S (MA Ke, Research progress in antitumor effect of a CDK4/6, *World Notes on Antibiotics*, 2013, 34 (5): 197-202). Если баланс нарушается из-за различных факторов, независимо от того, увеличивается ли сигнал, который способствует пролиферации клеток, или сигнал, который ингибирует пролиферацию клеток, снижается до определенной степени, то пролиферация клеток выйдет из-под контроля и появятся опухоли. В рамках исследования было обнаружено, что около 80% опухолей человека имеют аномалии пути циклина D-CDK4/6-INK4-Rb (1. Malumbres M, Barbacid M., To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2001, 1 (3): 222; и 2. Shapiro GL., Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment [J]. *J Clinical Oncology*, 2006, 24 (11): 1770). Изменение этого пути ускоряет прогрессирование фазы G1, так что ускоряется пролиферация опухолевых клеток и достигается преимущество в плане выживаемости. Следовательно, вмешательство в этот путь стало терапевтической стратегией, при этом CDK4/6 стала одной из потенциальных мишеней для противоопухолевого лечения.

Преимущества CDK4/6 в качестве мишени для противоопухолевого лечения заключаются в том, что (1) большинство пролиферирующих клеток полагаются на CDK2 или CDK4/6 для

пролиферации, однако ингибиторы CDK4/6 не проявляют цитотоксичность в качестве "ингибиторов любых CDK", такую как супрессия костного мозга и кишечные реакции; и (2) доклинические эксперименты показали, что если уровень клеточного циклина D повышен или p16INK4a инактивирован, то чувствительность клеток к лекарствам может увеличиться, при этом вследствие вышеуказанного явления в опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками в некоторой степени повышается нацеливание лекарств.

Помимо ингибирования роста опухоли, ингибиторы CDK также используются для лечения других заболеваний, например для лечения сердечно-сосудистых расстройств, в том числе атеросклероза, рестеноза после имплантации сосудистого стента и других сердечно-сосудистых нарушений, вызванных аномальной пролиферацией клеток, например для лечения заболеваний, вызванных грибами, простейшими паразитами (такими как *Plasmodium falciparum*) и ДНК- и РНК-вирусными инфекциями, включая малярию, ВИЧ и им подобных. Кроме того, в рамках исследований было обнаружено, что ингибиторы CDK также могут применяться при аутоиммунных системных заболеваниях (таких как псориаз, ревматоидный артрит, гломерулонефрит и красная волчанка) и для подавления пролиферации воспалительных клеток.

В китайской заявке CN 106810536 раскрыт эффективный ингибитор CDK4/6, 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин, соответствующий формуле I:



I

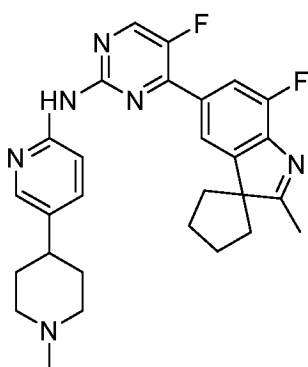
Несмотря на то, что это соединение является эффективным ингибитором CDK4/6, все еще существуют проблемы в плане применения данного соединения в фармацевтических продуктах, например 1) свободное основание (также называемое свободным амином) соединения имеет низкую растворимость в воде. Даже несмотря на то, что выбрана оптимальная кристаллическая форма А соединения (см. сравнительный пример 1 ниже), его растворимость в воде составляет лишь 75 мкг/мл, а в симулируемом кишечном соке проявляется относительно высокий эффект влияния приема пищи, то есть разница между растворимостью в симулируемом кишечном соке натощак (FaSSIF) и растворимостью в симулируемом кишечном соке после приема пищи (FeSSIF) является большой, при этом риск влияния приема пищи является высоким. При введении соединения пациентам оно имеет высокий риск влияния приема пищи и плохую стабильность. В условиях слегка повышенной температуры или светового освещения (например, 4500 люкс), а также в условиях высокой температуры и высокой влажности (например, 40°C/75% относительной влажности) чистота соединения снижается, что неблагоприятно для применения и хранения соединения. Таким образом, является необходимым предложить подходящие альтернативы для решения подобных проблем.

#### Краткое описание изобретения

Первая цель настоящего изобретения заключается в реализации

соли ингибитора CDK4/6 для лучшей замены 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амина для преодоления его недостатков в плане растворимости, высокого риска влияния приема пищи, стабильности и им подобных, при этом в то же время вышеуказанная соль имеет относительно низкую гигроскопичность.

В частности, настоящее изобретение относится к соли соединения, соответствующего формуле I:



Формула I

Соль выбрана из фумарата, малеата, адипата или сукцината, то есть четырех солей 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амина: фумарата, малеата, адипата и сукцината 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амина.

Несмотря на то, что было доказано, что 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин является эффективным ингибитором CDK4/6, последующие исследования показали, что все еще существуют проблемы с применением этого соединения в фармацевтических продуктах. Для поиска подходящих альтернатив изобретатели изучили большое количество солей 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-

N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин, однако в последующих дальнейших исследованиях было установлено, что различные соли 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин сильно различаются в плане растворимости, влияния приема пищи, гигроскопичности и стабильности, при этом многие соли обладают меньшей стабильностью и более высокой гигроскопичностью, чем свободное основание. Для получения лучших альтернатив, были проведены многочисленные эксперименты по изучению большого количества солей, включая, но без ограничения, гидрохлорид, фосфат, лактат, малеат, фумарат, сукцинат, малат, адипинат, тартрат, гиппурат, цитрат, гликолят, малонат, бензоат, гентизат, себацинат, 1-гидрокси-2-нафтоат, оксалат, метансульфонат, этандисульфат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и гидробромид, а также большое количество кристаллических форм вышеупомянутых солей, полученных при различных реакционных условиях, при этом в настоящем изобретении неожиданно было обнаружено, что четыре конкретные соли, а именно фумарат, малеат, сукцинат и адипат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин а обладают одной или несколькими из следующих превосходных характеристик по сравнению с 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амином и различными другими его солями и кристаллическими формами:

- 1) более высокой растворимостью в воде и симулируемом кишечном соке натощак (FaSSIF);
- 2) одинаковой растворимостью в симулируемом кишечном соке натощак (FaSSIF) и в симулируемом кишечном соке после приема пищи (FeSSIF) с относительно низким риском влияния приема пищи;
- 3) превосходной стабильностью; и

4) относительно низкой гигроскопичностью, сравнимой с оптимальной кристаллической формой А свободного основания.

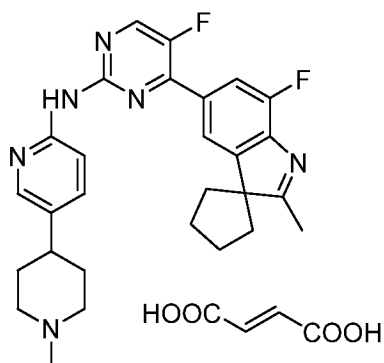
В качестве одного из параллельных решений в рамках настоящей заявки настоящее изобретение относится к фумарату 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.

Фумарат имеет более высокую растворимость в воде и FaSSIF, чем свободное основание, и имеет аналогичную растворимость в FaSSIF и FeSSIF, то есть меньший риск влияния приема пищи. Более того, кристаллическая форма фумарата, диспергированного в воде, FaSSIF и FeSSIF, очень стабильна и не изменяется во время теста на растворимость, в то время как другие соли свободного основания, такие как метансульфонат, будут изменяться с образованием кристаллической формы. В то же время фумарат неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения влаги. В целом, в области медицины, при превращении соединения из формы в виде основания в соль, соль будет иметь более высокую гигроскопичность, чем свободное основание. Например, каждая кристаллическая форма метансульфоната и гидрохлорида свободного основания по настоящему изобретению имеет сильную гигроскопичность, при этом кристаллическая форма будет подвергаться изменению после поглощения влаги. Более того, фумарат обладает лучшей физической и химической стабильностью, чем свободное основание и другие соли, в условиях высокой влажности и светового освещения.

В одном варианте осуществления соотношение (здесь имеется в виду молярное соотношение) иона фумарата и свободного основания в фумарате

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин составляет  $n:1$ , где  $n \geq 0,5$ , предпочтительно  $n$  равно 0,5, 1 или 2, более предпочтительно

n равно 1, например монофумарат, соответствующий следующей формуле II:



II.

В одном варианте осуществления фумарат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин по настоящему изобретению включает одну или несколько кристаллических форм, предпочтительно фумарат присутствует в виде одной кристаллической формы или смеси нескольких кристаллических форм, в частности предпочтительно фумарат присутствует в одной кристаллической форме.

В одном варианте осуществления фумарат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин по настоящему изобретению содержит молекулы растворителя (предпочтительно с переменным содержанием), предпочтительно соль содержит молекулы воды (предпочтительно с переменным содержанием).

Термин "переменное содержание" в "молекулах растворителя с переменным содержанием" обозначает здесь, что количество молекул растворителя в различных солях (таких как фумарат, адипат, малеат, сукцинат и так далее) может варьироваться, в идеале, например, молярное соотношение фумарата 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин и

растворителя составляет 1:m, где  $m \geq 0,5$ , предпочтительно m равно 0,5, 1, 2, 3, 4 или 5, более предпочтительно m равно 0,5 или 1.

Предпочтительно фумарат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин включает одну или несколько из следующих кристаллических форм, предпочтительно фумарат присутствует в виде любой одной из следующих кристаллических форм фумарата или смеси нескольких кристаллических форм фумарата, более предпочтительно в одной из следующих кристаллических форм, при этом рентгеновская порошковая дифрактограмма данной кристаллической формы, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $7,0^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$ , и  $24,1^\circ$ ; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $10,5^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $20,6^\circ$ , и  $23,9^\circ$ ; или

(3) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,9^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$ , и  $23,9^\circ$ ;

предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,5^\circ$ ,  $7,0^\circ$ ,  $9,2^\circ$ ,  $10,6^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$ , и  $24,1^\circ$ ;

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $8,9^\circ$ ,  $10,5^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $20,6^\circ$ ,  $22,5^\circ$ , и  $23,9^\circ$ ; или

(3) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,9^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$ ,  $23,9^\circ$ , и  $28,4^\circ$ ;

более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,5^\circ$ ,  $7,0^\circ$ ,

9,2°, 10,6°, 13,9°, 15,7°, 17,2°, 18,4°, 21,8°, и 24,1°; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при 4,5°, 8,9°, 10,5°, 17,1°, 17,9°, 18,3°, 20,6°, 22,5°, 23,9°, и 27,5°; или

(3) характерные дифракционные пики, показанные при 5,9°, 11,7°, 14,4°, 17,6°, 18,6°, 21,6°, 23,6°, 23,9°, 25,0°, и 28,4°.

Кристаллическая форма фумарата особенно предпочтительно имеет данные рентгеновской порошковой дифракции и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму, выбранную из любой одной из следующих (1)-(3):

(1) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 1; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.2;

(2) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 2; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.5; и

(3) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 3; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.8.

Вышеуказанные (1), (2), (3) соответствуют данным рентгеновской порошковой дифрактограммы кристаллической формы А (здесь и далее обозначаемой как кристаллическая форма А фумарата), кристаллической формы В (здесь и далее обозначаемой как кристаллическая форма В фумарата) и кристаллической формы С (здесь и далее обозначаемой как кристаллическая форма С фумарата) фумарата

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.

Вышеуказанные кристаллические формы можно различить с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), термогравиметрического анализа (TGA) или метода ядерного магнитного резонанса.

Что касается кристаллической формы А фумарата:

кроме того, кривая DSC вышеуказанной кристаллической формы А фумарата демонстрирует эндотермический пик при 254,6°C;

кроме того, вышеуказанная кристаллическая форма А фумарата имеет потерю массы 2,50% при нагревании от комнатной температуры до 180°C;

предпочтительно, вышеуказанная кристаллическая форма А фумарата имеет кривые DSC и TGA по существу такие, как показано на Фиг. 3.

Кристаллическая форма А фумарата, описанная в настоящем изобретении, имеет относительно высокую кристалличность и относительно высокую температуру плавления, более высокую растворимость в воде и FaSSIF, чем свободное основание, и имеет аналогичную растворимость в FaSSIF и FeSSIF, то есть меньший риск влияния приема пищи. Более того, кристаллическая форма А фумарата неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения влаги. В то же время, она обладает лучшей физической и химической стабильностью, чем свободное основание, в условиях высокой влажности и светового освещения.

Что касается кристаллической формы В фумарата:

кроме того, кривая DSC вышеуказанной кристаллической формы В фумарата демонстрирует эндотермический пик при 254,4°C;

кроме того, вышеуказанная кристаллическая форма В фумарата имеет потерю массы 2,71% при нагревании от комнатной температуры до 130°C;

Предпочтительно, вышеуказанная кристаллическая форма В фумарата имеет кривые DSC и TGA по существу такие, как показано на Фиг.6.

Кристаллическая форма В фумарата, описанная в настоящем изобретении, имеет относительно высокую кристалличность и

относительно высокую температуру плавления, более высокую растворимость в воде и FaSSIF, чем свободное основание, и имеет аналогичную растворимость в FaSSIF и FeSSIF, то есть меньший риск влияния приема пищи. Более того, кристаллическая форма В фумарата неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения влаги. В то же время, кристаллическая форма В фумарата обладает лучшей физической и химической стабильностью, чем свободное основание в условиях, высокой влажности и светового освещения.

Что касается кристаллической формы С фумарата:

кроме того, кривая DSC вышеуказанной кристаллической формы С фумарата демонстрирует эндотермический пик при 240,2°C;

кроме того, вышеуказанная кристаллическая форма С фумарата имеет потерю массы 1,95% при нагревании от комнатной температуры до 130°C.

Предпочтительно, вышеуказанная кристаллическая форма С фумарата имеет кривые DSC и TGA по существу такие, как показано на Фиг.9.

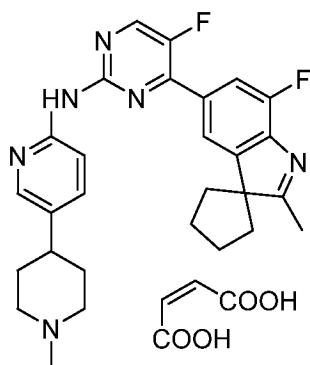
Кристаллическая форма С фумарата, описанная в настоящем изобретении, имеет относительно высокую кристалличность и относительно высокую температуру плавления, относительно высокую растворимость в FeSSIF. Более того, кристаллическая форма С фумарата неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения влаги. В то же время, она обладает лучшей физической и химической стабильностью, чем свободное основание, в условиях высокой влажности и светового освещения.

В качестве второго параллельного решения в рамках настоящей заявки настоящее изобретение относится к малеату ингибитора CDK4/6, то есть малеату

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.

Малеат имеет более высокую растворимость в воде и FaSSIF, чем свободное основание, и имеет аналогичную растворимость в FaSSIF и FeSSIF, то есть меньший риск влияния приема пищи. Более того, малеат неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения влаги. В то же время, малеат обладает лучшей физической и химической стабильностью в условиях высокой влажности и светового освещения.

В одном варианте осуществления соотношение иона малеата и свободного основания в малеате 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин составляет  $n:1$ , где  $n \geq 0,5$ , предпочтительно  $n$  равно 0,5, 1 или 2, более предпочтительно  $n$  равно 1, например мономалеат, соответствующий следующей формуле III:



III

В одном варианте осуществления малеат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин по настоящему изобретению включает одну кристаллическую форму или несколько кристаллических форм, предпочтительно малеат присутствует в виде одной кристаллической формы или смеси

нескольких кристаллических форм, особенно предпочтительно малеат присутствует в виде одной кристаллической формы.

В одном варианте осуществления малеат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин по настоящему изобретению содержит молекулы растворителя (предпочтительно с переменным содержанием), предпочтительно соль содержит молекулы воды (предпочтительно с переменным содержанием).

Предпочтительно малеат включает одну или несколько из следующих кристаллических форм малеата, предпочтительно малеат присутствует в виде любой одной из следующих кристаллических форм малеата или в виде смеси нескольких кристаллических форм малеата, особенно предпочтительно в виде любой одной из следующих кристаллических форм малеата:

Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $7,8^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $18,4^\circ$  и  $22,7^\circ$ ; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,7^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $23,6^\circ$ .

Предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы малеата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $7,3^\circ$ ,  $7,8^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $20,7^\circ$  и  $22,7^\circ$ ; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,7^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,6^\circ$  и  $24,8^\circ$ .

Более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы малеата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при 7,3°, 7,8°, 9,0°, 13,6°, 15,7°, 17,9°, 18,4°, 20,7°, 22,7° и 24,1°; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при 5,7°, 13,7°, 14,1°, 17,2°, 17,6°, 17,9°, 18,9°, 21,9°, 23,6°, и 24,8°.

Особенно предпочтительно, кристаллическая форма малеата имеет данные рентгеновской порошковой дифракции и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму, выбранную из любой одной из следующих (1)-(2):

(1) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 4; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.11; и

(2) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 5; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.14.

Вышеуказанные (1) и (2) соответствуют данным рентгеновской порошковой дифрактограммы кристаллической формы А (здесь и далее обозначаемой как кристаллическая форма А малеата) и кристаллической формы В (здесь и далее обозначаемой как кристаллическая форма В малеата) малеата 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.

Вышеуказанные кристаллические формы можно различить с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) или метода ядерного магнитного резонанса.

Что касается кристаллической формы А малеата:

кроме того, кривая DSC вышеуказанной кристаллической формы А малеата демонстрирует эндотермический пик при 188,3°C;

кроме того, вышеуказанная кристаллическая форма А малеата имеет потерю массы 3,48% при нагревании от комнатной температуры до 130°C.

Предпочтительно, вышеуказанная кристаллическая форма А

малеата имеет кривые DSC и TGA по существу такие, как показано на Фиг.12.

Кристаллическая форма А малеата, описанная в настоящем изобретении, имеет относительно высокую кристалличность и относительно высокую температуру плавления, более высокую растворимость в воде и FaSSIF, чем свободное основание, и имеет аналогичную растворимость в FaSSIF и FeSSIF, то есть меньший риск влияния приема пищи. Более того, кристаллическая форма А малеата неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения влаги. В то же время, кристаллическая форма А малеата обладает лучшей физической и химической стабильностью в условиях высокой влажности и светового освещения.

Что касается кристаллической формы В малеата:

Кроме того, кривая DSC вышеуказанной кристаллической формы В малеата демонстрирует эндотермический пик при 216,6°C;

Кроме того, вышеуказанная кристаллическая форма В малеата имеет потерю массы 3,61% при нагревании от комнатной температуры до 130°C.

Предпочтительно, вышеуказанная кристаллическая форма В малеата имеет кривые DSC и TGA по существу такие, как показано на Фиг.15.

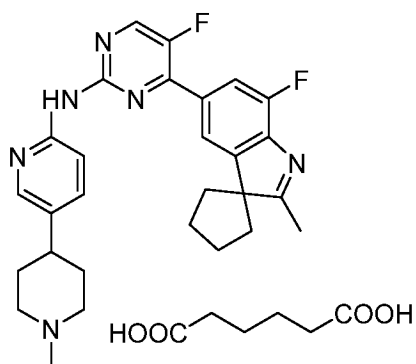
Кристаллическая форма В малеата, описанная в настоящем изобретении, имеет относительно высокую кристалличность и относительно высокую температуру плавления, более высокую растворимость в воде и FaSSIF, чем свободное основание, и имеет аналогичную растворимость в FaSSIF и FeSSIF, то есть меньший риск влияния приема пищи. Более того, кристаллическая форма В малеата неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения

влаги. В то же время, кристаллическая форма В малеата обладает лучшей физической и химической стабильностью в условиях высокой влажности и светового освещения.

В качестве третьего параллельного решения в рамках настоящей заявки настоящее изобретение относится к адипату 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.

Адипат имеет более высокую растворимость в воде и FaSSIF, чем свободное основание, и имеет аналогичную растворимость в FaSSIF и FeSSIF, то есть меньший риск влияния приема пищи. Более того, адипат неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения влаги. В то же время, адипат обладает лучшей физической и химической стабильностью в условиях высокой влажности и светового освещения.

В одном варианте осуществления соотношение иона адипата и свободного основания в адипате 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин по настоящему изобретению составляет n:1, где  $n \geq 0,5$ , предпочтительно n равно 0,5, 1 или 2, более предпочтительно n равно 1, например моноадипат, соответствующий следующей формуле IV.



Формула IV

В одном варианте осуществления адипат

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин по настоящему изобретению включает одну кристаллическую форму или несколько кристаллических форм или может присутствовать в виде одной кристаллической формы или смеси нескольких кристаллических форм, при этом адипат предпочтительно присутствует в виде одной кристаллической формы.

В одном варианте осуществления адипат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин по настоящему изобретению содержит молекулы растворителя (предпочтительно с переменным содержанием), предпочтительно адипат содержит молекулы воды (предпочтительно с переменным содержанием).

Предпочтительно адипат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин включает следующую кристаллическую форму (здесь и далее также обозначаемую как кристаллическая форма А адипата) или присутствует только в виде следующей кристаллической формы адипата, при этом рентгеновская порошковая дифрактограмма данной кристаллической формы, соответствующей углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по крайней мере, включает: характерные дифракционные пики, показанные при  $4,3^\circ$ ,  $8,5^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $21,7^\circ$  и  $28,2^\circ$ .

Предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы адипата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает: характерные дифракционные пики, показанные при  $4,3^\circ$ ,  $8,5^\circ$ ,  $13,0^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $18,2^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $21,7^\circ$  и  $28,2^\circ$ .

Более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы адипата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает: характерные дифракционные пики, показанные при  $4,3^\circ$ ,  $8,5^\circ$ ,  $13,0^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,

18,2°, 19,9°, 21,7° и 28,2°.

Особенно предпочтительно кристаллическая форма адипата имеет: данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 6; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.17.

Вышеуказанная кристаллическая форма может быть подтверждена с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) или метода ядерного магнитного резонанса.

Кроме того, кривая DSC вышеуказанной кристаллической формы А адипата демонстрирует эндотермический пик при 171,8°C.

Кроме того, вышеуказанная кристаллическая форма А адипата имеет потерю массы 0,95% при нагревании от комнатной температуры до 130°C.

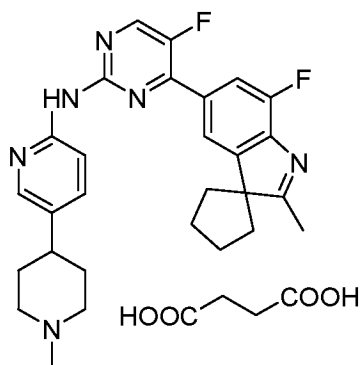
Предпочтительно, вышеуказанная кристаллическая форма А адипата имеет кривые DSC и TGA по существу такие, как показано на Фиг.18.

В качестве четвертого параллельного решения в рамках настоящей заявки настоящее изобретение относится к сукцинату 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.

Сукцинат имеет более высокую растворимость в воде и FaSSIF, чем свободное основание, и имеет аналогичную растворимость в FaSSIF и FeSSIF, то есть меньший риск влияния приема пищи. Более того, сукцинат неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения влаги. В то же время, сукцинат обладает лучшей физической и химической стабильностью в условиях высокой влажности и светового освещения.

В одном варианте осуществления соотношение иона сукцината и свободного основания в сукцинате

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
составляет  $n:1$ , где  $n \geq 0,5$ , предпочтительно  $n$  равно 0,5, 1 или 2, более предпочтительно  $n$  равно 1, например моносукцинат, соответствующий следующей формуле V:



Формула V

В одном варианте осуществления сулцинат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин по настоящему изобретению включает одну или несколько кристаллических форм или может присутствовать в виде одной кристаллической формы или смеси нескольких кристаллических форм, при этом сулцинат предпочтительно присутствует в виде одной кристаллической формы.

В одном варианте осуществления сулцинат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин по настоящему изобретению содержит молекулы растворителя (предпочтительно с переменным содержанием), предпочтительно сулцинат содержит молекулы воды (предпочтительно с переменным содержанием).

Предпочтительно сулцинат 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин включает следующую кристаллическую форму (здесь и далее также

обозначаемую как кристаллическая форма А сукцината) или присутствует только в виде следующей кристаллической формы сукцината, при этом рентгеновская порошковая дифрактограмма данной кристаллической формы, соответствующей углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по крайней мере, включает:

характерные дифракционные пики, показанные при  $5,4^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $21,1^\circ$  и  $24,3^\circ$ . Предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы сукцината, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

характерные дифракционные пики, показанные при  $5,4^\circ$ ,  $9,5^\circ$ ,  $10,1^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $21,1^\circ$ , и  $24,3^\circ$ . Более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы сукцината, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

характерные дифракционные пики, показанные при  $5,4^\circ$ ,  $9,5^\circ$ ,  $10,1^\circ$ ,  $13,4^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $17,7^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $21,1^\circ$  и  $24,3^\circ$ ; или

особенно предпочтительно, кристаллическая форма А сукцината имеет: данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 8; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.22.

Что касается кристаллической формы А сукцината:

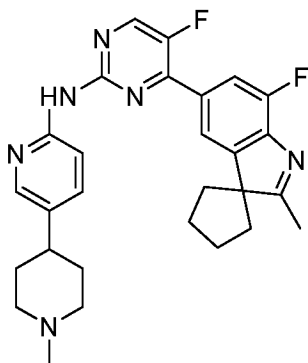
Кроме того, кривая DSC вышеуказанной кристаллической формы А сукцината демонстрирует эндотермические пики при  $192.3^\circ\text{C}$  и  $235.9^\circ\text{C}$ ; и

Кроме того, вышеуказанная кристаллическая форма А сукцината имеет потерю массы 2,43% при нагревании от комнатной температуры до  $130^\circ\text{C}$ .

Предпочтительно, вышеуказанная кристаллическая форма А сукцината имеет кривые DSC и TGA по существу такие, как показано на Фиг.23.

В качестве особенно предпочтительного технического решения

настоящее изобретение также относится к кристаллической форме fumarата соединения, соответствующего формуле I:



Формула I

Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы fumarата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

- (1) характерные дифракционные пики, показанные при  $7,0^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$  и  $24,1^\circ$ ; или
- (2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $10,5^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $20,6^\circ$  и  $23,9^\circ$ ; или
- (3) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,9^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$  и  $23,9^\circ$ .

Предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы fumarата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

- (1) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,5^\circ$ ,  $7,0^\circ$ ,  $9,2^\circ$ ,  $10,6^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$  и  $24,1^\circ$ ; или
- (2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $8,9^\circ$ ,  $10,5^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $20,6^\circ$ ,  $22,5^\circ$  и  $23,9^\circ$ ; или
- (3) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,9^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$ ,  $23,9^\circ$  и  $28,4^\circ$ .

Более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы fumarата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

- (1) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,5^\circ$ ,  $7,0^\circ$ ,

9.2°, 10,6°, 13,9°, 15,7°, 17,2°, 18,4°, 21,8°, и 24,1°; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при 4,5°, 8,9°, 10,5°, 17,1°, 17,9°, 18,3°, 20,6°, 22,5°, 23,9° и 27,5°; или

(3) характерные дифракционные пики, показанные при 5,9°, 11,7°, 14,4°, 17,6°, 18,6°, 21,6°, 23,6°, 23,9°, 25,0°, и 28,4°.

Предпочтительно, кристаллическая форма фумарата имеет данные рентгеновской порошковой дифракции и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму, выбранную из любой одной из следующих (1)-(3):

(1) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 1; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.2;

(2) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 2; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.5; и

(3) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 3; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.8.

В частности, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

характерные дифракционные пики, показанные при 7,0°, 13,9°, 18,4°, 21,8° и 24,1°; или

характерные дифракционные пики, показанные при 5,5°, 7,0°, 9.2°, 10,6°, 13,9°, 18,4°, 21,8°, и 24,1°; или

характерные дифракционные пики, показанные при 5,5°, 7,0°, 9.2°, 10,6°, 13,9°, 15,7°, 17,2°, 18,4°, 21,8° и 24,1°.

Особенно предпочтительно кристаллическая форма фумарата имеет:

данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 1; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.2.

Кроме того, кривая DSC вышеуказанной кристаллической формы А фумарата демонстрирует эндотермический пик при 254,6°C;

Кроме того, вышеуказанная кристаллическая форма А фумарата имеет потерю массы 2,50% при нагревании от комнатной температуры до 180°C;

Предпочтительно, вышеуказанная кристаллическая форма А фумарата имеет кривые DSC и TGA по существу такие, как показано на Фиг.3.

Кристаллическая форма А фумарата, описанная в настоящем изобретении, имеет относительно высокую кристалличность и относительно высокую температуру плавления, более высокую растворимость в воде и FaSSIF, чем свободное основание, и имеет аналогичную растворимость в FaSSIF и FeSSIF, то есть меньший риск влияния приема пищи. Более того, кристаллическая форма А фумарата неожиданно имеет низкую гигроскопичность, сравнимую со свободным основанием, при этом данная кристаллическая форма является стабильной без каких-либо изменений после поглощения влаги. В то же время, кристаллическая форма А фумарата обладает лучшей физической и химической стабильностью, чем свободное основание, в условиях высокой влажности и светового освещения.

Настоящее изобретение также относится к способу получения вышеуказанной кристаллической формы А фумарата, включающему реакцию 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин с фумаровой кислотой в реакционном растворителе, при этом реакционный растворитель представляет собой органический растворитель или водный раствор органического растворителя.

В соответствии со способом получения по настоящему изобретению "5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин" в качестве исходного материала может представлять собой коммерчески доступное сырье или может также представлять собой, что является особенно

предпочтительным,

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин, полученный согласно способу из Примера 17 заявки CN 106810536. Органический растворитель, описанный в настоящем изобретении, не является конкретно ограниченным при условии, что реакция 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин с фумаровой кислотой может быть реализована для получения кристаллической формы А фумарата. Предпочтительно органический растворитель представляет собой полярный органический растворитель. Еще более предпочтительно органический растворитель представляет собой один или несколько из спирта, кетона, галогенированного алкана, простого эфира и сложного эфира. Более предпочтительно, органический растворитель представляет собой один или несколько из линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алканол, ацетона, ТГФ, этилацетата, дихлорметана и хлороформа, при этом линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алканол предпочтительно представляет собой метанол, этанол, пропанол или изопропанол. Более предпочтительно органический растворитель представляет собой один или несколько из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, ацетона, дихлорметана и хлороформа.

Предпочтительно способ дополнительно включает: медленное добавление по каплям фумаровой кислоты в 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин для смешивания.

Предпочтительно 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин реагирует с фумаровой кислотой при температуре от 20°C до температуры, при которой реакционный растворитель подвергается кипячению с обратным холодильником.

Предпочтительно способ дополнительно включает: растворение 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин перед реакцией с фумаровой кислотой.

Предпочтительно растворитель, используемый для растворения 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин включает первый растворитель и второй растворитель, при этом первый растворитель представляет собой один или несколько из кетона, простого эфира, сложного эфира и спирта, предпочтительно один или несколько спиртов, еще более предпочтительно первый растворитель представляет собой один или несколько линейных и разветвленных C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алканолов, более предпочтительно один или несколько из метанола, этанола, пропанола и изопропанола; а второй растворитель представляет собой дихлорметан, хлороформ или их комбинацию их обоих.

Соотношение смешиваемого объема первого растворителя и второго растворителя не является особо ограниченным при условии, что 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин может быть растворен.

Предпочтительно соотношение смешиваемого объема первого растворителя и второго растворителя составляет 1:(1-10), предпочтительно 1:(1-3), наиболее предпочтительно 1:1, при этом особенно идеальная комбинация включает один или несколько из метанола, этанола, пропанола и изопропанола, используемых в качестве первого растворителя, и дихлорметана, хлороформа или комбинации их обоих, используемой в качестве второго растворителя.

Более предпочтительно способ дополнительно включает: после растворения

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин —

подвержение полученного раствора фильтрации для удаления примесей в 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амине для обеспечения образования кристаллической формы А фумарата с высоким качеством и высокой чистотой.

Еще более предпочтительно способ дополнительно включает: испарение растворителя, использованного для растворения 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амина перед реакцией с фумаровой кислотой.

Более предпочтительно способ дополнительно включает: охлаждение реакционной системы до температуры от 10°C до 35°C, предпочтительно охлаждение до температуры от 20°C до 30°C после завершения реакции 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амина с фумаровой кислотой, так что кристаллическая форма А фумарата может быть полностью осаждена.

В качестве конкретного предпочтительного варианта осуществления настоящего изобретения способ включает: растворение

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амина в растворителе, при этом растворитель представляет собой смесь первого растворителя и второго растворителя, при этом первый растворитель представляет собой метанол, этанол, пропанол или изопропанол; второй растворитель представляет собой дихлорметан или хлороформ, и соотношение объема первого растворителя и второго растворителя составляет 1:(1-3);

Растворитель, используемый для растворения 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амина,

выпаривают, чтобы обеспечить стабильное образование кристаллической формы А фумарата.

Фумаровую кислоту медленно добавляют по каплям в 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин после выпаривания вышеуказанного растворителя, так что оба они могут реагировать в растворителе, который представляет собой метанол, этанол, пропанол или изопропанол, при температуре реакции от 20°C до температуры, при которой растворитель подвергается кипячению с обратным холодильником.

Реакционную систему охлаждают до 20-30°C после завершения реакции

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин с фумаровой кислотой, так что кристаллическая форма А фумарата может быть полностью осаждена.

С помощью вышеуказанного способа получения кристаллическая форма А фумарата может быть многократно, стабильно и эффективно получена для обеспечения качества кристаллов по настоящему изобретению.

Другой целью настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции, которая содержит терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного из фумарата, малеата, сукцината или адипата 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.

Предпочтительно фармацевтическая композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемый адъювант, при этом фармацевтически приемлемый адъювант включает один или несколько из носителя, разбавителя, и эксципиента.

"По меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент" может быть легко выбран специалистом

в данной области и определен на основе требуемого способа введения. Соответствующие примеры подходящих способов введения включают пероральный, назальный, парентеральный, местный, трансдермальный и трансректальный способы.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть представлена в любой фармацевтической форме, которую специалист в данной области сочтет подходящей. Подходящие фармацевтические формы включают твердые, полутвердые, жидкие или лиофилизированные составы, такие как таблетки, порошки, капсулы, суппозитории, суспензии, липосомы и спреи.

Другой целью настоящего изобретения является создание набора. Набор включает, по меньшей мере, один из фумарата, малеата, сукцината или адипата 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин и одно или несколько других биологически активных веществ. Предпочтительно набор дополнительно включает фармацевтически приемлемый адъювант. Более предпочтительно, фармацевтически приемлемый адъювант включает, по меньшей мере, один из носителя, разбавителя, и эксципиента.

Предпочтительно, другие биологически активные вещества включают, но без ограничения, противораковые агенты, иммунодепрессанты, противовирусные агенты и им подобные.

Предпочтительно, другие биологически активные вещества включают алкилирующий агент, противоопухолевое антиметаболитное лекарство, комплексообразующий агент платины, антибиотическое противоопухолевое лекарство, противоопухолевое лекарство природного происхождения, гормональное противоопухолевое лекарство, ингибитор VEGFR или EGFR, противоопухолевое лекарство на основе антитела, ингибитор mTOR, лекарство для лечения опухолей головного мозга и им подобные.

Предпочтительно, алкилирующий агент включает

циклофосфамид, ифосфамид, тиотепа, семустин, гидрохлорид мехлорэтамина, бусульфан, хлорамбуцил, мелфалан, нитрокафан, формилмелфалан, кармустин, ломустин, алтретамин, дибромманнит, темозоломид и им подобные. Противоопухолевое антиметаболитное лекарство включает цитарабин, фторурацил, метотрексат, гидроксимочевину, тегафур, мейзоиндиго, меркаптопурин и им подобные. Комплексообразующий агент платины представляет собой такой цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин. Антибиотическое противоопухолевое лекарство включает актиномицин D, митомицин, доксорубин, пиньянмицин, эпирубин, пирарубин, даунорубин, блеомицин и им подобные. Противоопухолевые лекарства природного происхождения включают гомотаррингтонин и его производные, винкристин и его производные, гидроксикампитотексин и его производные, этопозид и его производные, виндезин и его производные, винбластин и его производные, винорельбина тартрат, таксол и его производные, колхицин и его производные, элемеин и его производные и им подобные. Гормональное противоопухолевое лекарство включает аминоглутетимид, тамоксифен, дексаметазон, дутастерид, флутамид, гонадорелин, ацетат лейпролида, летрозол и им подобные. Ингибитор VEGFR или EGFR включает сунитиниб, сорафениб, иматиниб, гефитиниб, эрлотиниб, вандетаниб, пазопаниб, лапатиниб, канертиниб, афатиниб, мубритиниб, дазатиниб, нератиниб и им подобные. Противоопухолевое лекарство на основе антитела включает трастузумаб, пертузумаб, ритуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб, ипилимумаб, офатумумаб, рамуцирумаб и им подобные. Ингибитор mTOR включает эверолимус, сиролимус, зотаролимус и им подобные. Лекарство для лечения опухолей головного мозга включает темозоломид и им подобные.

Более предпочтительно соль ингибитора CDK4/6 используется в комбинации с темозоломидом для достижения идеального эффекта при лечении опухолей головного мозга.

Настоящее изобретение также относится к применению солей соединения (также называемого ингибитором CDK4/6), фармацевтической композиции или набора для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, чувствительных к ингибированию циклинзависимой киназы; а также способу лечения заболеваний, чувствительных к ингибированию циклинзависимой киназы, с применением солевой формы ингибитора CDK4/6 или фармацевтической композиции.

Предпочтительно, данные заболевания включают, но без ограничения, опухоль головного мозга, рак молочной железы, уrogenитальный рак, рак легкого, рак желудочно-кишечного тракта, эпидермоидный рак, меланому, рак яичника, рак поджелудочной железы, нейробластому, рак головы и рак шеи, или рак мочевого пузыря, лейкемию, гиперплазию, рак желудка, рак толстой кишки, рак гортани, рак лимфатической системы, рак мочеполового тракта, рак кости, рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, глиомный рак, колоректальный рак, рак почки, эпителиальный рак, рак печени, рак пищевода, рак кроветворной системы, лимфому, миелому, фолликулярный рак щитовидной железы; опухоль мезенхимального происхождения; опухоль центральной или периферической нервной системы; семиному; тератокарциному; остеосаркому; пигментную ксеродермию; кератоакантому; фолликулярный рак щитовидной железы; саркому Капоши, хронический лимфолейкоз, мантийно-клеточную лимфому и крупноклеточную В-клеточную лимфому.

Предпочтительно опухоль мезенхимального происхождения представляет собой фибросаркому или рабдомиосаркому. Опухоль центральной или периферической нервной системы представляет собой астроцитому, нейробластому, глиому или шванному.

При применении эффективное количество соли вышеуказанного ингибитора CDK4/6 вводят пациенту для лечения, облегчения или предотвращения вышеуказанных заболеваний. Различные известные

способы могут быть адаптированы для конкретных форм, но конкретно не ограничиваются ими в рамках настоящего изобретения.

"Лечение" или "облегчение" обозначает здесь введение, по меньшей мере, одной из раскрытых здесь солей ингибитора CDK4/6 или других совместимых активных ингредиентов нуждающемуся в этом субъекту, например, субъекту, страдающему раком легкого.

Термин "эффективное количество" обозначает здесь такое количество раскрытой здесь соли ингибитора CDK4/6, которое может эффективно "лечить" (как определено выше) заболевание или расстройство у субъекта.

В рамках настоящего изобретения термин "комбинированный продукт" (или "набор") обозначает не только лекарственную форму, содержащую все компоненты (так называемый фиксированный комбинированный продукт), и упаковку комбинированного продукта, содержащую компоненты, которые отделены друг от друга, но также и отдельные компоненты, применяемые одновременно или последовательно, при условии, что эти компоненты используются для предотвращения и/или лечения одного и того же заболевания.

#### Описание фигур

На Фиг. 1 показан  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр кристаллической формы А фумарата в  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

На Фиг.2 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А фумарата, при этом "Положение [ $^{\circ}2\theta$  тета] (Медь (Cu))" по оси абсцисс означает "Положение ( $2\theta$ ) ( $^{\circ}$ ) (Медь (Cu))", то есть угол  $2\theta$ , выраженный в ( $^{\circ}$ ); а "Количество" обозначает интенсивность дифракционного пика (то же самое ниже).

На Фиг.3 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы А фумарата, при этом на оси абсцисс отмечена "Температура ( $^{\circ}\text{C}$ )"; на оси ординат слева отмечена "Масса (%)", а на оси ординат справа отмечен "Тепловой поток (Вт/г)" (то же самое ниже).

На Фиг.4 показан  $^1\text{H}$ -ЯМР кристаллической формы В фумарата в

CD<sub>3</sub>OD.

На Фиг.5 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы В фумарата.

На Фиг.6 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы В фумарата.

На Фиг.7 показан <sup>1</sup>H-ЯМР кристаллической формы С фумарата в CD<sub>3</sub>OD.

На Фиг.8 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы С фумарата.

На Фиг.9 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы С фумарата.

На Фиг.10 показан <sup>1</sup>H-ЯМР кристаллической формы А малеата в CD<sub>3</sub>Cl.

На Фиг.11 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А малеата.

На Фиг.12 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы А малеата.

На Фиг.13 показан <sup>1</sup>H-ЯМР кристаллической формы В малеата в CD<sub>3</sub>Cl.

На Фиг.14 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы В малеата.

На Фиг.15 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы В малеата.

На Фиг.16 показан <sup>1</sup>H-ЯМР кристаллической формы А адипата в CD<sub>3</sub>OD.

На Фиг.17 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А адипата.

На Фиг.18 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы А адипата.

На Фиг.19 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А свободного амина.

На Фиг.20 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы

А свободного амина.

На Фиг.21 показан  $^1\text{H}$ -ЯМР кристаллической формы А сукцината в  $\text{CDCl}_3$ .

На Фиг.22 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А сукцината.

На Фиг.23 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы А сукцината.

На Фиг.24 показан  $^1\text{H}$ -ЯМР кристаллической формы А метансульфоната в  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

На Фиг.25 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А метансульфоната.

На Фиг.26 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы А метансульфоната.

На Фиг.27 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы В гидрохлорида.

На Фиг.28 показаны кривые DSC и TGA кристаллической формы В гидрохлорида.

На Фиг.29 показано сравнение рентгеновских порошковых дифрактограмм кристаллической формы В малеата до и после DVS теста.

На Фиг.30 показано сравнение рентгеновских порошковых дифрактограмм кристаллической формы А фумарата до и после DVS теста.

На Фиг.31 показано сравнение рентгеновских порошковых дифрактограмм кристаллической формы А сукцината до и после DVS теста.

На Фиг.32 показано сравнение рентгеновских порошковых дифрактограмм кристаллической формы А адипата до и после DVS теста.

На Фиг.33 показано сравнение рентгеновских порошковых дифрактограмм кристаллической формы А гидрохлорида до и после DVS теста.

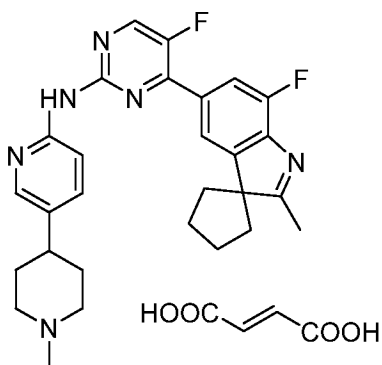
На Фиг.34 показано сравнение рентгеновских порошковых дифрактограмм кристаллической формы А метансульфоната до и после DVS теста.

#### Конкретные способы реализации вариантов осуществления

Настоящее изобретение далее описано в рамках конкретных примеров. Следует понимать, что данные Примеры используются лишь для иллюстрирования настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. Очевидно, что описанные Примеры являются лишь частью примеров настоящего изобретения, но не всеми примерами. На основании Примеров настоящего изобретения все другие примеры, полученные специалистом в данной области техники без творческих усилий, включены в объем настоящего изобретения.

#### Пример 1

Получение фумарата  
 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (кристаллическая форма А)



Дихлорметан (объем 22,0) и этанол (объем 22,0) добавляли в реакционный сосуд под защитой газообразного азота при комнатной температуре,

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (2,070 кг) добавляли при перемешивании, температуру повышали до 30°C-40°C,

перемешивание проводили до полного растворения 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин, температуру снижали до комнатной температуры и переносили раствор в резервуар для растворителя для использования. Под защитой газообразного азота вышеуказанный раствор фильтровали через микропористый фильтр, переносили в реакционный сосуд для перемешивания, дихлорметан и этанол выпаривали при нормальном давлении, затем температуру реакционного сосуда поддерживали на уровне  $80 \pm 5^{\circ}\text{C}$ , этанольный раствор (12 объемов) фумаровой кислоты (1,0 экв.) медленно добавляли по каплям в реакционный сосуд через микропористый фильтр и поддерживали температуру при перемешивании в течение ночи. Температуру снижали до  $20-30^{\circ}\text{C}$ , смесь непрерывно перемешивали в течение, по меньшей мере, 1 часа и затем центрифугировали и собирали осадок на фильтре. Осадок на фильтре помещали в вакуумную печь и сушили в течение ночи с получением 1,605 кг кристаллической формы А фумарата 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин а с выходом 63,6%.

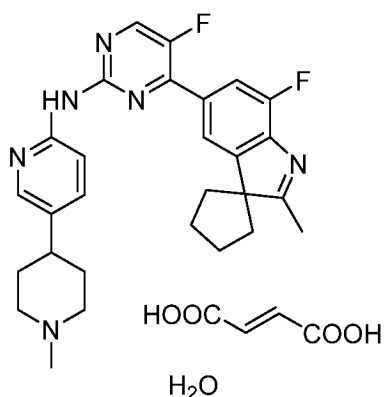
$^1\text{H}$ -ЯМР показывает, что кристаллическая форма представляет собой монофумарат (Фиг.1). Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.2, а данные рентгеновской порошковой дифракции показаны в Таблице 1. Данные DSC показывают, что при нагревании до  $254,6^{\circ}\text{C}$  возникает эндотермический пик. Данные TGA показывают, что при нагревании от комнатной температуры до  $180^{\circ}\text{C}$  происходит потеря 2,50% массы (Фиг.3).

Таблица 1: Данные порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы А фумарата

| 2 $\theta$ (°) | Высота [кол-во] | Отн. инт. [%] |
|----------------|-----------------|---------------|
| 5,5            | 507,2           | 20,3          |
| 5,9            | 344,0           | 13,8          |
| 7,0            | 617,6           | 24,8          |
| 9,2            | 593,5           | 23,8          |
| 10,6           | 571,7           | 22,9          |
| 10,9           | 422,6           | 16,9          |
| 13,0           | 241,5           | 9,7           |
| 13,9           | 2056,4          | 82,4          |
| 14,6           | 417,5           | 16,7          |
| 15,7           | 501,5           | 20,1          |
| 16,0           | 321,9           | 12,9          |
| 16,4           | 297,2           | 11,9          |
| 17,2           | 433,7           | 17,4          |
| 17,6           | 319,6           | 12,8          |
| 18,4           | 661,7           | 26,5          |
| 18,6           | 579,3           | 23,2          |
| 19,1           | 379,9           | 15,2          |
| 20,9           | 319,0           | 12,8          |
| 21,8           | 1299,5          | 52,1          |
| 24,1           | 2494,3          | 100,0         |
| 24,9           | 263,3           | 10,6          |
| 25,9           | 342,6           | 13,7          |
| 26,6           | 454,3           | 18,2          |
| 27,0           | 288,5           | 11,6          |
| 30,8           | 236,4           | 9,5           |

## Пример 2

Получение фумарата  
5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-  
(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
(кристаллическая форма В)



349,7

мг

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

взвешивали и добавляли в 20 мл стеклянную колбу, добавляли 5 мл ТГФ, затем в стеклянную колбу по каплям добавляли раствор ТГФ (3,75 мл), содержащий 83,4 мг фумаровой кислоты, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней и центрифугировали для отделения твердого вещества, при этом полученное твердое вещество сушили при 50°C в течение 1,5 часов с получением

фумарата

5-фтор-4-(7'-фтор-

2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин в кристаллической форме В.

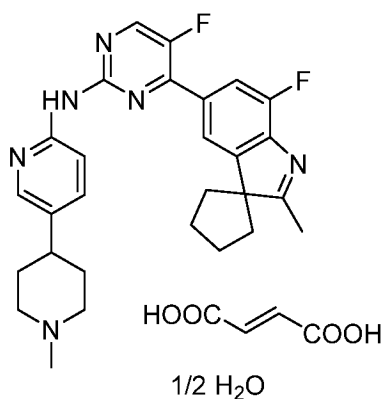
<sup>1</sup>H-ЯМР показывает, что кристаллическая форма представляет собой монофумарат (Фиг.4). Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.5, а данные рентгеновской порошковой дифракции показаны в Таблице 2. Данные DSC показывают, что при нагревании до 254,4°C возникает эндотермический пик. Данные TGA показывают, что при нагревании от комнатной температуры до 130°C происходит потеря 2,71% массы (Фиг.6).

Таблица 2: Данные порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы В фумарата

| 2θ (°) | Высота [кол-во] | Отн. инт. [%] |
|--------|-----------------|---------------|
| 4,5    | 885,8           | 100,0         |
| 8,9    | 229,0           | 25,9          |
| 10,5   | 272,8           | 30,8          |
| 14,5   | 181,2           | 20,5          |
| 15,9   | 192,7           | 21,8          |
| 17,1   | 205,0           | 23,1          |
| 17,9   | 213,0           | 24,1          |
| 18,3   | 389,3           | 44,0          |
| 20,6   | 541,1           | 61,1          |
| 21,7   | 106,6           | 12,0          |
| 22,5   | 295,6           | 33,4          |
| 23,9   | 421,0           | 47,5          |
| 24,8   | 159,9           | 18,1          |
| 25,9   | 119,9           | 13,5          |
| 27,5   | 267,5           | 30,2          |
| 31,4   | 118,6           | 13,4          |

### Пример 3

Получение фумарата  
 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-  
 (1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
 (кристаллическая форма С)



349,7

мг

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-

(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
взвешивали и добавляли в 20 мл стеклянную колбу, добавляли 5 мл  
изопропанола/воды (19:1), затем в стеклянную колбу по каплям  
добавляли раствор изопропанола/воды (19:1, 3,75 мл), содержащий  
83,4 мг фумаровой кислоты, полученную смесь перемешивали при  
комнатной температуре в течение 4 дней и центрифугировали для  
отделения твердого вещества, при этом полученное твердое вещество  
сушили при 50°C в течение 1,5 часов с получением кристаллической  
формы С фумарата.

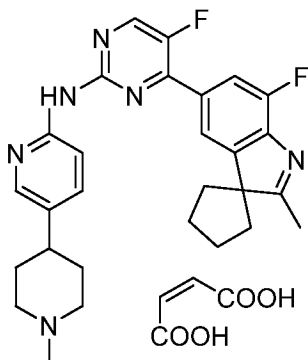
<sup>1</sup>H-ЯМР показывает, что кристаллическая форма представляет  
собой монофумарат (фиг. 7); рентгеновская порошковая  
дифрактограмма показана на Фиг.8, а данные рентгеновской  
порошковой дифракции показаны в Таблице 3. Данные DSC  
показывают, что при нагревании до 240,2°C начинает возникать  
эндотермический пик. Данные TGA показывают, что при нагревании  
от комнатной температуры до 130°C происходит потеря 1,95% массы  
(Фиг.9).

Таблица 3: Данные порошковой рентгеновской дифракции  
кристаллической формы С фумарата

| 2θ (°) | Высота [кол-во] | Отн. инт. [%] |
|--------|-----------------|---------------|
| 5,9    | 1000,9          | 100,0         |
| 11,7   | 121,2           | 12,1          |
| 14,4   | 286,6           | 28,6          |
| 17,6   | 195,8           | 19,6          |
| 18,6   | 634,9           | 63,4          |
| 21,6   | 152,0           | 15,2          |
| 23,6   | 287,7           | 28,8          |
| 23,9   | 267,4           | 26,7          |
| 25,0   | 147,9           | 14,8          |
| 28,4   | 138,3           | 13,8          |

Пример 4

Получение малеата  
 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (кристаллическая форма А)



3,5

мг

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин и 8,4 мг малеиновой кислоты взвешивали и добавляли в 5 мл стеклянную колбу, добавляли 1 мл ТГФ, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней и подвергали разделению с помощью центрифугирования, при этом твердое вещество сушили при 50°C в течение 5 часов с получением 4,0 мг кристаллической формы А малеата с выходом 92,5%.

<sup>1</sup>H-ЯМР показывает, что кристаллическая форма представляет собой мономалеат (Фиг.10). Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.11, а данные рентгеновской порошковой дифракции показаны в Таблице 4. Данные DSC показывают, что при нагревании до 188,3°C возникает эндотермический пик. Данные TGA показывают, что при нагревании от комнатной температуры до 130°C происходит потеря 3,48% массы (Фиг.12).

Таблица 4: Данные порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы А малеата

| 2θ (°) | Высота [кол-во] | Отн. инт. [%] |
|--------|-----------------|---------------|
|--------|-----------------|---------------|

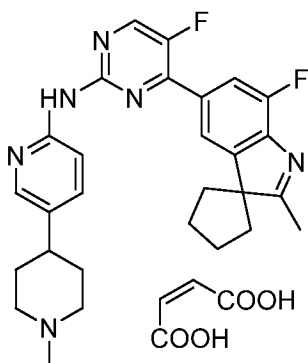
|      |       |       |
|------|-------|-------|
| 7,3  | 187,3 | 38,1  |
| 7,8  | 469,9 | 95,6  |
| 9,0  | 491,6 | 100,0 |
| 13,6 | 101,6 | 20,7  |
| 15,7 | 268,9 | 54,7  |
| 17,9 | 165,1 | 33,6  |
| 18,5 | 181,3 | 36,9  |
| 20,7 | 106,3 | 21,6  |
| 22,7 | 272,7 | 55,5  |
| 24,1 | 111,2 | 22,6  |
| 26,8 | 82,2  | 16,7  |

### Пример 5

#### Получение

малеата

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (кристаллическая форма В)



353,5

мг

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

взвешивали и добавляли в 20 мл стеклянную колбу, добавляли 5 мл IPA/H<sub>2</sub>O (19:1), затем в стеклянную колбу по каплям добавляли раствор IPA/H<sub>2</sub>O (19:1, об/об, 3,75 мл), содержащий 83,7 мг maleиновой кислоты, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней и центрифугировали для отделения твердого вещества, при этом полученное твердое вещество сушили при 50°C в течение 1,5 часов с получением 405,1 мг кристаллической формы В maleата с выходом 92.7%.

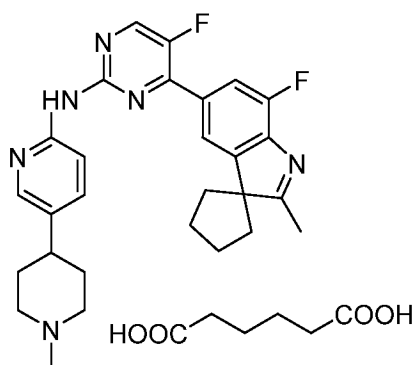
<sup>1</sup>H-ЯМР показывает, что кристаллическая форма представляет собой мономалеат (Фиг.13). Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.14, а данные рентгеновской порошковой дифракции показаны в Таблице 5. Данные DSC показывают, что при нагревании до 216,6°C возникает эндотермический пик. Данные TGA показывают, что при нагревании от комнатной температуры до 130°C происходит потеря 3,61% массы (Фиг.15).

Таблица 5: Данные порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы В малеата

| 2θ (°) | Высота [кол-во] | Отн. инт. [%] |
|--------|-----------------|---------------|
| 5,7    | 2475,2          | 100,0         |
| 8,5    | 322,4           | 13,0          |
| 11,4   | 253,9           | 10,3          |
| 13,7   | 677,5           | 27,4          |
| 14,1   | 425,5           | 17,2          |
| 17,2   | 465,2           | 18,8          |
| 17,6   | 802,0           | 32,4          |
| 17,9   | 1711,9          | 69,2          |
| 18,9   | 1124,1          | 45,4          |
| 20,5   | 326,0           | 13,2          |
| 21,9   | 465,5           | 18,8          |
| 22,4   | 324,3           | 13,1          |
| 22,9   | 298,8           | 12,1          |
| 23,6   | 1240,8          | 50,1          |
| 23,8   | 797,8           | 32,2          |
| 24,8   | 647,1           | 26,1          |
| 26,1   | 247,5           | 10,0          |
| 26,5   | 387,8           | 15,7          |
| 26,8   | 407,5           | 16,5          |

#### Пример 6

Получение адипата  
 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
 (кристаллическая форма А)



350,6

мг

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

взвешивали и добавляли в 20 мл стеклянную колбу, добавляли 5 мл ТГФ, затем в стеклянную колбу по каплям добавляли раствор тетрагидрофурана (3,75 мл), содержащий 105,4 мг адипиновой кислоты, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней и центрифугировали для отделения твердого вещества, при этом полученное твердое вещество сушили при 50°C в течение 5 часов с получением 362,4 мг кристаллической формы А адипата с выходом 79,5%.

<sup>1</sup>H-ЯМР показывает, что кристаллическая форма представляет собой моноадипат (Фиг.16). Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.17, а данные рентгеновской порошковой дифракции показаны в Таблице 6. Данные DSC показывают, что при нагревании до 171,8°C возникает эндотермический пик. Данные TGA показывают, что при нагревании от комнатной температуры до 130°C происходит потеря 0,95% массы (Фиг.18).

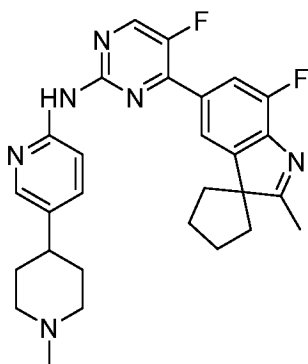
Таблица 6: Данные порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы А адипата

| 2θ (°) | Высота [кол-во] | Отн. инт. [%] |
|--------|-----------------|---------------|
| 4,3    | 1310,5          | 47,0          |
| 8,5    | 283,3           | 10,2          |
| 13,0   | 226,3           | 8,1           |
| 15,3   | 282,7           | 10,1          |
| 15,7   | 436,1           | 15,6          |
| 15,9   | 391,6           | 14,0          |
| 18,2   | 327,3           | 11,7          |
| 19,4   | 275,9           | 9,9           |
| 19,9   | 357,1           | 12,8          |
| 20,5   | 269,9           | 9,7           |
| 21,7   | 2790,8          | 100,0         |

## Сравнительный пример 1

## Получение

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (кристаллическая форма А)



300

Г

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил) пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин получали согласно способу Примера 17 заявки CN 106810536, при этом 3 л тетрагидрофурана добавляли в 10-литровый реакционный сосуд, реакционный сосуд нагревали до 70°C до полного растворения твердого вещества и проводили реакцию в течение 1 ч при кипячении с обратным холодильником, затем проводили медленное охлаждение для снижения температуры для осаждения твердых веществ, полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали н-гексаном и сушили инфракрасной лампой с получением 260 г светло-желтого твердого вещества, то есть кристаллической формы А свободного амина с выходом 86,66%.

Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг. 19, а данные рентгеновской порошковой дифракции показаны в Таблице 7; данные ДСК показывают, что при нагревании до 222,0°C появляется эндотермический пик. Данные TGA показывают, что при нагревании от комнатной температуры до 150°C происходит потеря 1,71% массы

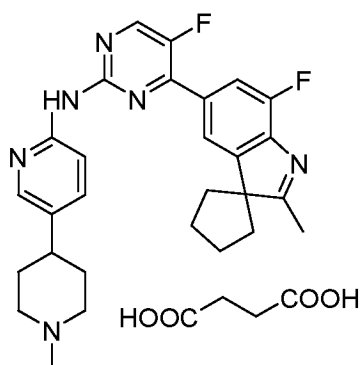
(Фиг.20).

Таблица 7: Данные порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы А свободного амина

| 2θ (°) | Высота [кол-во] | Отн. инт. [%] |
|--------|-----------------|---------------|
| 5,5    | 649,9           | 88,9          |
| 10,9   | 187,5           | 25,7          |
| 12,7   | 249,1           | 34,1          |
| 14,8   | 125,1           | 17,1          |
| 15,3   | 407,6           | 55,8          |
| 16,3   | 730,9           | 100,0         |
| 17,2   | 138,2           | 18,9          |
| 17,8   | 172,2           | 23,6          |
| 18,7   | 83,9            | 11,5          |
| 21,8   | 103,2           | 14,1          |
| 22,8   | 351,8           | 48,1          |
| 23,5   | 217,0           | 29,7          |
| 26,0   | 229,5           | 31,4          |
| 27,3   | 105,4           | 14,4          |
| 28,4   | 42,9            | 5,9           |
| 30,0   | 77,9            | 10,7          |
| 32,7   | 58,1            | 7,9           |
| 35,4   | 30,1            | 4,1           |
| 37,1   | 27,0            | 3,7           |

### Пример 7

Получение сукцината  
 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
 (кристаллическая форма А)



5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин и 5 мл ацетона добавляли в реакционную колбу, перемешивали магнитной мешалкой, затем добавляли по каплям 3,75 мл раствора ацетона, содержащего 85,1 мг янтарной кислоты, и перемешивали при комнатной температуре в течение четырех дней. Реакционную смесь центрифугировали для отделения твердого вещества, при этом твердое вещество сушили при 50°C в течение 5 часов с получением 377,7 мг твердого вещества, то есть кристаллической формы А сукцината с выходом 86,5%.

<sup>1</sup>H-ЯМР показывает, что кристаллическая форма представляет собой моносукцинат (Фиг.21). Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.22, а данные рентгеновской порошковой дифракции показаны в Таблице 8. Данные DSC показывают, что при нагревании до 192.3°C и 235.9°C возникают эндотермические пики. Данные TGA показывают, что при нагревании от комнатной температуры до 130°C происходит потеря 2.4% массы (Фиг.23).

Таблица 8: Данные порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы А сукцината

| 2θ (°) | Высота [кол-во] | Отн. инт. [%] |
|--------|-----------------|---------------|
| 5,4    | 964,3           | 87,7          |
| 8,0    | 72,4            | 6,6           |
| 9,5    | 451,7           | 41,1          |
| 10,1   | 432,1           | 39,3          |
| 12,3   | 219,2           | 19,9          |
| 13,4   | 417,6           | 38,0          |
| 13,9   | 460,9           | 41,9          |
| 14,8   | 258,0           | 23,5          |
| 15,5   | 120,9           | 11,0          |
| 16,0   | 487,2           | 44,3          |
| 17,7   | 281,0           | 25,6          |

|      |        |       |
|------|--------|-------|
| 18,6 | 420,7  | 38,2  |
| 19,0 | 231,8  | 21,1  |
| 19,4 | 167,6  | 15,2  |
| 20,3 | 249,4  | 22,7  |
| 21,1 | 676,5  | 61,5  |
| 22,1 | 229,1  | 20,8  |
| 23,8 | 155,3  | 14,1  |
| 24,3 | 1100,1 | 100,0 |
| 25,3 | 328,3  | 29,9  |
| 26,1 | 178,0  | 16,2  |
| 27,0 | 90,7   | 8,2   |
| 27,9 | 90,4   | 8,2   |
| 29,4 | 142,3  | 12,9  |
| 30,2 | 122,4  | 11,1  |

## Сравнительный пример 2

Получение метансульфоната  
5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
(кристаллическая форма А)

61,1 мг метансульфоновой кислоты и 305,3 мг 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин добавляли в реакционную колбу, добавляли 10 мл этилацетата, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и центрифугировали для отделения твердого вещества, при этом твердое вещество сушили при 50°C в течение 3 часов с получением 370,2 мг твердого вещества, то есть кристаллической формы А метансульфоната с выходом 101,0%.

<sup>1</sup>H-ЯМР показывает, что кристаллическая форма представляет собой монометансульфонат (Фиг.24). Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.25, а данные рентгеновской порошковой дифракции показаны в Таблице 9. Данные DSC показывают, что при нагревании до 102,9°C возникает широкий

эндотермический пик. Данные TGA показывают, что при нагревании от комнатной температуры до 150°C происходит потеря 11.07% массы (Фиг.26).

Таблица 9: Данные порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы А метансульфоната

| 2θ (°) | Высота [кол-во] | Отн. инт. [%] |
|--------|-----------------|---------------|
| 6,1    | 79,1            | 12,8          |
| 8,3    | 342,7           | 55,5          |
| 12,3   | 133,6           | 21,6          |
| 13,3   | 193,9           | 31,4          |
| 15,3   | 67,6            | 11,0          |
| 16,6   | 222,3           | 36,0          |
| 18,4   | 617,1           | 100,0         |
| 18,9   | 201,9           | 32,7          |
| 20,8   | 259,9           | 42,1          |
| 25,4   | 212,8           | 34,5          |
| 28,0   | 240,3           | 38,9          |

### Сравнительный пример 3

Получение гидрохлорида  
 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
 (кристаллическая форма В)

352,2 мг  
 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
 взвешивали и добавляли в 20 мл стеклянную колбу и добавляли 5 мл ТГФ. Взвешивали 60 мкл соляной кислоты и разбавляли 3,75 мл ТГФ, затем полученный раствор кислоты постепенно добавляли к суспензии свободного основания, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней и центрифугировали для отделения твердого вещества, при этом твердое вещество сушили при 50°C в течение 5 часов. Собирали 361,4 мг твердого вещества с получением кристаллической формы В гидрохлорида (выход: 83,3%).

Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.27. Данные DSC показывают наличие трех эндотермических пиков перед плавлением при 281,9°C (начальная температура). Данные ТГА

показывают, что до 200°C происходит потеря 5,5% массы (Фиг.28).

### Экспериментальный пример 1

Целью настоящего экспериментального примера является сравнение растворимости различных типов солей (также называемых формами солей), полученных в рамках настоящего изобретения, с растворимостью кристаллических форм/форм солей, полученных в рамках Сравнительных примеров.

Экспериментальный метод: тестирование растворимости проводили в трех растворителях, включая воду, симулируемый кишечный сок натощак (FaSSIF) и симулируемый кишечный сок после приема пищи (FeSSIF), для оценки растворимости солей по настоящему изобретению.

В рамках эксперимента образец и растворитель смешивали в пробирке для центрифугирования (начальное загрузочное количество 10 мг/мл), затем пробирку для центрифугирования герметизировали и закрепляли на вращающемся диске со скоростью вращения 25 об/мин, при этом образец отбирали после вращения и перемешивания в течение 24 ч при 37°C. Мутный образец подвергали разделению с помощью центрифугирования, при этом отфильтрованный супернатант подвергали измерению на предмет концентрации с помощью ВЭЖХ. Если раствор пробы был прозрачным, то измеряли концентрацию полученного раствора.

Экспериментальные объекты: кристаллическая форма А свободного основания, кристаллическая форма В малеата, кристаллическая форма А фумарата, кристаллическая форма С фумарата, кристаллическая форма А адипата и кристаллическая форма А сукцината.

Экспериментальные результаты: см. Таблицы 10-12, растворимость различных солевых форм и кристаллических форм в воде, FaSSIF и FeSSIF.

Таблица 10: Растворимость различных солевых форм и кристаллических форм в воде

| Название образца                             | Растворимость (мг/мл) |
|----------------------------------------------|-----------------------|
| Кристаллическая форма А свободного основания | 0,075                 |
| Кристаллическая форма В малеата              | 12,9                  |
| Кристаллическая форма А фумарата             | 6,3                   |
| Кристаллическая форма С фумарата             | 0,48                  |
| Кристаллическая форма А адипата              | 6,5                   |
| Кристаллическая форма А сукцината            | 7,5                   |

Как показано в Таблице 10, растворимость кристаллической формы В малеата, кристаллической формы А фумарата, кристаллической формы С фумарата, кристаллической формы А адипата и кристаллической формы А сукцината в воде составляет 12,9 мг/мл, 6,3 мг/мл, 0,48 мг/мл, 6,5 мг/мл и 7,5 мг/мл соответственно, что значительно выше, чем растворимость (0,075 мг/мл) кристаллической формы А свободного основания в воде.

Таблица 11: Растворимость различных солевых форм и кристаллических форм в FaSSiF

| Название образца                             | Растворимость (мг/мл) |
|----------------------------------------------|-----------------------|
| Кристаллическая форма А свободного основания | 0,19                  |
| Кристаллическая форма В малеата              | 7,1                   |
| Кристаллическая форма А фумарата             | 7,6                   |
| Кристаллическая форма С фумарата             | 5,9                   |
| Кристаллическая форма А адипата              | 6,8                   |
| Кристаллическая форма А сукцината            | 6,4                   |

Таблица 12: Растворимость различных солевых форм и кристаллических форм в FeSSiF

| Название образца                             | Растворимость (мг/мл) |
|----------------------------------------------|-----------------------|
| Кристаллическая форма А свободного основания | 10,2                  |

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| Кристаллическая форма В малеата   | 7,8  |
| Кристаллическая форма А fumarата  | 8,0  |
| Кристаллическая форма С fumarата  | 13,6 |
| Кристаллическая форма А адипата   | 11,6 |
| Кристаллическая форма А сукцината | 10,7 |

Как показано в Таблице 11, растворимость кристаллической формы В малеата, кристаллической формы А fumarата, кристаллической формы С fumarата, кристаллической формы А адипата и кристаллической формы А сукцината в FaSSIF значительно выше, чем растворимость (0,19 мг/мл) кристаллической формы А свободного основания в FaSSIF, соответственно.

Как показано в таблице 12, растворимость кристаллической формы В малеата, кристаллической формы А fumarата, кристаллической формы С fumarата, кристаллической формы А адипата, кристаллической формы А сукцината в FeSSIF сравнимы с растворимостью (10,2 мг/мл) кристаллической формы А свободного основания в FeSSIF, а растворимость вышеуказанных солей в симулируемм кишечном соке натощак (FaSSIF) приблизительно соответствует растворимости в симулируемом кишечном соке после приема пищи (FeSSIF), что свидетельствует о более низком риске влияния приема пищи по сравнению с кристаллической формой А свободного основания.

#### Экспериментальный пример 2

В настоящем экспериментальном примере гигроскопичность различных солевых форм, предусмотренных в рамках настоящего изобретения, сравнивали с гигроскопичностью кристаллических форм/солевых форм, полученных в рамках Сравнительных примеров.

Способность поглощать влагу соответствующих солей и свободного основания из приведенных выше Примеров и Сравнительных примеров подвергали тестированию при достижении относительной влажности 80% с помощью тестирования динамической адсорбции влаги (DVS) при 25°C для сравнения

гигроскопичности.

Экспериментальные объекты: кристаллическая форма А свободного основания, кристаллическая форма В малеата, кристаллическая форма А фумарата, кристаллическая форма А адипата, кристаллическая форма А сукцината, кристаллическая форма А метансульфоната, и кристаллическая форма В гидрохлорида.

Экспериментальные результаты: результаты испытаний показаны в Таблице 13, при этом  $> 15\%$  означает очень гигроскопичный, от  $2\%$  до  $15\%$  означает гигроскопичный, от  $0,2\%$  до  $2\%$  означает немного гигроскопичный и  $<0,2\%$  означает почти негигроскопичный.

Таблица 13: Гигроскопичность различных солевых и кристаллических форм

| Название образца                             | Гигроскопичность (%) | Наличие изменения кристаллической формы |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
| Кристаллическая форма А свободного основания | 0,10                 | Без изменения                           |
| Кристаллическая форма В малеата              | 2,00                 | Без изменения                           |
| Кристаллическая форма А фумарата             | 0,35                 | Без изменения                           |
| Кристаллическая форма А адипата              | 0,22                 | Без изменения                           |
| Кристаллическая форма А сукцината            | 0,33                 | Без изменения                           |
| Кристаллическая форма А метансульфоната      | 12,02                | С изменением                            |
| Кристаллическая форма В гидрохлорида         | 9,12                 | С изменением                            |

Результаты показывают (см. Фиг.29–34): в условиях  $25^{\circ}\text{C}/80\%$  относительной влажности способность поглощать влагу кристаллической формы В малеата, кристаллической формы А

фумарата, кристаллической формы А сукцината и кристаллической формы А адипата составляет от 0,10% до 2,00%, что означает небольшую гигроскопичность и почти эквивалентно гигроскопичности свободного основания, при этом кристаллические формы этих образцов не изменились до и после DVS теста, демонстрируя хорошую физическую стабильность при соответствующих условиях тестирования; однако в условиях 25°C/80% относительной влажности способность поглощать влагу кристаллической формы В гидрохлорида и кристаллической формы А метансульфоната составляет 9,12% и 12,02%, соответственно, что означает, что гигроскопичность относительно высока, при этом эти образцы изменились до аморфных после DVS теста.

#### Экспериментальный пример 3

В настоящем Экспериментальном примере стабильность различных солевых форм, предусмотренных в рамках настоящего изобретения, сравнивали со стабильностью кристаллических форм/солевых форм, полученных в рамках Сравнительных примеров.

Экспериментальный метод: подходящее количество образцов соответственно взвешивали и помещали в открытые контейнеры в условиях светового освещения 4500 люкс, 25°C/60% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности для проведения тестирования твердотельной стабильности в течение одной недели. Неделю спустя чистоту тестируемых образцов проверяли с помощью ВЭЖХ для обнаружения изменения чистоты. Для каждого условия тестирования были заданы три группы параллельных тестов.

Экспериментальные объекты: кристаллическая форма А свободного основания, кристаллическая форма В малеата, кристаллическая форма А фумарата, кристаллическая форма С фумарата, кристаллическая форма А адипата, кристаллическая форма А сукцината, кристаллическая форма А метансульфоната.

Экспериментальные результаты: результаты тестирования показаны в Таблице 14.



Таблица 14: Стабильность различных солевых и кристаллических форм

| Кристаллическая форма                        | Исходная чистота (% площади) | Условия тестирования         | Чистота на основе ВЭЖХ 1 неделя |                         |
|----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
|                                              |                              |                              | % площади                       | Отн. исходной чистоты % |
| Кристаллическая форма А свободного основания | 100,00                       | Световое освещение 4500 люкс | 99,28                           | 99,3                    |
|                                              |                              | 25°C/60% отн. влажность      | 100,0                           | 100,0                   |
|                                              |                              | 40°C/75% отн. влажность      | 99,92                           | 99,9                    |
| Кристаллическая форма В малеата              | 99,91                        | Световое освещение 4500 люкс | 99,83                           | 99,9                    |
|                                              |                              | 25°C/60% отн. влажность      | 99,88                           | 100,0                   |
|                                              |                              | 40°C/75% отн. влажность      | 99,89                           | 100,0                   |
| Кристаллическая форма А фумарата             | 99,92                        | Световое освещение 4500 люкс | 99,89                           | 100,0                   |
|                                              |                              | 25°C/60% отн. влажность      | 99,89                           | 100,0                   |
|                                              |                              | 40°C/75% отн. влажность      | 99,88                           | 100,0                   |
| Кристаллическая форма С фумарата             | 99,48                        | Световое освещение 4500 люкс | 99,46                           | 100,0                   |
|                                              |                              | 25°C/60% отн. влажность      | 99,48                           | 100,0                   |
|                                              |                              | 40°C/75% отн. влажность      | 99,48                           | 100,0                   |

| Кристаллическая форма                   | Исходная чистота (% площади) | Условия тестирования         | Чистота на основе ВЭЖХ<br>1 неделя |                         |
|-----------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
|                                         |                              |                              | % площади                          | Отн. исходной чистоты % |
| Кристаллическая форма А адипата         | 99,90                        | Световое освещение 4500 люкс | 99,88                              | 100,0                   |
|                                         |                              | 25°C/60% отн. влажность      | 99,88                              | 100,0                   |
|                                         |                              | 40°C/75% отн. влажность      | 99,89                              | 100,0                   |
| Кристаллическая форма А сукцината       | 99,94                        | Световое освещение 4500 люкс | 99,90                              | 100,0                   |
|                                         |                              | 25°C/60% отн. влажность      | 99,90                              | 100,0                   |
|                                         |                              | 40°C/75% отн. влажность      | 99,90                              | 100,00                  |
| Кристаллическая форма А метансульфоната | 99,81                        | Световое освещение 4500 люкс | 98,28                              | 98,5                    |
|                                         |                              | 25°C/60% отн. влажность      | 99,73                              | 99,9                    |
|                                         |                              | 40°C/75% отн. влажность      | 99,16                              | 99,4                    |

Как показано в Таблице 14, после помещения кристаллической формы А свободного основания, кристаллической формы В малеата, кристаллической формы А фумарата, кристаллической формы С фумарата, кристаллической формы А адипата, кристаллической формы А сукцината и кристаллической формы А метансульфоната помещали под световое освещение 4500 люкс на одну неделю, определенная с помощью ВЭЖХ чистота относительно исходной чистоты составляет 99,3%, 99,9%,

100%, 100%, 100%, 100%, и 98,5%, соответственно, поэтому кристаллическая форма В малеата, кристаллическая форма А fumarата, кристаллическая форма А адипата, кристаллическая форма А сукцината более стабильны, чем кристаллическая форма А свободного амина, однако кристаллическая форма А метансульфоната более нестабильна, чем кристаллическая форма А свободного амина. В то же время, кристаллическая форма В малеата, кристаллическая форма А fumarата, кристаллическая форма fumarата С, кристаллическая форма А адипата и кристаллическая форма А сукцината также обладают высокой стабильностью при 40°C/75% относительной влажности, при этом все они показывают 100% чистоту по результатам ВЭЖХ относительно исходной чистоты после помещения на одну неделю, в то время как чистота по результатам ВЭЖХ относительно исходной чистоты кристаллической формы А метансульфоната составляет 99,4%, поэтому в условиях 40°C/75% относительной влажности стабильность кристаллической формы В малеата, кристаллической формы А fumarата, кристаллической формы С fumarата, кристаллической формы А адипата и кристаллической формы А сукцината лучше или сравнимы со стабильностью свободного основания, однако кристаллическая форма А метансульфоната более нестабильна, чем кристаллическая форма А свободного основания.

Информация о приборах и способах, используемых в рамках настоящего изобретения

(1) Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD)

Рентгеновские порошковые дифрактограммы получали с помощью режима отражения на анализаторе порошковой рентгеновской дифракции PANalytical Empyrean и Bruker. Параметры тестирования на основе рентгеновской порошковой дифракции показаны в Таблице 15.

Таблица 15: параметры тестирования на основе рентгеновской порошковой дифракции

| Параметры                                   | PANalytical                                                                                                                                             | PANalytical                                                                                                                                             | Bruker                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Режим                                       | Empyrean                                                                                                                                                | X' Pert <sup>3</sup>                                                                                                                                    | D2 PHASER                                                                                                                                      |
| Параметры рентгеновского излучения          | Cu, $\alpha$ ,<br>K $\alpha$ 1 (Å):<br>1,540598,<br>K $\alpha$ 2 (Å):<br>1,544426<br>Соотношение<br>K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1<br>интенсивности:<br>0,50 | Cu, $\alpha$ ,<br>K $\alpha$ 1 (Å):<br>1,540598,<br>K $\alpha$ 2 (Å):<br>1,544426<br>Соотношение<br>K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1<br>интенсивности:<br>0,50 | Cu, $\alpha$ ,<br>K $\alpha$ 1 (Å): 1,5406,<br>K $\alpha$ 2 (Å): 1,54439<br>Соотношение<br>K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1<br>интенсивности:<br>0,50 |
| Настройки рентгеновской трубки              | 45 кВ, 40 мА                                                                                                                                            | 45 кВ, 40 мА                                                                                                                                            | 30 кВ, 10 мА                                                                                                                                   |
| Вертикальная щель                           | Автоматически                                                                                                                                           | 1/8°                                                                                                                                                    | 0,6 мм                                                                                                                                         |
| Режим сканирования                          | Непрерывный                                                                                                                                             | Непрерывный                                                                                                                                             | Непрерывный                                                                                                                                    |
| Диапазон сканирования (°2тета)              | 3°-40°                                                                                                                                                  | 3°-40°                                                                                                                                                  | 3°-40°                                                                                                                                         |
| Длительность времени этапа сканирования (s) | 17,8                                                                                                                                                    | 46,7                                                                                                                                                    | 0,1                                                                                                                                            |
| Длительность этапа сканирования (°2тета)    | 0,0167                                                                                                                                                  | 0,0263                                                                                                                                                  | 0,0201                                                                                                                                         |
| Время сканирования                          | 5 минут и 30 секунд                                                                                                                                     | 5 минут и 4 секунд                                                                                                                                      | 3 минуты и 27 секунд                                                                                                                           |

(2) Термогравиметрический анализ (TGA) и дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Кривые TGA и DSC были получены на термогравиметрическом анализаторе TA Q500/5000 и дифференциальном сканирующем

калориметре TA Q200/2000, соответственно. Параметры тестирования перечислены в Таблице 16.

Таблица 16: Параметры тестирования DSC и TGA

| Параметры                         | TGA                                                       | DSC                                |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Способ                            | Линейное нагревание                                       | Линейное нагревание                |
| Лоток для образца                 | Платиновый лоток,<br>открыт                               | Алюминиевый лоток,<br>закрит       |
| Диапазон температуры              | От комнатной<br>температуры до<br>конечной<br>температуры | От 25°C до конечной<br>температуры |
| Скорость<br>сканирования (°C/мин) | 10                                                        |                                    |
| Защитный газ                      | Газообразный азот                                         |                                    |

### (3) Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

Высокоэффективные жидкостные хроматограммы получали с помощью ВЭЖХ системы Agilent 1100. Конкретные параметры приборов и параметры тестирования показаны в Таблице 17.

Таблица 17: Параметры тестирования чистоты на основе ВЭЖХ

|                                |                                                        |     |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|-----|
| Параметры                      | Установленное значение                                 |     |
| Хроматографическая колонка     | Phenomenex Gemini C18 110A (4.6 × 150 мм, 3 мкм)       |     |
| Мобильная фаза                 | А: водный раствор 20 ммоль NH <sub>4</sub> Ac (pH 9,0) |     |
|                                | В: Ацетонитрил                                         |     |
| Градиент                       | Время (мин)                                            | % В |
|                                | 0,0                                                    | 35  |
|                                | 15,0                                                   | 40  |
|                                | 25,0                                                   | 100 |
|                                | 28,0                                                   | 100 |
|                                | 28,1                                                   | 35  |
|                                | 30,0                                                   | 35  |
| Время                          | 30,0 мин                                               |     |
| Время выхода                   | 3,0 мин                                                |     |
| Скорость потока                | 1,0 мл/мин                                             |     |
| Инъецируемый объем             | 5 мкл                                                  |     |
| Длина волны детектирования     | 272 нм                                                 |     |
| Температура колонки            | 40°C                                                   |     |
| Температуры камеры для образца | Комнатная температура                                  |     |
| Раствор для разбавления        | Ацетонитрил: Вода = 1:1                                |     |

## (4) ЯМР растворов

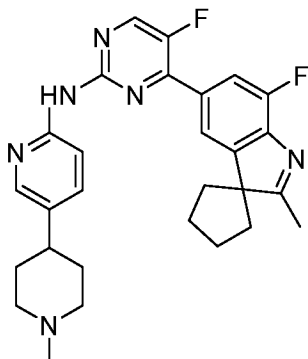
Ядерные магнитные спектры растворов получали на приборе для ядерного магнитного резонанса Bruker 400M.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было подробно

описано выше в рамках общего описания и конкретных вариантов осуществления, для специалиста в данной области техники очевидно, что на основе настоящего изобретения могут быть реализованы некоторые модификации или усовершенствования. Следовательно, данные модификации или усовершенствования, сделанные без отклонения от сущности настоящего изобретения, относятся к объему настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль соединения, соответствующего формуле I:



Формула I

при этом соль выбрана из фумарата, малеата, адипата или сукцината.

2. Соль по п. 1, отличающаяся тем, что молярное соотношение каждого из иона фумарата, иона малеата, иона адипата или иона сукцината и свободного основания в соли независимо составляет  $n:1$ , где  $n \geq 0,5$ , предпочтительно  $n$  равно 0,5, 1 или 2, более предпочтительно  $n$  равно 1;

и/или соль включает одну или несколько кристаллических форм, предпочтительно соль присутствует в виде одной кристаллической формы или смеси нескольких кристаллических форм, особенно предпочтительно соль присутствует в виде одной кристаллической формы; и/или соль содержит молекулы растворителя, предпочтительно соль содержит молекулы растворителя с переменным содержанием, более предпочтительно соль содержит молекулы воды, предпочтительно молекулы воды с переменным содержанием.

3. Соль по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что фумарат включает одну или несколько из следующих кристаллических форм фумарата, предпочтительно фумарат присутствует в виде любой одной из следующих кристаллических форм фумарата или смеси нескольких кристаллических форм фумарата, и особенно предпочтительно

фумарат представляет собой любую одну из следующих кристаллических форм фумарата:

рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $7,0^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$  и  $24,1^\circ$ ; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $10,5^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $20,6^\circ$  и  $23,9^\circ$ ; или

(3) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,9^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$  и  $23,9^\circ$ ;

предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,5^\circ$ ,  $7,0^\circ$ ,  $9,2^\circ$ ,  $10,6^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$  и  $24,1^\circ$ ; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $8,9^\circ$ ,  $10,5^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $20,6^\circ$ ,  $22,5^\circ$  и  $23,9^\circ$ ; или

(3) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,9^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$ ,  $23,9^\circ$  и  $28,4^\circ$ ;

более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,5^\circ$ ,  $7,0^\circ$ ,  $9,2^\circ$ ,  $10,6^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$  и  $24,1^\circ$ ; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $8,9^\circ$ ,  $10,5^\circ$ ,  $17,1^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $20,6^\circ$ ,  $22,5^\circ$ ,  $23,9^\circ$  и  $27,5^\circ$ ; или

(3) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,9^\circ$ ,  $11,7^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$ ,  $23,9^\circ$ ,  $25,0^\circ$ , и  $28,4^\circ$ ;

и, особенно предпочтительно, кристаллическая форма фумарата имеет данные рентгеновской порошковой дифракции и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму, выбранную из любой

одной из следующих (1)-(3):

(1) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 1; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.2;

(2) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 2; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.5; и

(3) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 3; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.8.

4. Соль по п.1 или п.2, отличающаяся тем, что малеат включает одну или несколько из следующих кристаллических форм малеата, предпочтительно малеат присутствует в виде любой одной из следующих кристаллических форм малеата или в виде смеси нескольких кристаллических форм малеата, особенно предпочтительно малеат представляет собой любую одну из следующих кристаллических форм малеата:

рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы малеата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $7,8^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $18,4^\circ$  и  $22,7^\circ$ ; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,7^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $23,6^\circ$ ;

предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы малеата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $7,3^\circ$ ,  $7,8^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $20,7^\circ$  и  $22,7^\circ$ ; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,7^\circ$ ,  $13.7^\circ$ ,  $17.6^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,6^\circ$  и  $24,8^\circ$ ;

более предпочтительно, рентгеновская порошковая

дифрактограмма кристаллической формы малеата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

(1) характерные дифракционные пики, показанные при  $7,3^\circ$ ,  $7,8^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $13,6^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $20,7^\circ$ ,  $22,7^\circ$  и  $24,1^\circ$ ; или

(2) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,7^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $14,1^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,6^\circ$ , и  $24,8^\circ$ ;

особенно предпочтительно, кристаллическая форма малеата имеет данные рентгеновской порошковой дифракции и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму, выбранную из любой одной из следующих (1)-(2):

(1) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 4; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.11; и

(2) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 5; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.14.

5. Соль по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что адипат включает следующие кристаллические формы адипата или присутствует только в следующих кристаллических формах адипата, порошковая рентгенограмма кристаллической формы адипата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает: характерные дифракционные пики, показанные при  $4,3^\circ$ ,  $8,5^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $21,7^\circ$  и  $28,2^\circ$ ;

предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы адипата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает: характерные дифракционные пики, показанные при  $4,3^\circ$ ,  $8,5^\circ$ ,  $13,0^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $18,2^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $21,7^\circ$ , и  $28,2^\circ$ ;

более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы адипата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает: характерные дифракционные пики, показанные при  $4,3^\circ$ ,  $8,5^\circ$ ,  $13,0^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $18,2^\circ$ ,  $19,4^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $21,7^\circ$  и  $28,2^\circ$ ;

особенно предпочтительно, кристаллическая форма адипата

имеет данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 6, и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.17.

6. Соль по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что сукцинат включает следующие кристаллические формы сукцината или присутствует только в следующих кристаллических формах сукцината, порошковая рентгенограмма кристаллической формы сукцината, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

характерные дифракционные пики, показанные при  $5,4^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $21,1^\circ$  и  $24,3^\circ$ ;

предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы сукцината, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

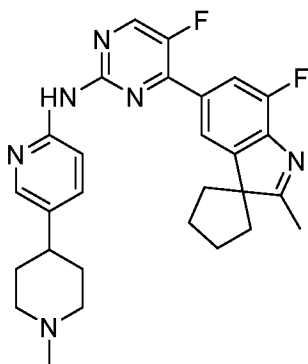
характерные дифракционные пики, показанные при  $5,4^\circ$ ,  $9,5^\circ$ ,  $10,1^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $21,1^\circ$ , и  $24,3^\circ$ ;

более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы сукцината, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

характерные дифракционные пики, показанные при  $5,4^\circ$ ,  $9,5^\circ$ ,  $10,1^\circ$ ,  $13,4^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $17,7^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $21,1^\circ$  и  $24,3^\circ$ ;

особенно предпочтительно, кристаллическая форма сукцината имеет данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 8; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.22.

7. Кристаллическая форма фумарата соединения, соответствующего формуле I:



Формула I

при этом рентгеновская порошковая дифрактограмма данной кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

- (1) характерные дифракционные пики, показанные при  $7,0^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$  и  $24,1^\circ$ ; или
- (2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $10,5^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $20,6^\circ$  и  $23,9^\circ$ ; или
- (3) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,9^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$  и  $28,4^\circ$ ;

предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

- (1) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,5^\circ$ ,  $7,0^\circ$ ,  $9,2^\circ$ ,  $10,6^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$  и  $24,1^\circ$ ;
- (2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $8,9^\circ$ ,  $10,5^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $20,6^\circ$ ,  $22,5^\circ$  и  $23,9^\circ$ ; или
- (3) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,9^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$ ,  $23,9^\circ$  и  $28,4^\circ$ ;

более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

- (1) характерные дифракционные пики, показанные при  $5,5^\circ$ ,  $7,0^\circ$ ,  $9,2^\circ$ ,  $10,6^\circ$ ,  $13,9^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $21,8^\circ$  и  $24,1^\circ$ ; или
- (2) характерные дифракционные пики, показанные при  $4,5^\circ$ ,  $8,9^\circ$ ,

10,5°, 17,1°, 17,9°, 18,3°, 20,6°, 22,5°, 23,9° и 27,5°; или

(3) характерные дифракционные пики, показанные при 5,9°, 11,7°, 14,4°, 17,6°, 18,6°, 21,6°, 23,6°, 23,9°, 25,0°, и 28,4°;

особенно предпочтительно, кристаллическая форма фумарата имеет данные рентгеновской порошковой дифракции и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму, выбранную из любой одной из следующих (1)-(3):

(1) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 1; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.2;

(2) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 2; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.5; и

(3) данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 3; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.8.

8. Кристаллическая форма фумарата по п. 7, отличающаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

характерные дифракционные пики, показанные при 7,0°, 13,9°, 18,4°, 21,8° и 24,1°;

предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

характерные дифракционные пики, показанные при 5,5°, 7,0°, 9,2°, 10,6°, 13,9°, 18,4°, 21,8°, и 24,1°;

более предпочтительно, рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы фумарата, соответствующая углу дифракции  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , по меньшей мере, включает:

характерные дифракционные пики, показанные при 5,5°, 7,0°, 9,2°, 10,6°, 13,9°, 15,7°, 17,2°, 18,4°, 21,8° и 24,1°;

и, особенно предпочтительно, кристаллическая форма фумарата имеет данные рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано в Таблице 1; и/или рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу как показано на Фиг.2.

9. Способ получения кристаллической формы фумарата по п. 8, включающий реакцию 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин с фумаровой кислотой в реакционном растворителе, при этом реакционный растворитель представляет собой органический растворитель или водный раствор органического растворителя;

предпочтительно органический растворитель представляет собой полярный органический растворитель;

еще более предпочтительно органический растворитель выбран из одного или нескольких из спирта, кетона, галогенированного алкана, простого эфира и сложного эфира;

более предпочтительно органический растворитель выбран из одного или нескольких из линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алканол, ацетона, ТГФ, этилацетата, дихлорметана и хлороформа; особенно предпочтительно органический растворитель выбран из одного или нескольких из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, ацетона, дихлорметана и хлороформа; более предпочтительно органический растворитель выбран из одного или нескольких из метанола, этанола, дихлорметана и хлороформа; более предпочтительно органический растворитель представляет собой этанол, дихлорметан, или комбинацию их обоих.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что способ дополнительно включает медленное добавление фумаровой кислоты по каплям в 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин для смешивания; и/или

реакцию

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин с фумаровой кислотой при температуре от 20°C до температуры, при которой реакционный растворитель подвергается кипячению с обратным холодильником; и/или

способ дополнительно включает: растворение 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин перед реакцией с фумаровой кислотой.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что растворитель, используемый для растворения 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин включает первый растворитель и второй растворитель, при этом первый растворитель выбран из одного или нескольких из кетона, простого эфира, сложного эфира и спирта, предпочтительно выбран из одного или нескольких спиртов, более предпочтительно первый растворитель выбран из одного или нескольких из линейных и разветвленных C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алканолов, особенно предпочтительно выбран из одного или нескольких из метанола, этанола, пропанола и изопропанола; при этом второй растворитель представляет собой дихлорметан, хлороформ или их комбинацию их обоих;

предпочтительно соотношение смешиваемого объема первого растворителя и второго растворителя составляет 1:(1-10), предпочтительно 1:(1-3), и наиболее предпочтительно 1:1.

12. Способ по любому из пп.9-11, отличающийся тем, что способ дополнительно включает: после растворения 5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин – подвергание полученного раствора фильтрации; и/или

способ дополнительно включает: испарение растворителя, использованного для растворения

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин перед реакцией с фумаровой кислотой; и/или

способ дополнительно включает: охлаждение реакционной системы до температуры от 10°C до 35°C, предпочтительно охлаждение до температуры от 20°C до 30°C после завершения реакции

5-фтор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин с фумаровой кислотой.

13. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соли по любому из пп.1-6 или кристаллическую форму фумарата по любому из пп.7-8; предпочтительно фармацевтическая композиция также включает фармацевтически приемлемый адъювант; более предпочтительно, фармацевтически приемлемый адъювант включает, по меньшей мере, один из носителя, разбавителя и эксципиента.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция включает одно или несколько других биологически активных веществ;

предпочтительно другие биологически активные вещества выбраны из одного или нескольких из противоракового агента, иммунодепрессанта, и противовирусного агента;

более предпочтительно, другие биологически активные вещества выбраны из одного или нескольких из алкилирующего агента, противоопухолевого антиметаболитного лекарства, комплексообразующего агента платины, антибиотического противоопухолевого лекарства, противоопухолевого лекарства природного происхождения, гормонального противоопухолевого лекарства, ингибитора VEGFR или EGFR, противоопухолевого лекарства на основе антитела, ингибитора mTOR, лекарства для лечения опухолей головного мозга;

особенно предпочтительно

алкилирующий агент выбран из одного или нескольких из циклофосфамида, ифосфамида, тиотепа, семустина, гидрохлорида мехлорэтамина, бусульфана, хлорамбуцила, мелфалана, нитрокафана, формилмелфалана, кармустина, ломустина, алтретамина, дибромманнита, и темозоломида;

противоопухолевое антиметаболитное лекарство выбрано из одного или нескольких из цитарабина, фторурацила, метотрексата, гидроксимочевины, тегафура, мейзоиндиго, и меркаптопурина;

комплексообразующий агент платины выбран из одного или нескольких из цисплатина, карбоплатина, и оксалиплатина;

антибиотическое противоопухолевое лекарство выбрано из одного или нескольких из актиномицина D, митомицина, доксорубицина, пиньянмицина, эпирубицина, пирарубицина, даунорубицина, и блеомицина;

противоопухолевое лекарство природного происхождения выбрано из одного или нескольких из гомохаррингтонина и его производных, винкристина и его производных, гидроксикамптотецина и его производных, этопозиды и его производных, виндезина и его производных, винбластина и его производных, винорельбина тартрата, таксола и его производных, колхицина и его производных, и элемена и его производных;

гормональное противоопухолевое лекарство выбрано из одного или нескольких из аминоглутетимида, тамоксифена, дексаметазона, дутастерида, флутамида, гонадорелина, ацетата лейпролида, и летрозолы;

ингибитор VEGFR или EGFR выбран из сунитиниба, сорафениба, иматиниба, гифитиниба, эрлотиниба, вандетаниба, пазопаниба, лапатиниба, канертиниба, афатиниба, мубритиниба, дазатиниба, и нератиниба;

противоопухолевое лекарство на основе антитела выбрано из

одного или нескольких из трастузумаба, пертузумаба, ритуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, ипилимумаба, офатумумаба и рамуцирумаба; ингибитор mTOR включает эверолимус, сиролимус и зотаролимус; и

лекарство для лечения опухолей головного мозга включает темозоломид.

15. Набор, включающий соль по любому из пп.1-6 или кристаллическую форму фумарата по любому из пп.7-8 и одно или несколько других биологически активных веществ; предпочтительно набор дополнительно включает фармацевтически приемлемый адъювант; более предпочтительно фармацевтически приемлемый адъювант включает, по меньшей мере, один из носителя, разбавителя и эксципиента;

предпочтительно другие биологически активные вещества выбраны из одного или нескольких из противоракового агента, иммунодепрессанта, и противовирусного агента;

более предпочтительно, другие биологически активные вещества выбраны из одного или нескольких из алкилирующего агента, противоопухолевого антиметаболитного лекарства, комплексообразующего агента платины, антибиотического противоопухолевого лекарства, противоопухолевого лекарства природного происхождения, гормонального противоопухолевого лекарства, ингибитора VEGFR или EGFR, противоопухолевого лекарства на основе антитела, ингибитора mTOR, лекарства для лечения опухолей головного мозга;

особенно предпочтительно

алкилирующий агент выбран из одного или нескольких из циклофосфида, ифосфида, тиотепа, семустина, гидрохлорида мехлорэтамина, бусульфана, хлорамбуцила, мелфалана, нитрокафана, формилмелфалана, кармустина, ломустина, алтретамина, дибромманнита, и темозоломида;

противоопухолевое антиметаболитное лекарство выбрано из

одного или нескольких из цитарабина, фторурацила, метотрексата, гидроксимочевина, тегафура, мейзоиндиго, и меркаптопурина;

комплексообразующий агент платины выбран из одного или нескольких из цисплатина, карбоплатина, и оксалиплатина;

антибиотическое противоопухолевое лекарство выбрано из одного или нескольких из актиномицина D, митомицина, доксорубицина, пиньянмицина, эпирубицина, пирарубицина, даунорубицина, и блеомицина;

противоопухолевое лекарство природного происхождения выбрано из одного или нескольких из гомохаррингтонина и его производных, винкристина и его производных, гидроксикамптотецина и его производных, этопозиды и его производных, виндезина и его производных, винбластина и его производных, винорельбина тартрата, таксола и его производных, колхицина и его производных, и элемена и его производных;

гормональное противоопухолевое лекарство выбрано из одного или нескольких из аминоксифена, тамоксифена, дексаметазона, дутастерида, флутамида, гонадорелина, ацетата лейпролида, и летрозолы;

ингибитор VEGFR или EGFR выбран из одного или нескольких из сунитиниба, сорафениба, иматиниба, гефитиниба, эрлотиниба, вандетаниба, пазопаниба, лапатиниба, канертиниба, афатиниба, мубритиниба, дазатиниба, и нератиниба;

противоопухолевое лекарство на основе антитела выбрано из одного или нескольких из трастузумаба, пертузумаба, ритуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, ипилимумаба, офатумумаба и рамуцирумаба; ингибитор mTOR включает эверолимус, сиролимус и зотаролимус; и

лекарство для лечения опухолей головного мозга включает темозоломид.

16. Набор по п.15, отличающийся тем, что другое биологически активное вещество представляет собой темозоломид.

17. Применение соли по любому из пп.1-6, кристаллической формы фумарата по любому из пп.7-8, фармацевтической композиции по пп.13-14 или набора по любому из пп.15-16 при получении лекарственного средства для лечения заболеваний, чувствительных к ингибированию циклинзависимой киназы.

18. Применение по п.17, отличающееся тем, что заболевания выбраны из опухоли головного мозга, рака молочной железы, уrogenитального рака, рака легкого, рака желудочно-кишечного тракта, эпидермоидного рака, меланомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, нейробластомы, рака головы. и рака шеи, или рака мочевого пузыря, лейкемии, гиперплазии, рака желудка, рака толстой кишки, рака гортани, рака лимфатической системы, рака мочевого тракта, рака кости, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, глиомного рака, колоректального рака, рака почки, эпителиального рака, рака печени, рака пищевода, рака кроветворной системы, лимфомы, миеломы, фолликулярного рака щитовидной железы; опухоли мезенхимального происхождения; опухоли центральной или периферической нервной системы; саркомы; тератокарциномы; остеосаркомы; пигментной ксеродермии; кератоакантомы; фолликулярного рака щитовидной железы; саркомы Капоши, хронического лимфолейкоза, мантийно-клеточной лимфомы или крупноклеточной В-клеточной лимфомы;

предпочтительно опухоль мезенхимального происхождения представляет собой фибросаркому или рабдомиосаркому; а опухоль центральной или периферической нервной системы представляет собой астроцитому, нейробластому, глиому или шванному.

19. Соль по любому из пп.1-6, кристаллическая форма фумарата по любому из пп.7-8, фармацевтическая композиция по пп.13-14 или набор по любому из пп.15-16 для применения при лечении заболеваний, чувствительных к ингибированию циклинзависимой киназы.

20. Соль, кристаллическая форма фумарата, фармацевтическая композиция или набор для применения по п.19, причем заболевания выбраны из опухоли головного мозга, рака молочной железы, уrogenитального рака, рака легкого, рака желудочно-кишечного тракта, эпидермоидного рака, меланомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, нейробластомы, рака головы. и рака шеи, или рака мочевого пузыря, лейкемии, гиперплазии, рака желудка, рака толстой кишки, рака гортани, рака лимфатической системы, рака мочеполового тракта, рака кости, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, глиомного рака, колоректального рака, рака почки, эпителиального рака, рака печени, рака пищевода, рака кроветворной системы, лимфомы, миеломы, фолликулярного рака щитовидной железы; опухоли мезенхимального происхождения; опухоли центральной или периферической нервной системы; саркомы; тератокарциномы; остеосаркомы; пигментной ксеродермии; кератоакантомы; фолликулярного рака щитовидной железы; саркомы Капоши, хронического лимфолейкоза, мантийно-клеточной лимфомы и крупноклеточной В-клеточной лимфомы;

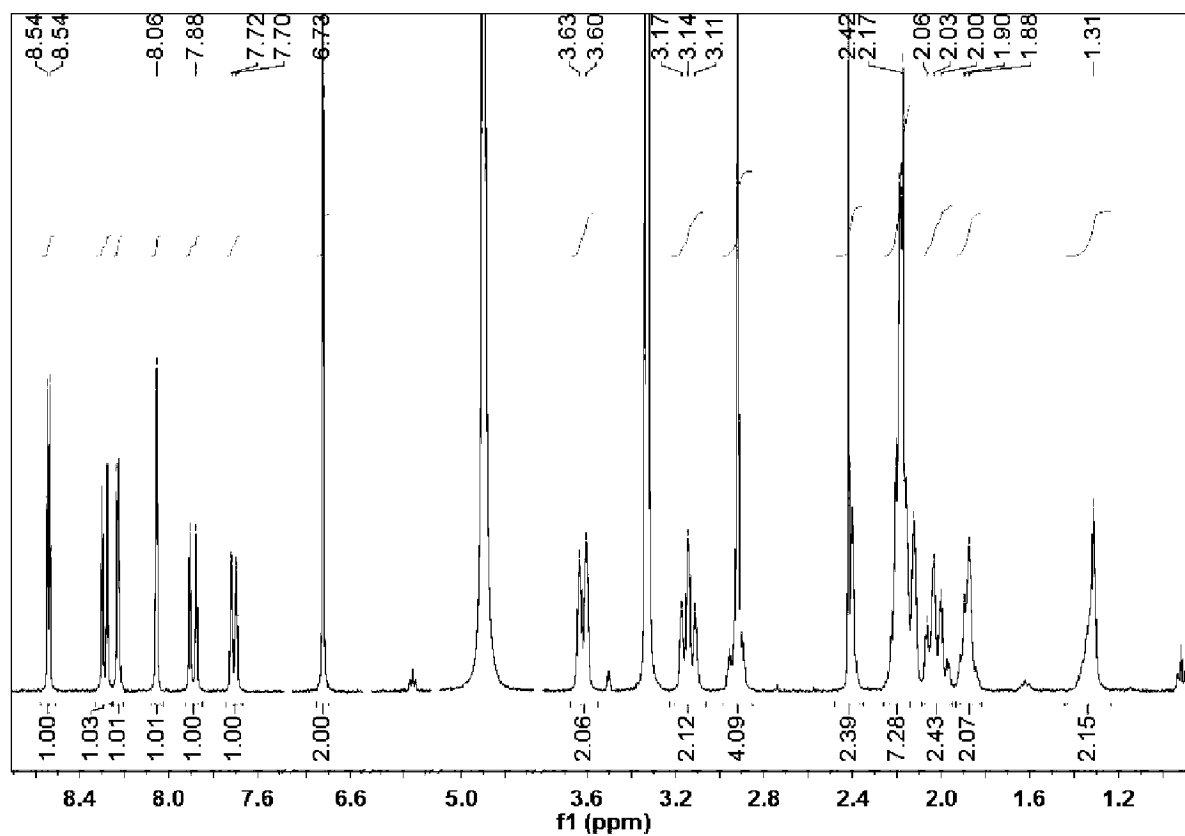
предпочтительно опухоль мезенхимального происхождения представляет собой фибросаркому или рабдомиосаркому; а опухоль центральной или периферической нервной системы представляет собой астроцитому, нейробластому, глиому или шванному.

21. Способ лечения заболеваний, чувствительных к ингибированию циклинзависимой киназы, включающий введение терапевтически эффективного количества соли по любому из пп.1-6, кристаллической формы фумарата по любому из пп.7-8, фармацевтической композиции по пп.13-14 или введение набора по любому из пп.15-16 лицам, страдающим указанным заболеванием.

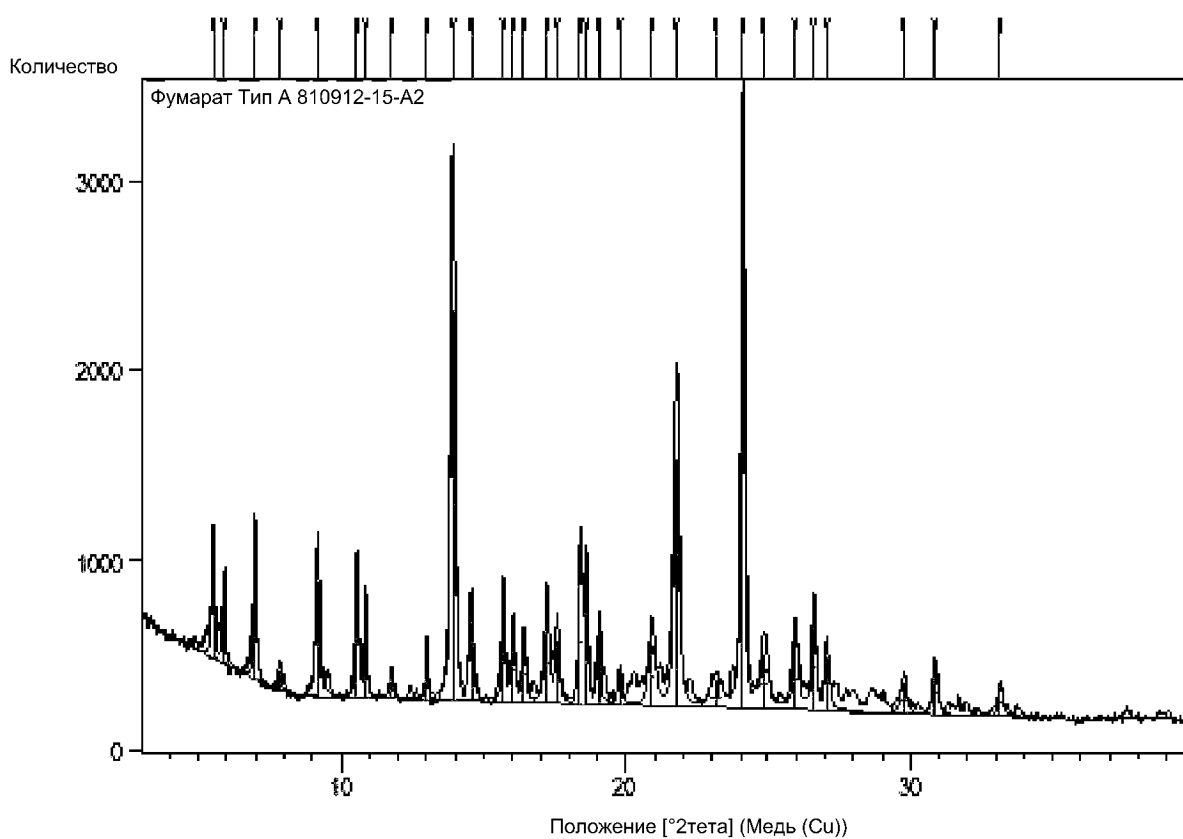
22. Способ по п.21, отличающееся тем, что заболевания выбраны из опухоли головного мозга, рака молочной железы, уrogenитального рака, рака легкого, рака желудочно-кишечного тракта,

эпидермоидного рака, меланомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, нейробластомы, рака головы. и рака шеи, или рака мочевого пузыря, лейкемии, гиперплазии, рака желудка, рака толстой кишки, рака гортани, рака лимфатической системы, рака мочеполового тракта, рака кости, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, глиомного рака, колоректального рака, рака почки, эпителиального рака, рака печени, рака пищевода, рака кроветворной системы, лимфомы, миеломы, фолликулярного рака щитовидной железы; опухоли мезенхимального происхождения; опухоли центральной или периферической нервной системы; семиномы; тератокарциномы; остеосаркомы; пигментной ксеродермии; кератоакантомы; фолликулярного рака щитовидной железы; саркомы Капоши, хронического лимфолейкоза, мантийно-клеточной лимфомы и крупноклеточной В-клеточной лимфомы;

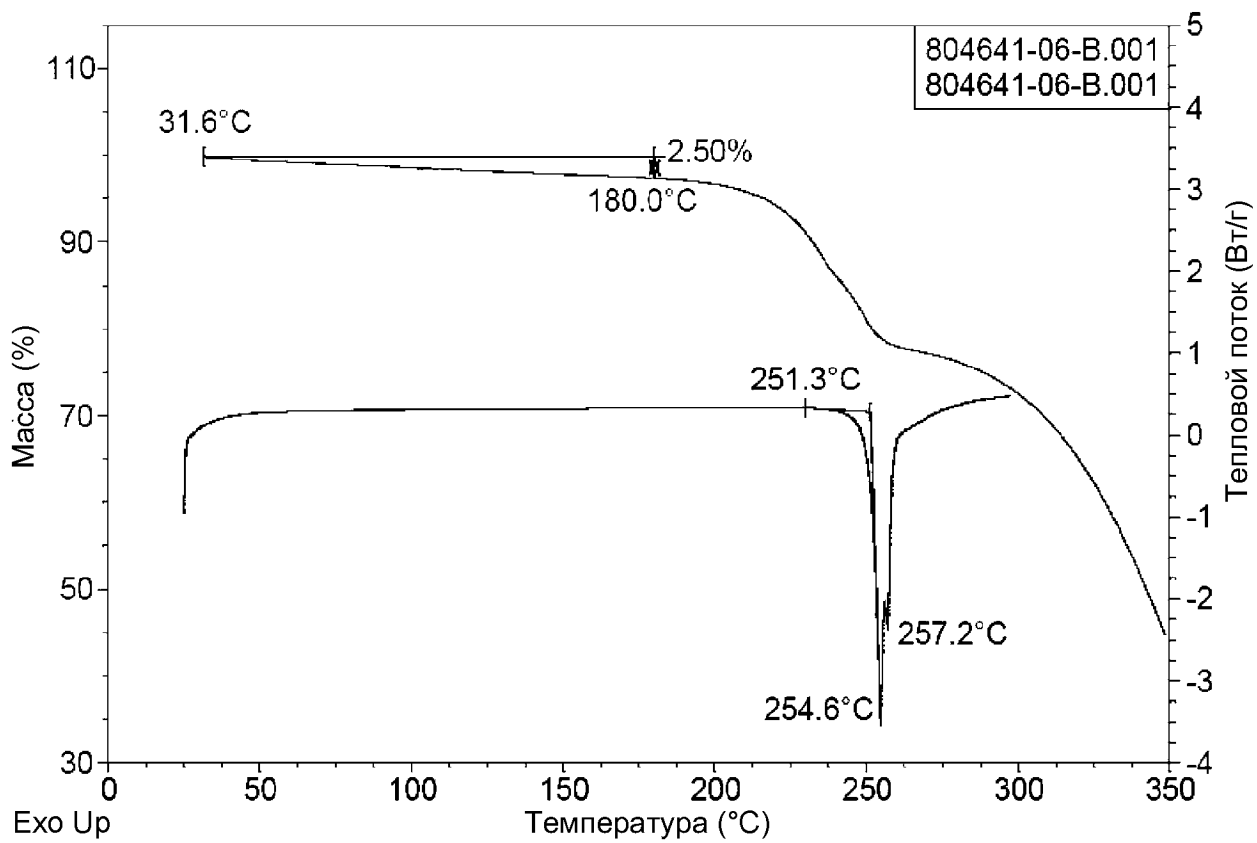
предпочтительно опухоль мезенхимального происхождения представляет собой фибросаркому или рабдомиосаркому; а опухоль центральной или периферической нервной системы представляет собой астроцитому, нейробластому, глиому или шванному.



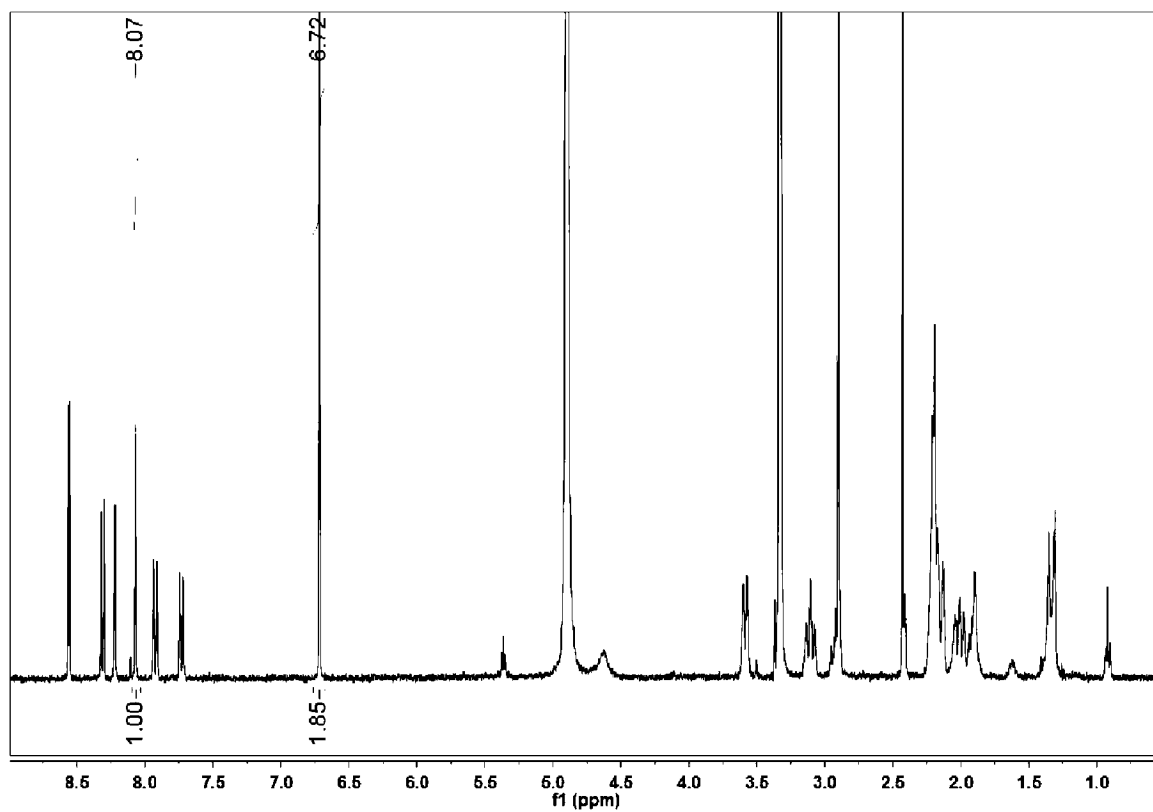
Фиг.1



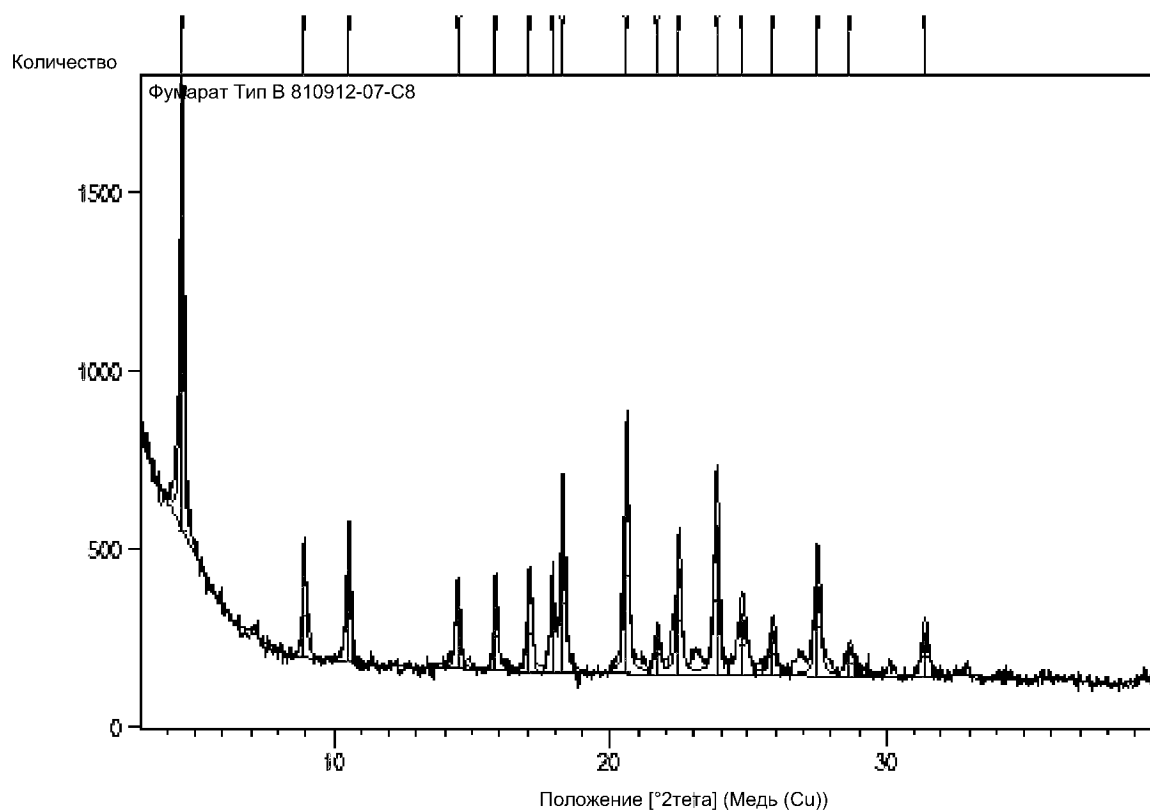
Фиг.2



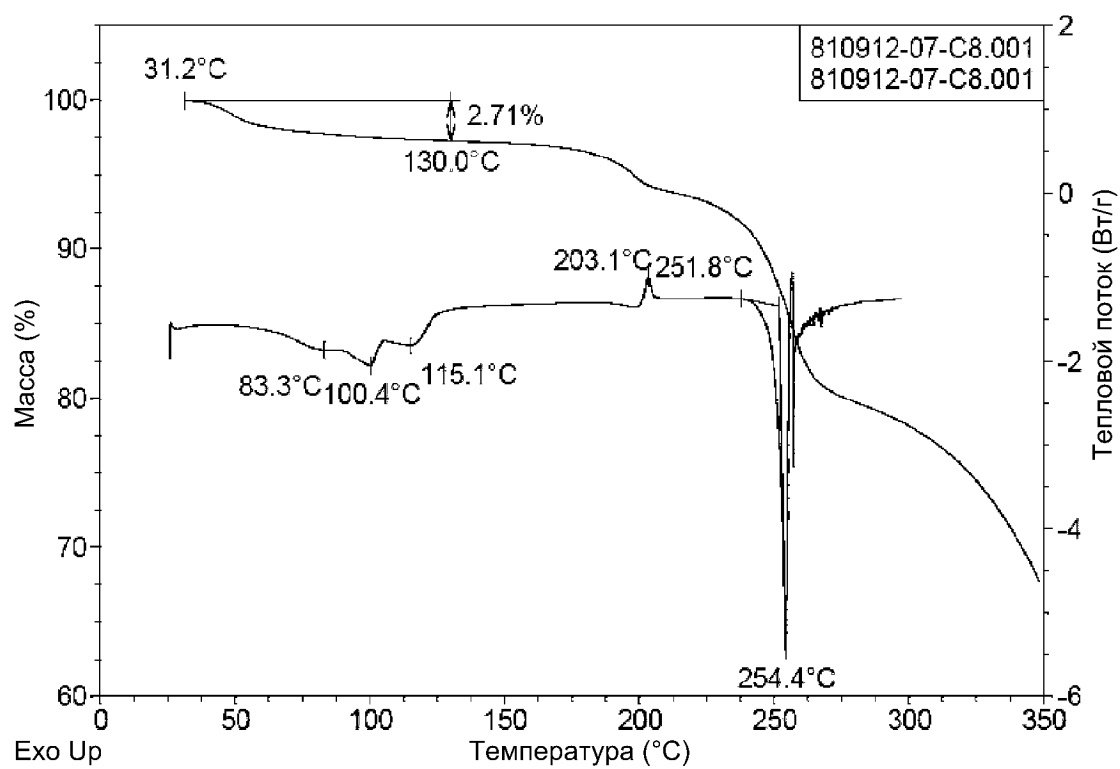
Фиг.3



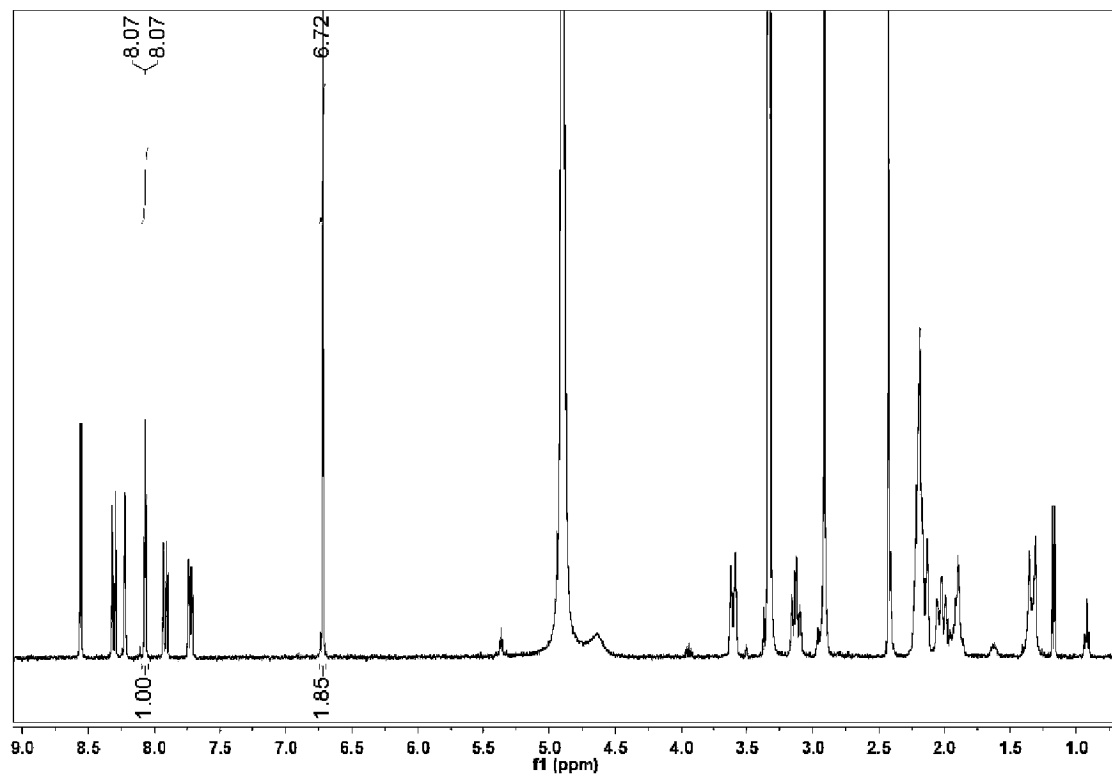
Фиг.4



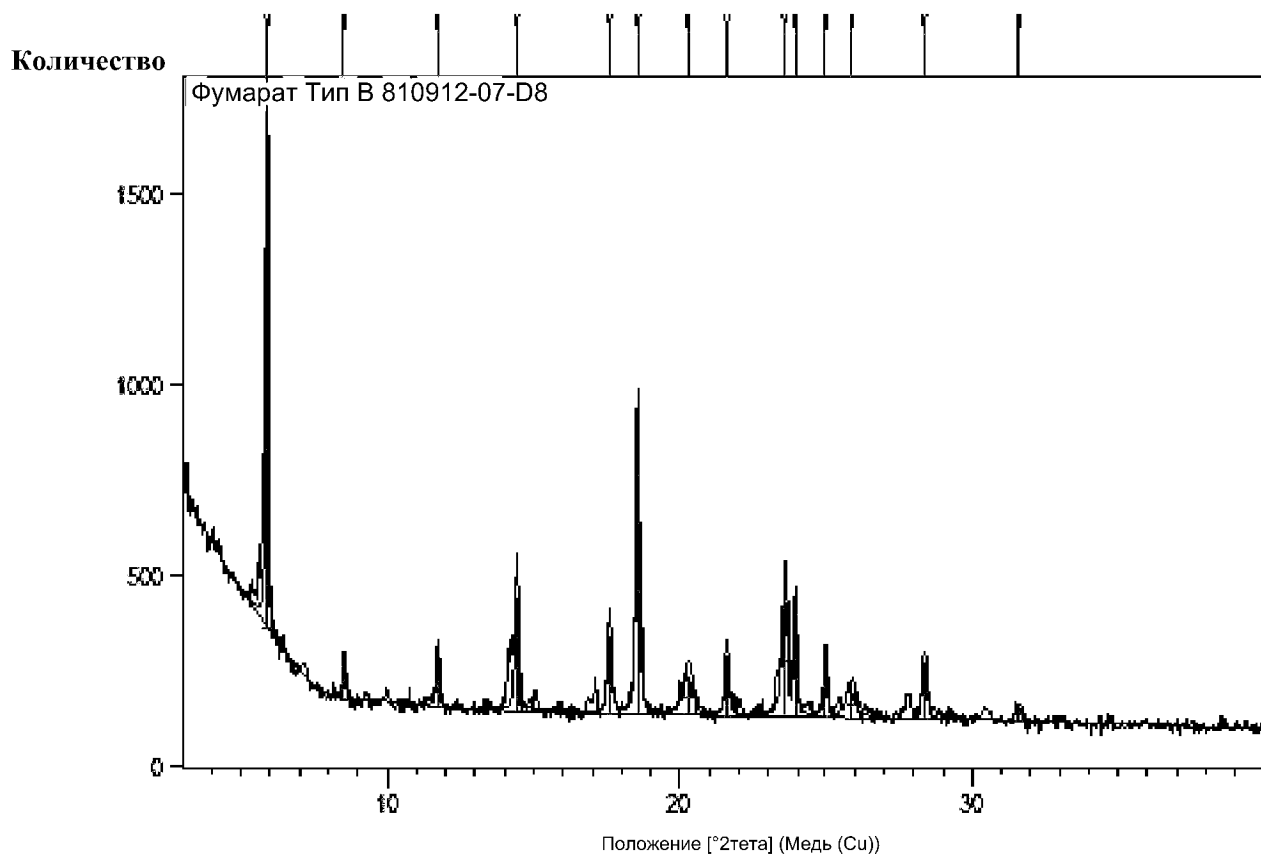
Фиг.5



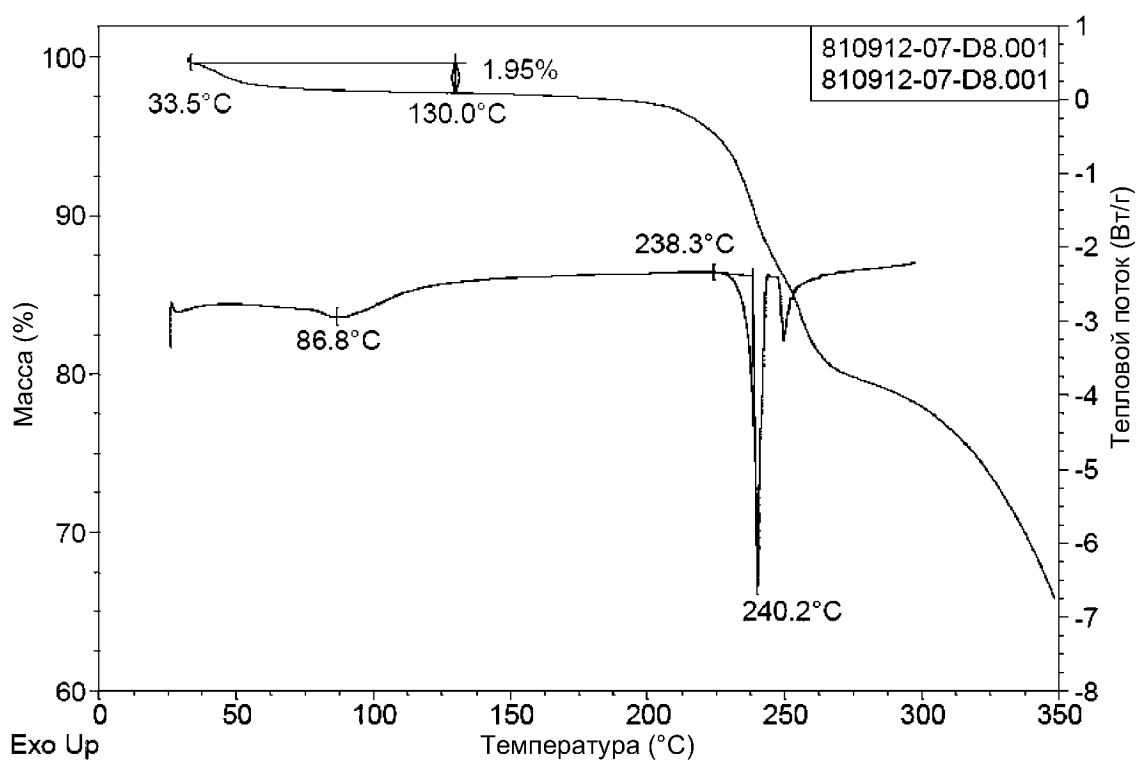
Фиг.6



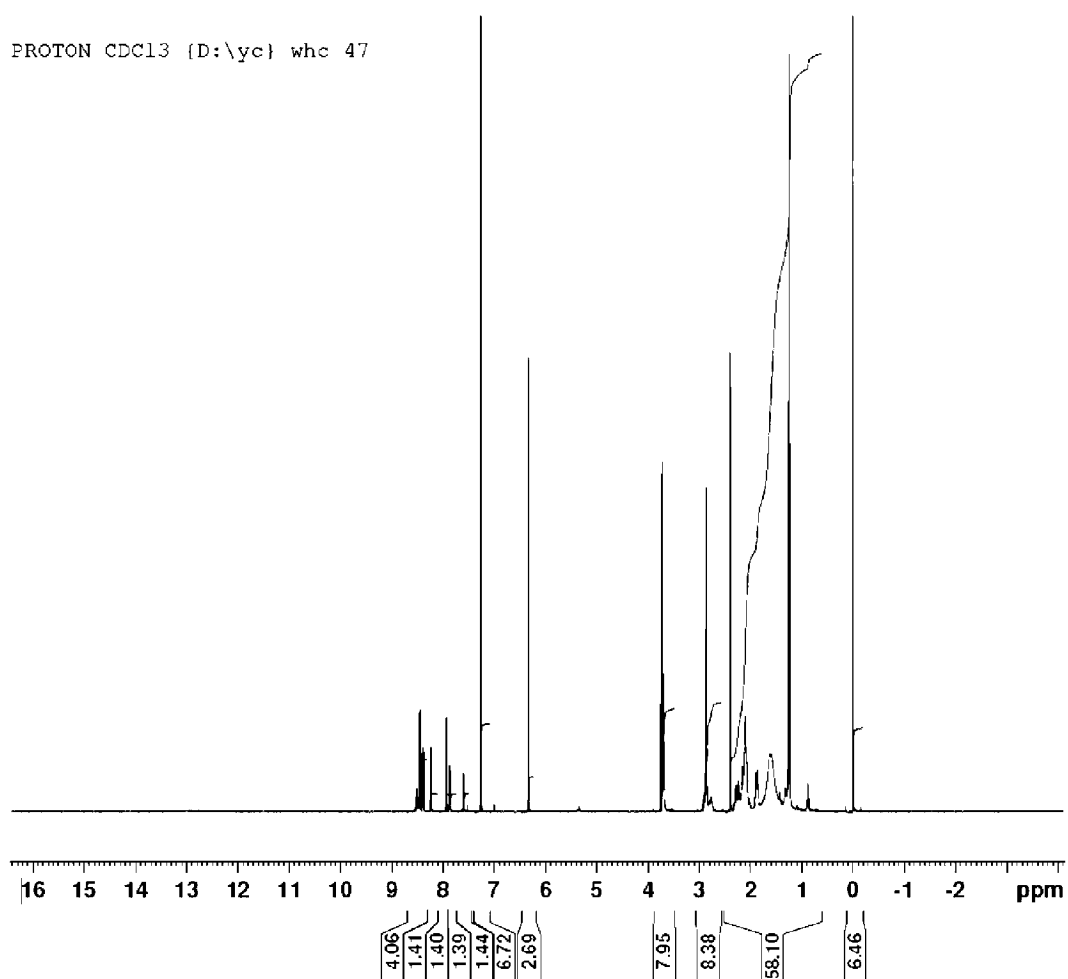
Фиг.7



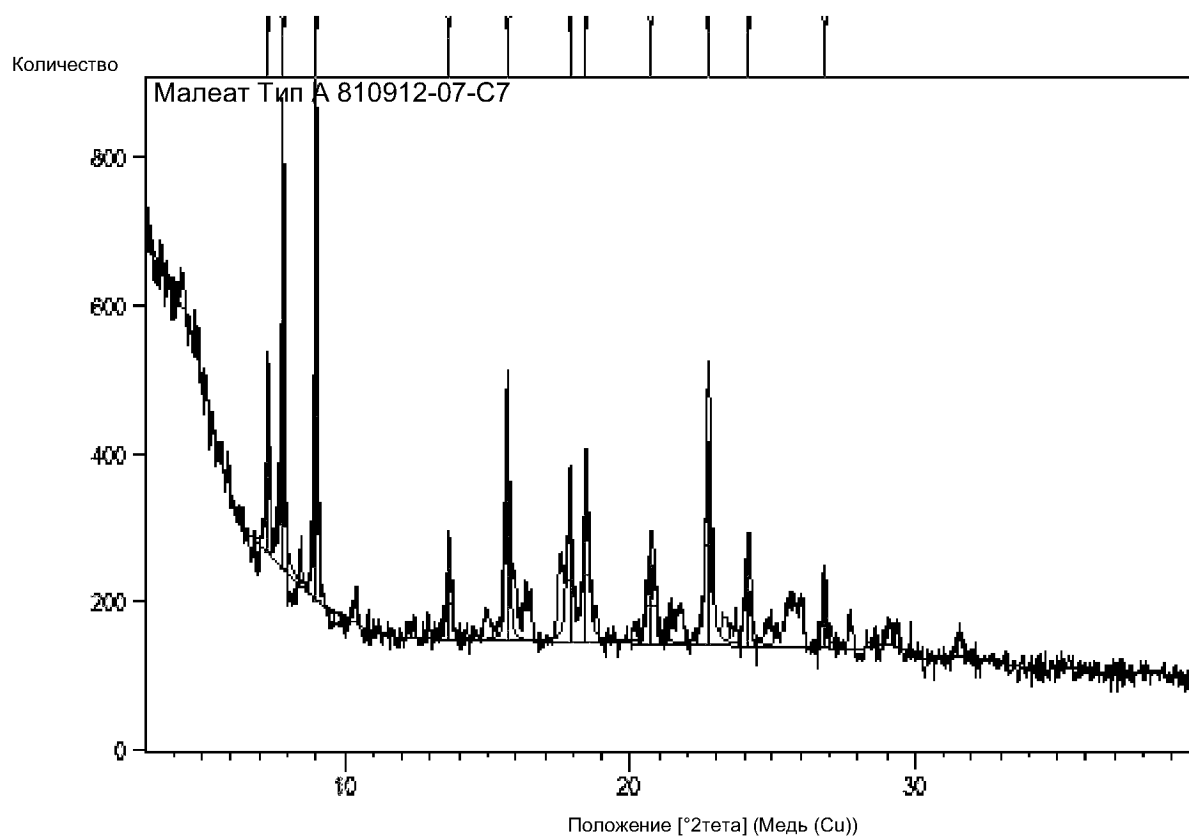
Фиг.8



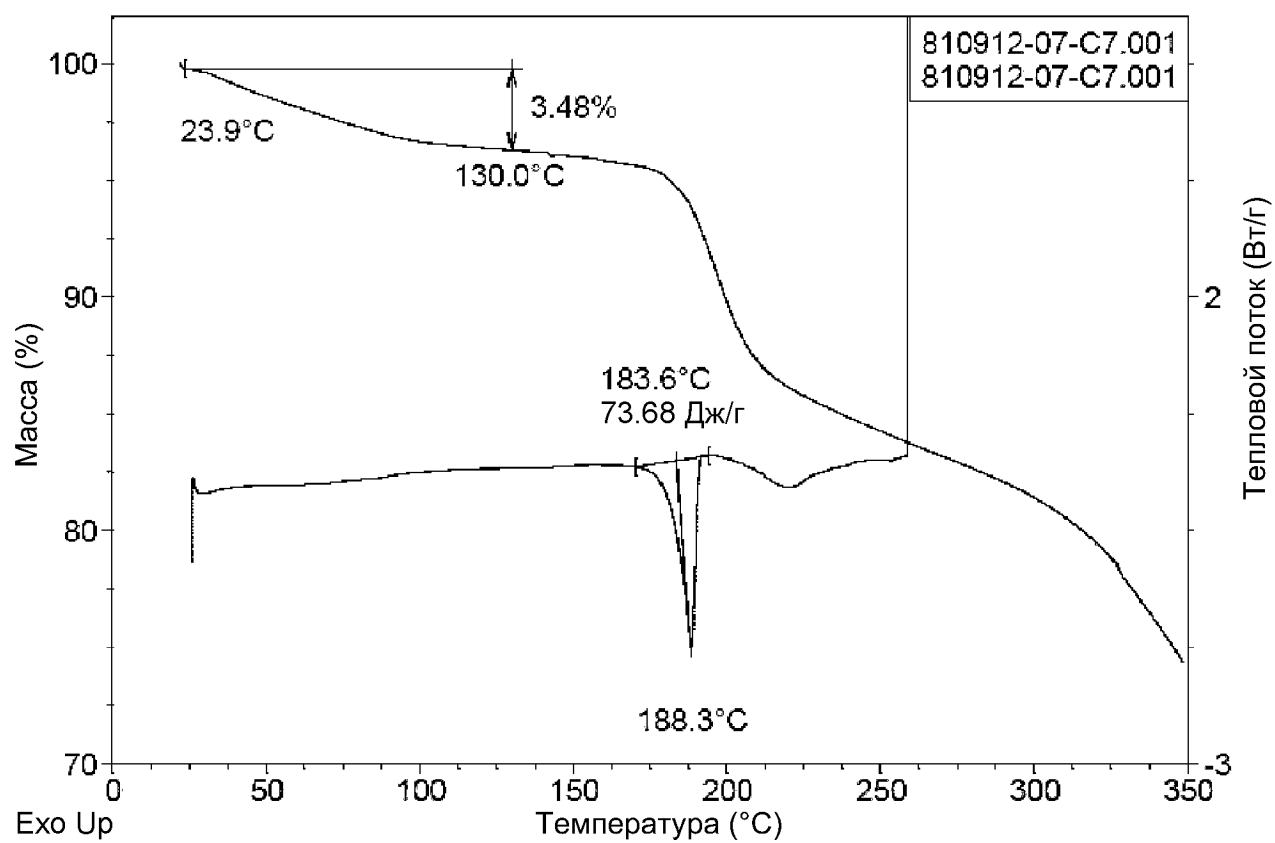
Фиг.9



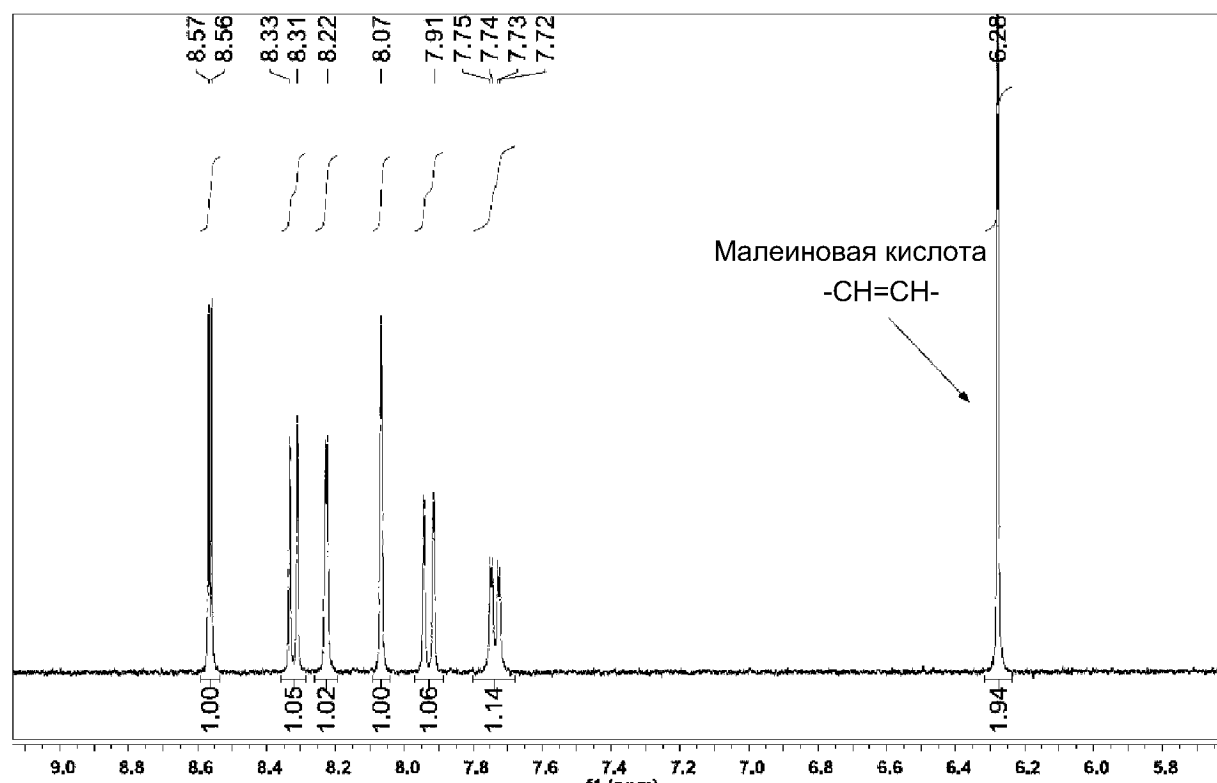
Фиг.10



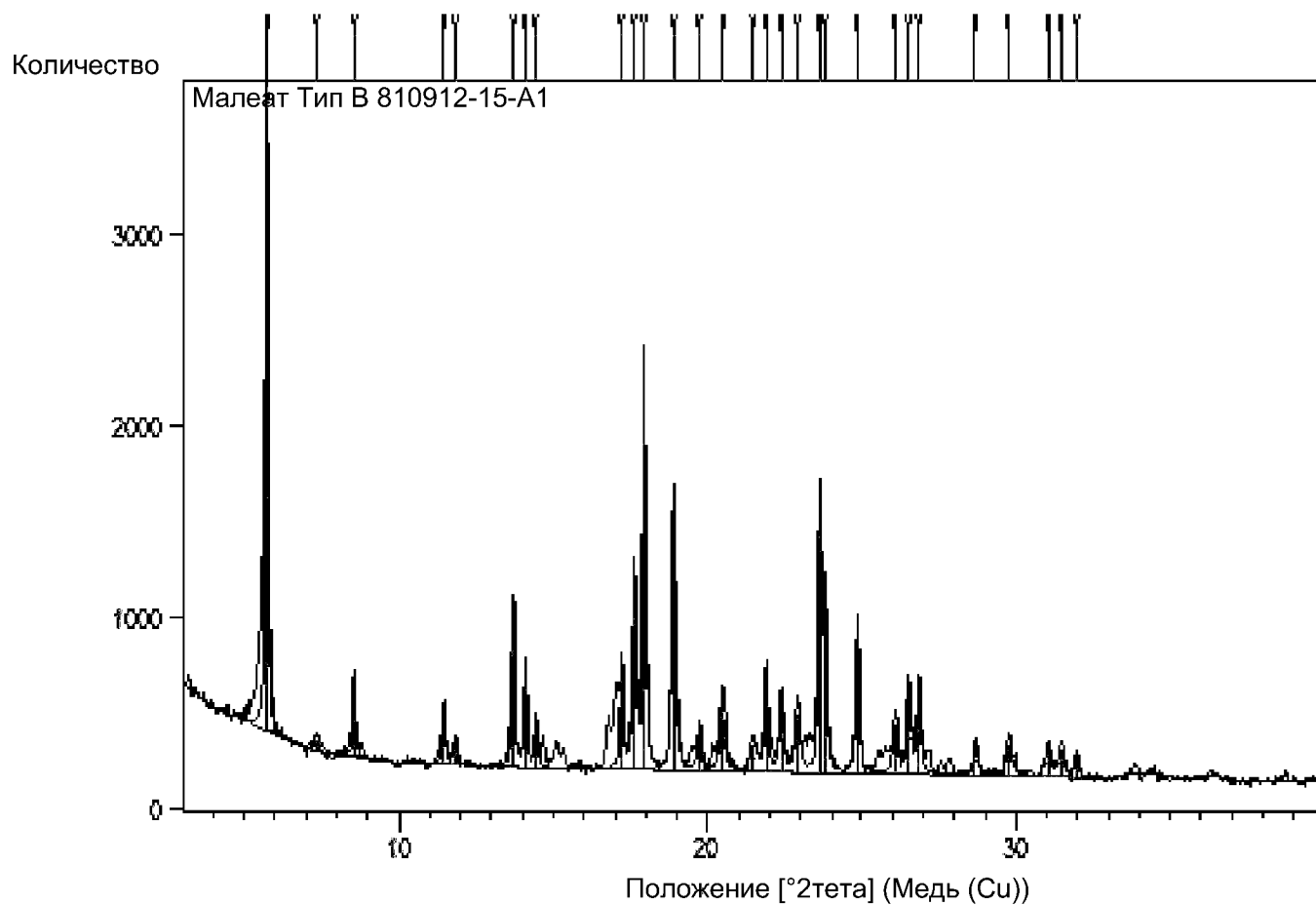
Фиг.11



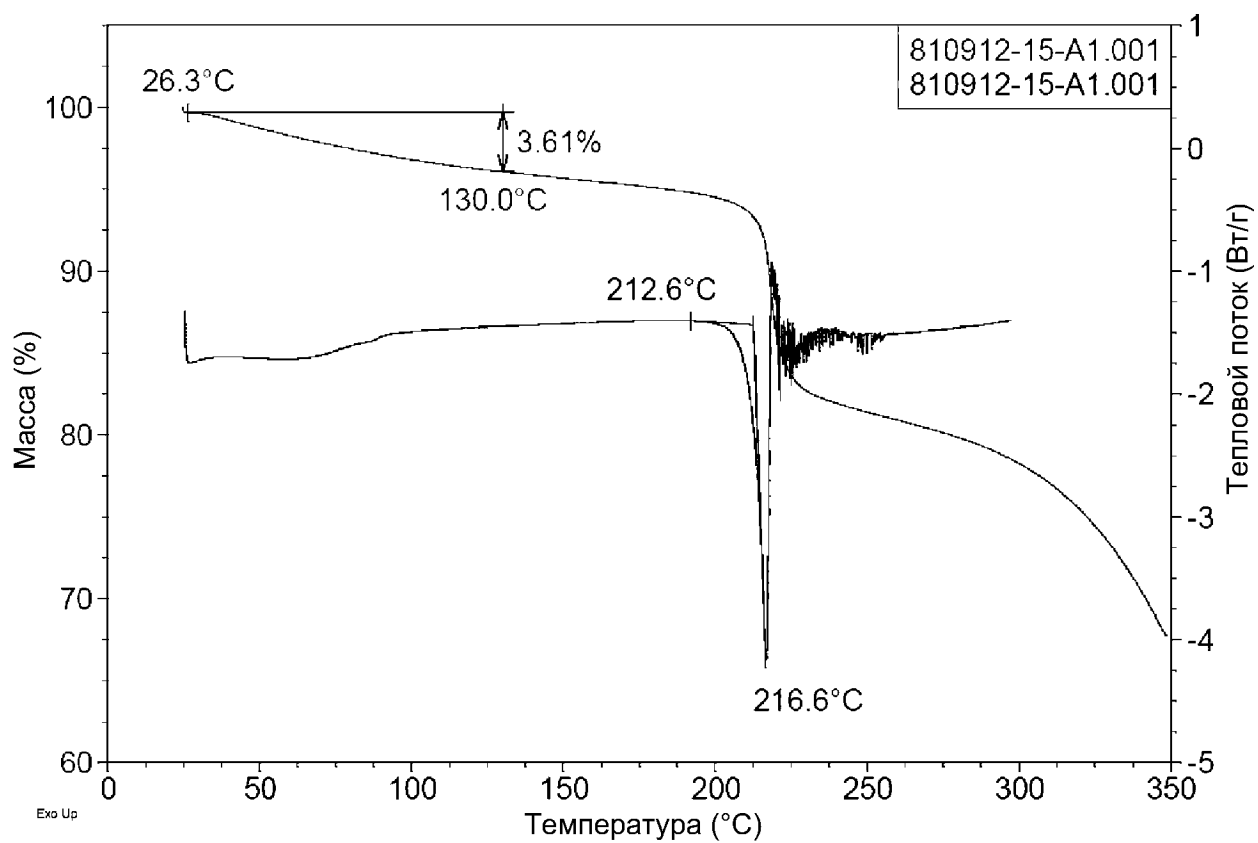
Фиг.12



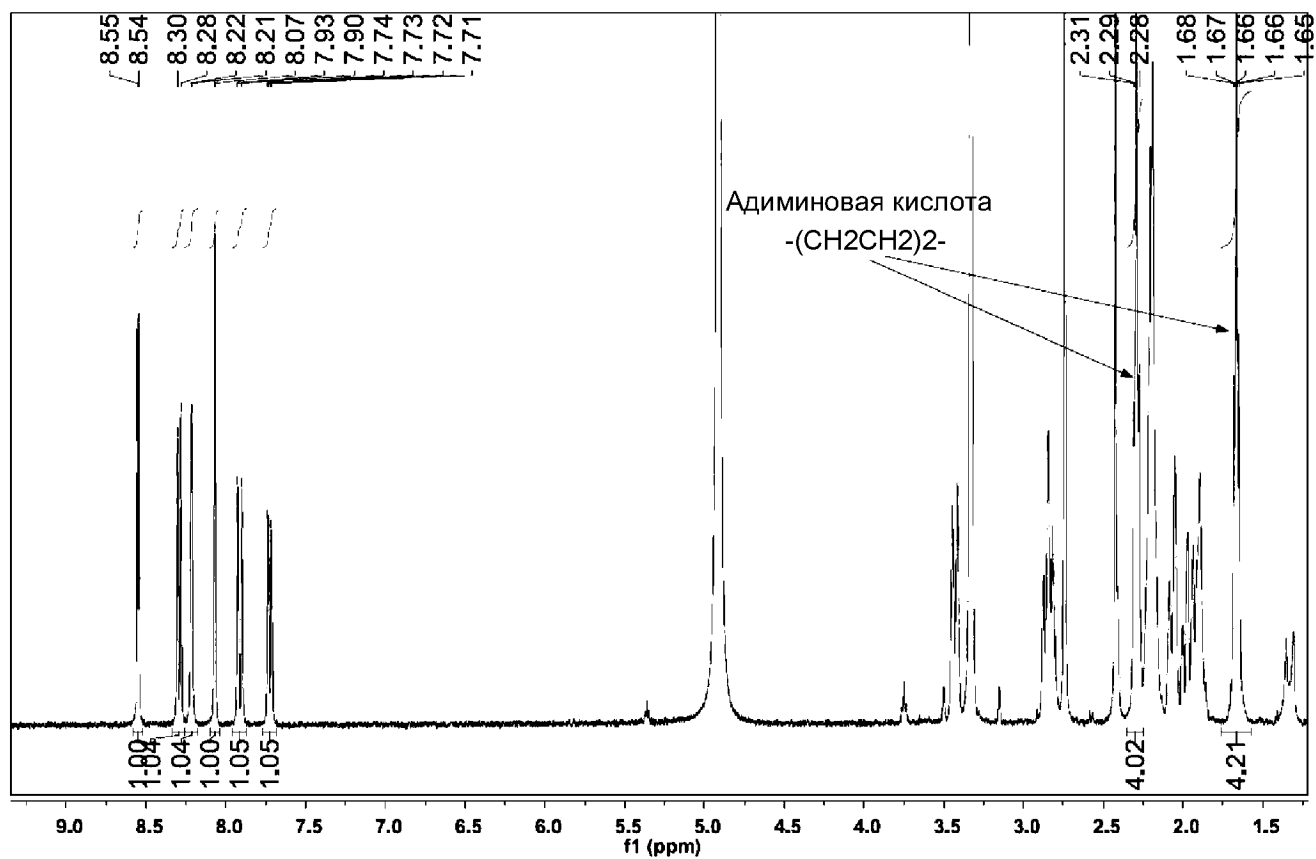
Фиг.13



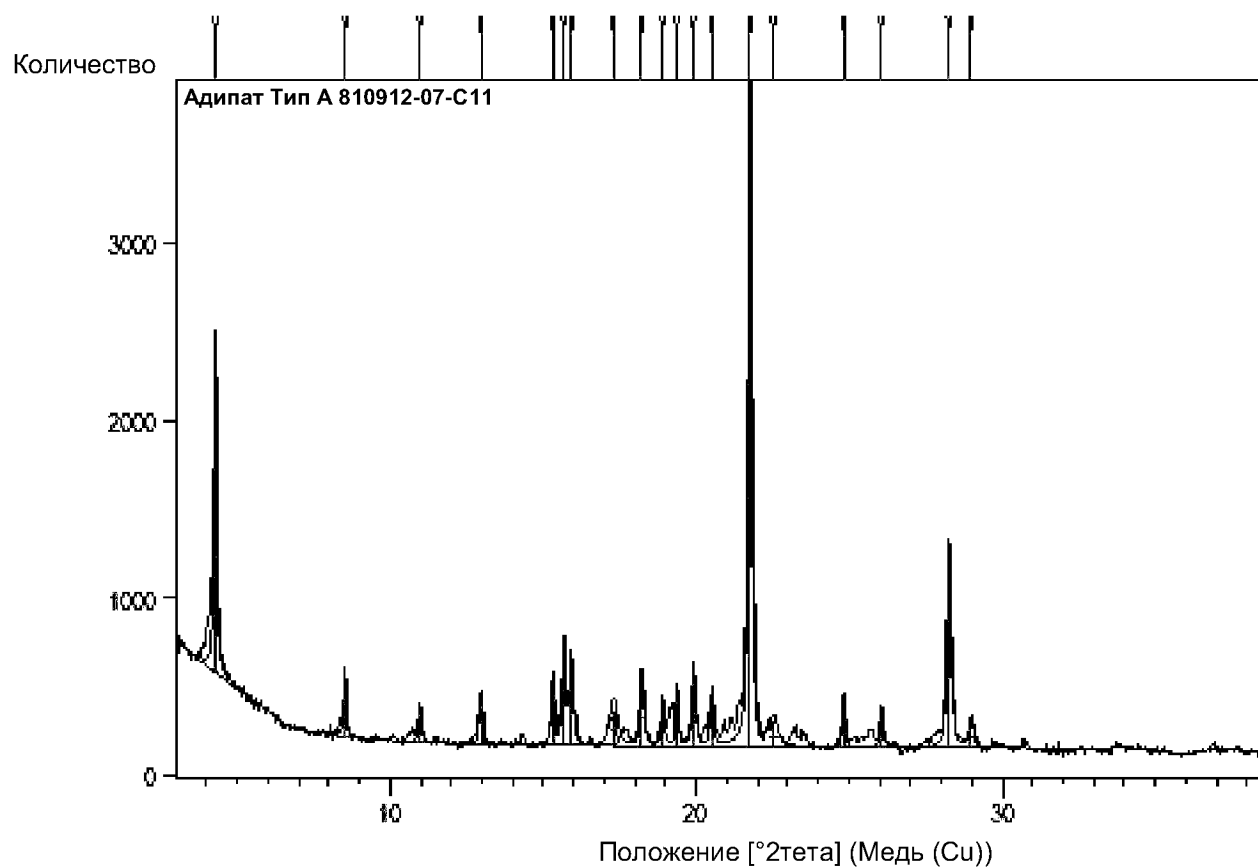
Фиг.14



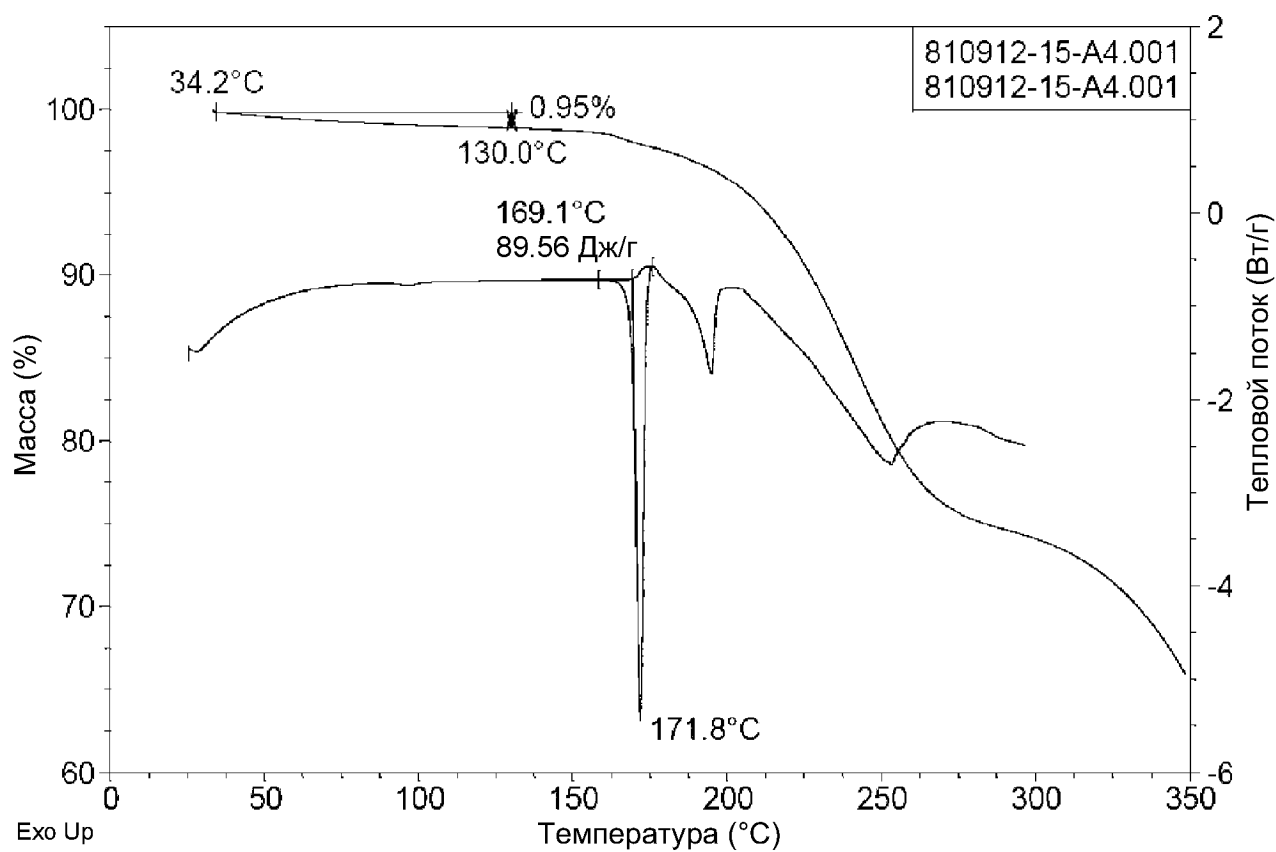
Фиг. 15



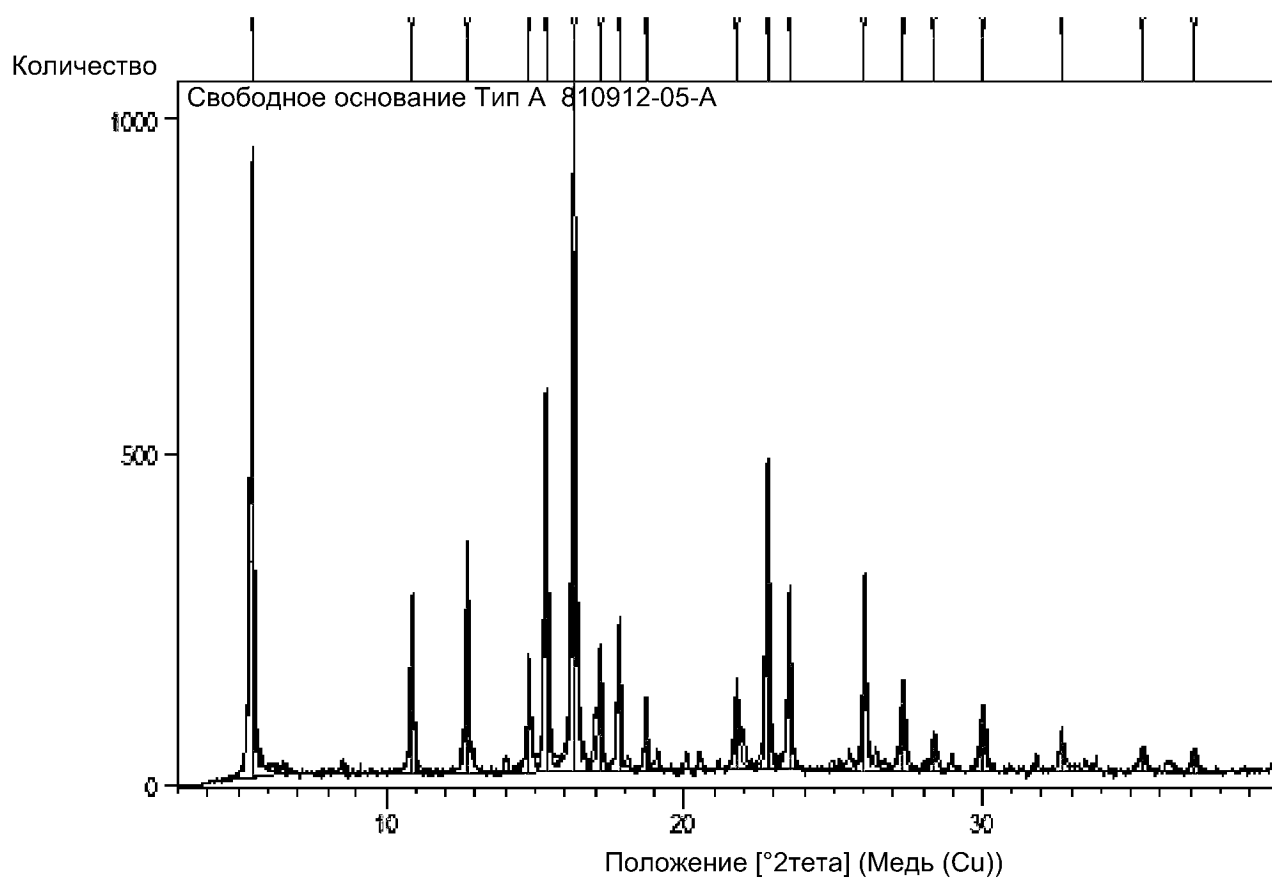
Фиг. 16



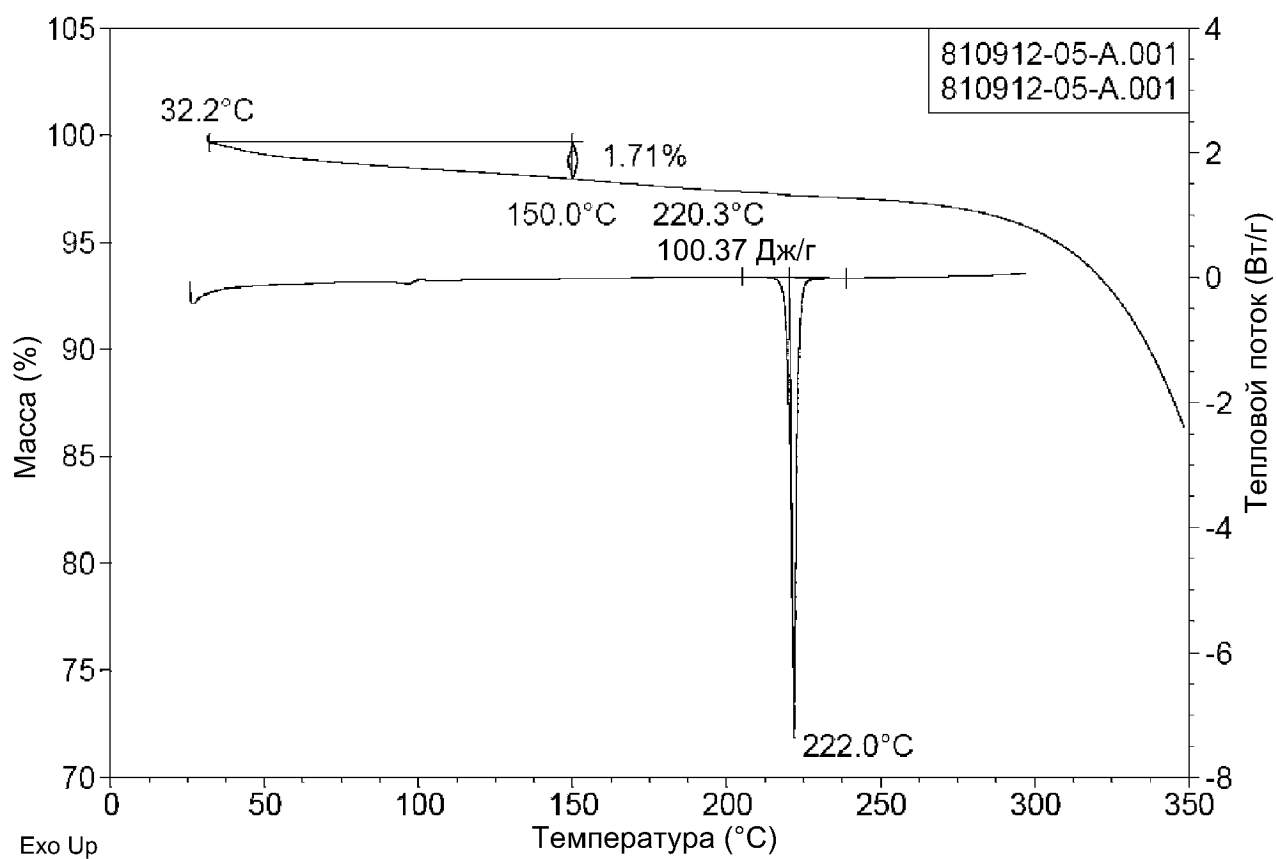
Фиг.17



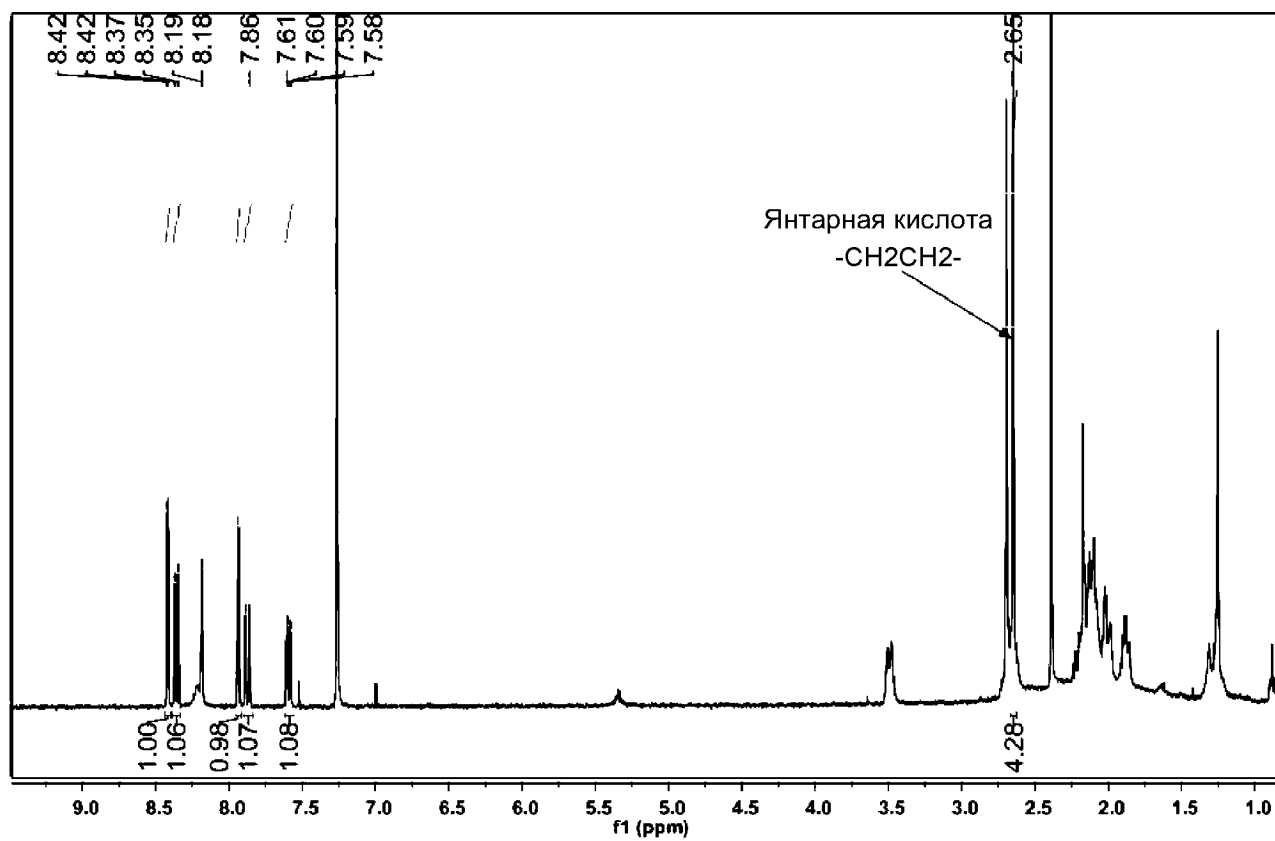
Фиг.18



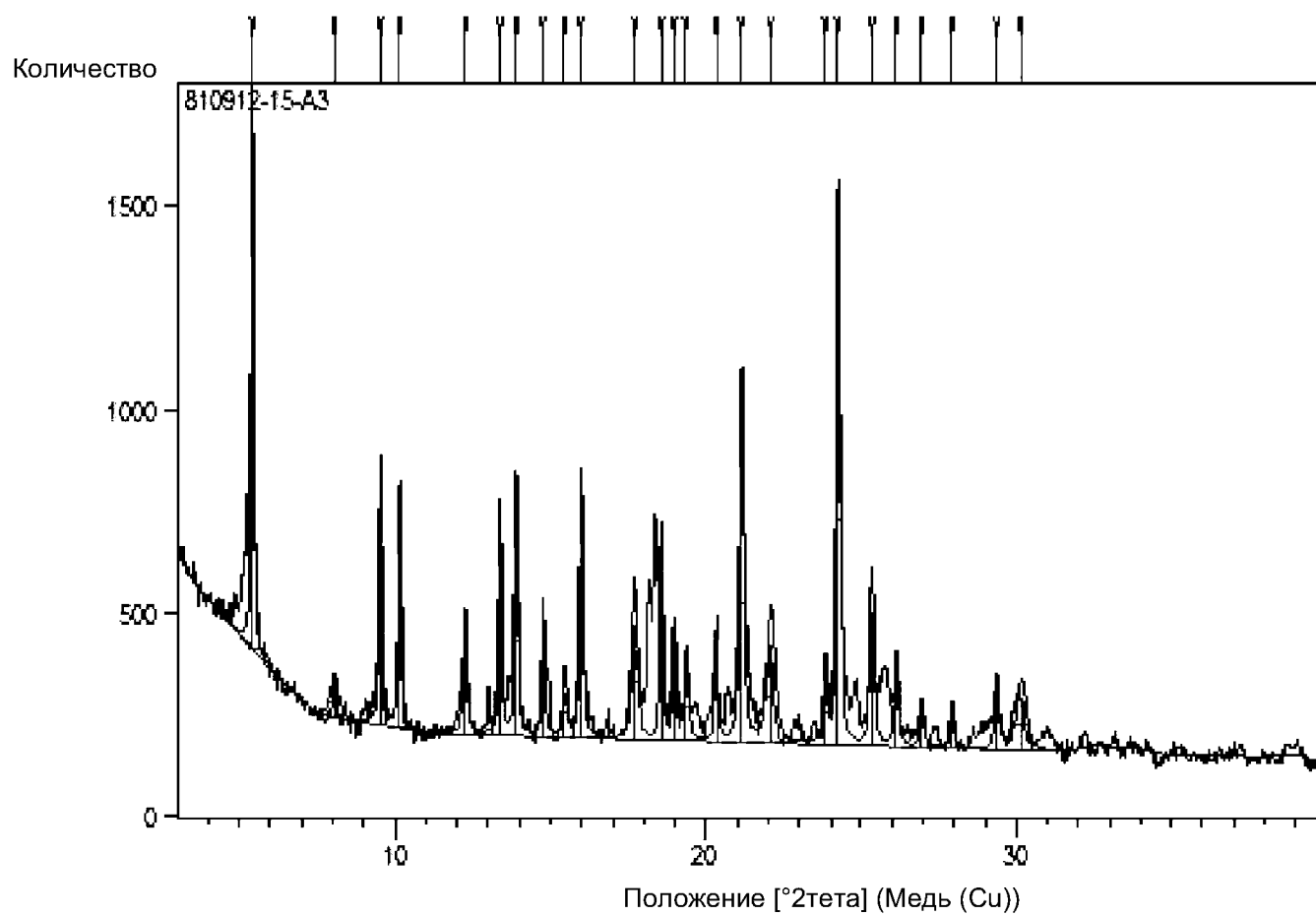
Фиг.19



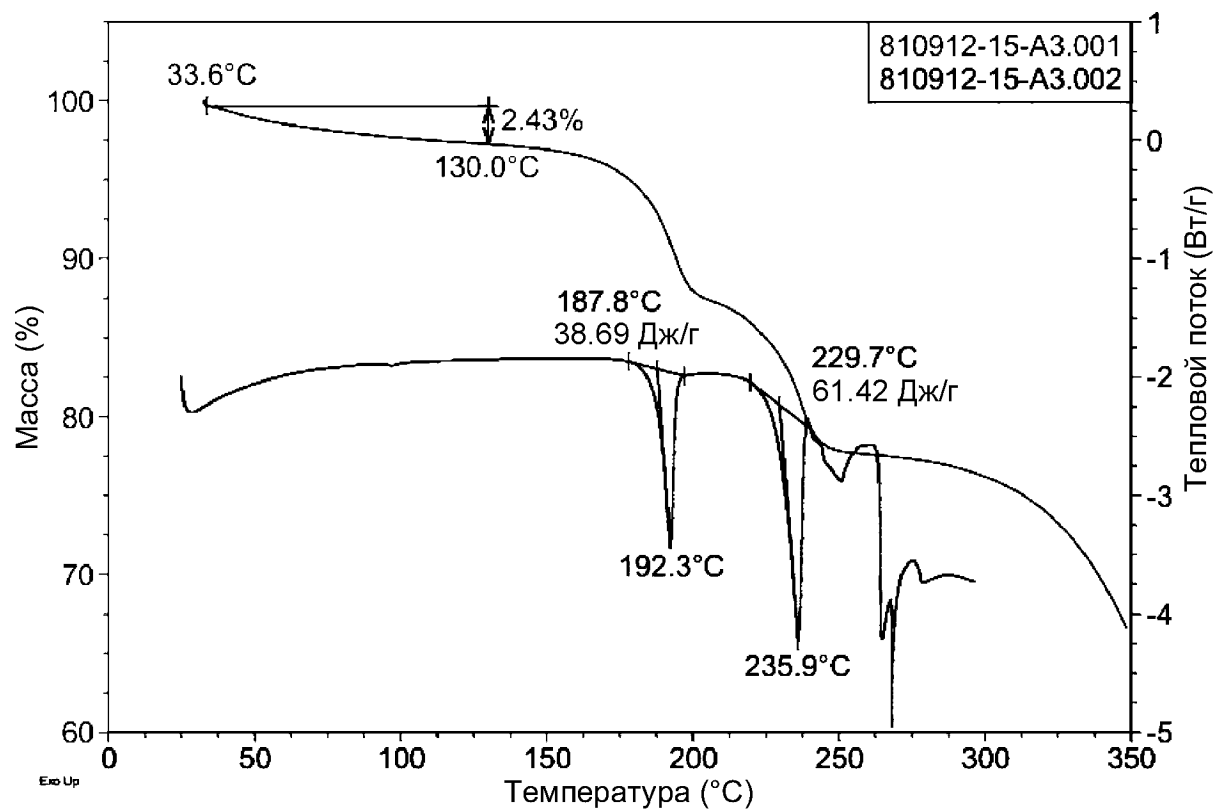
Фиг.20



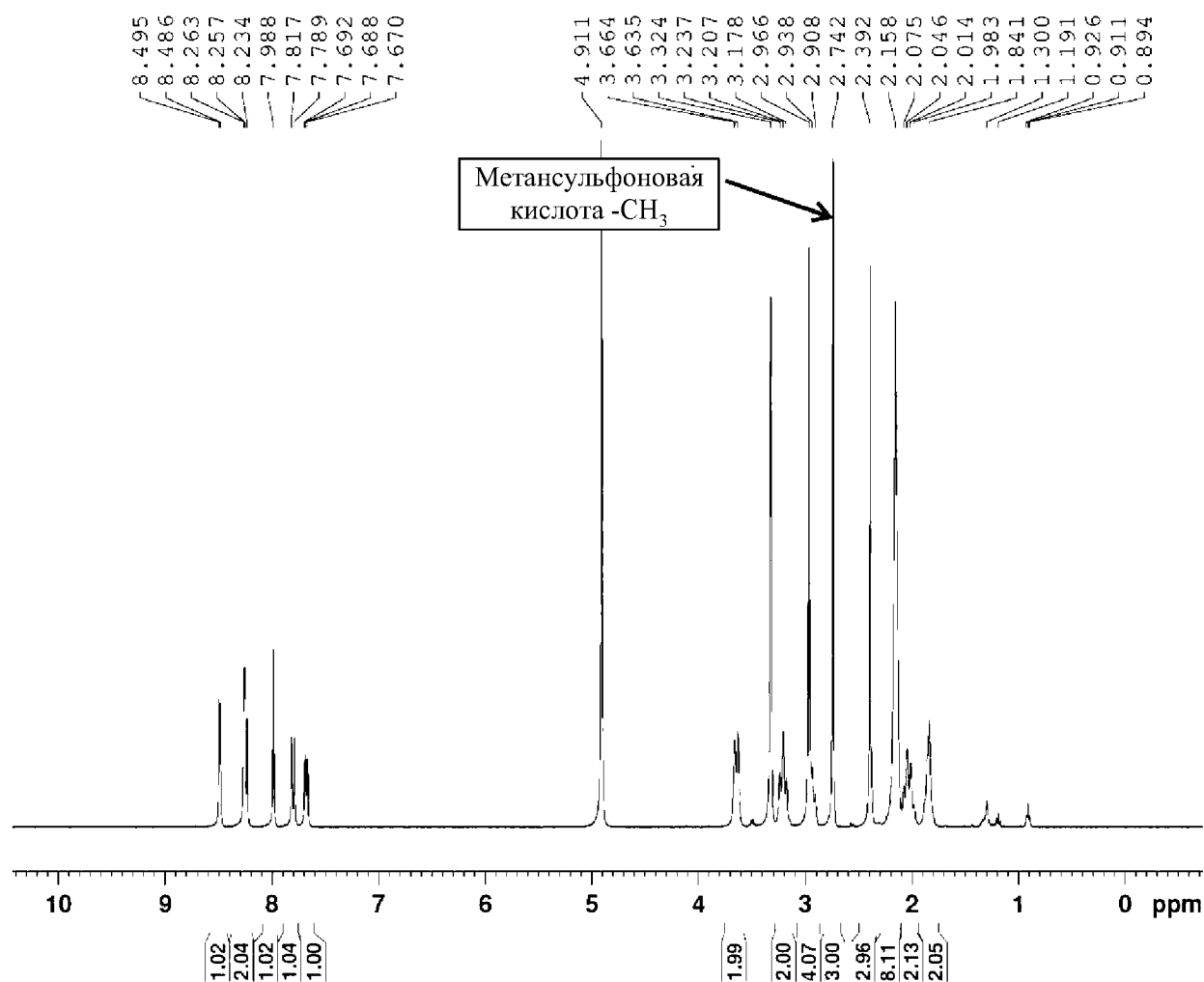
Фиг.21



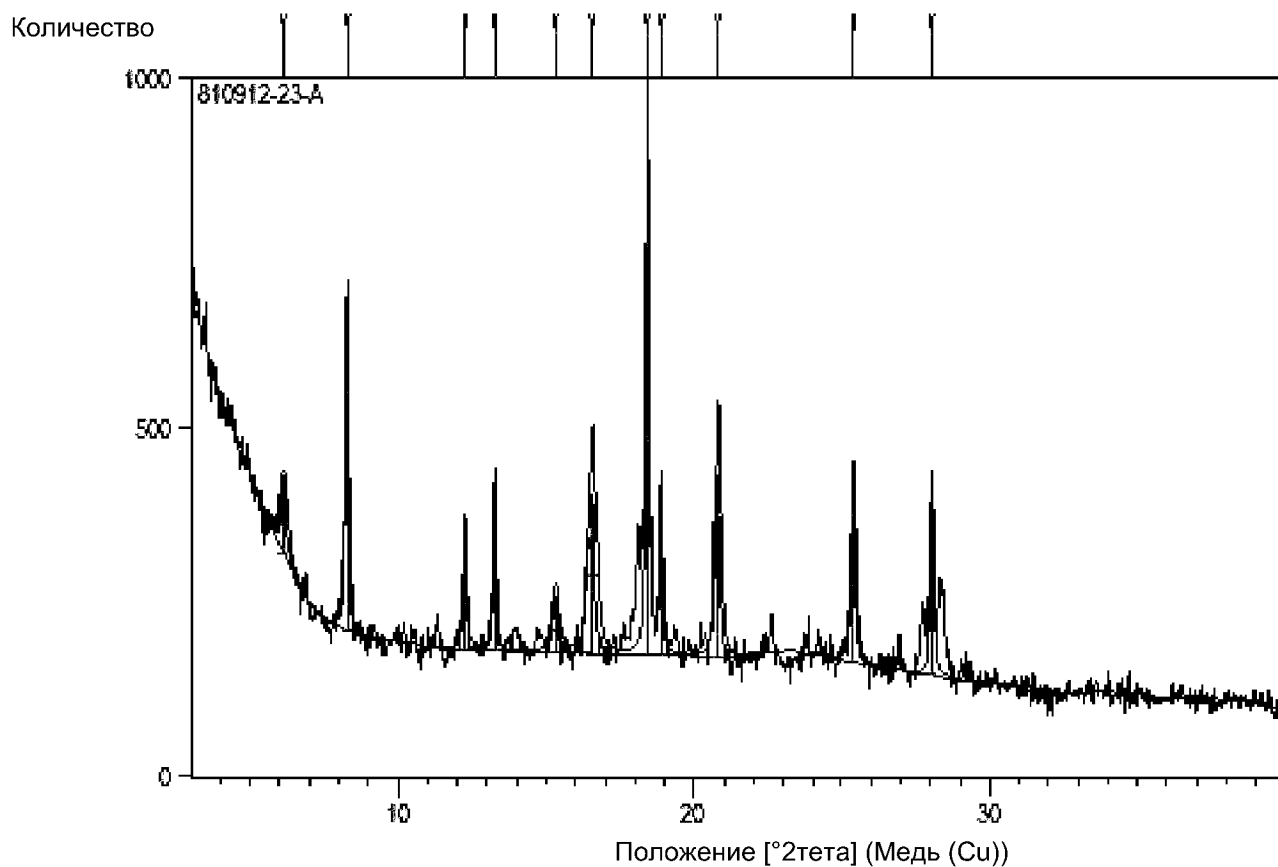
Фиг.22



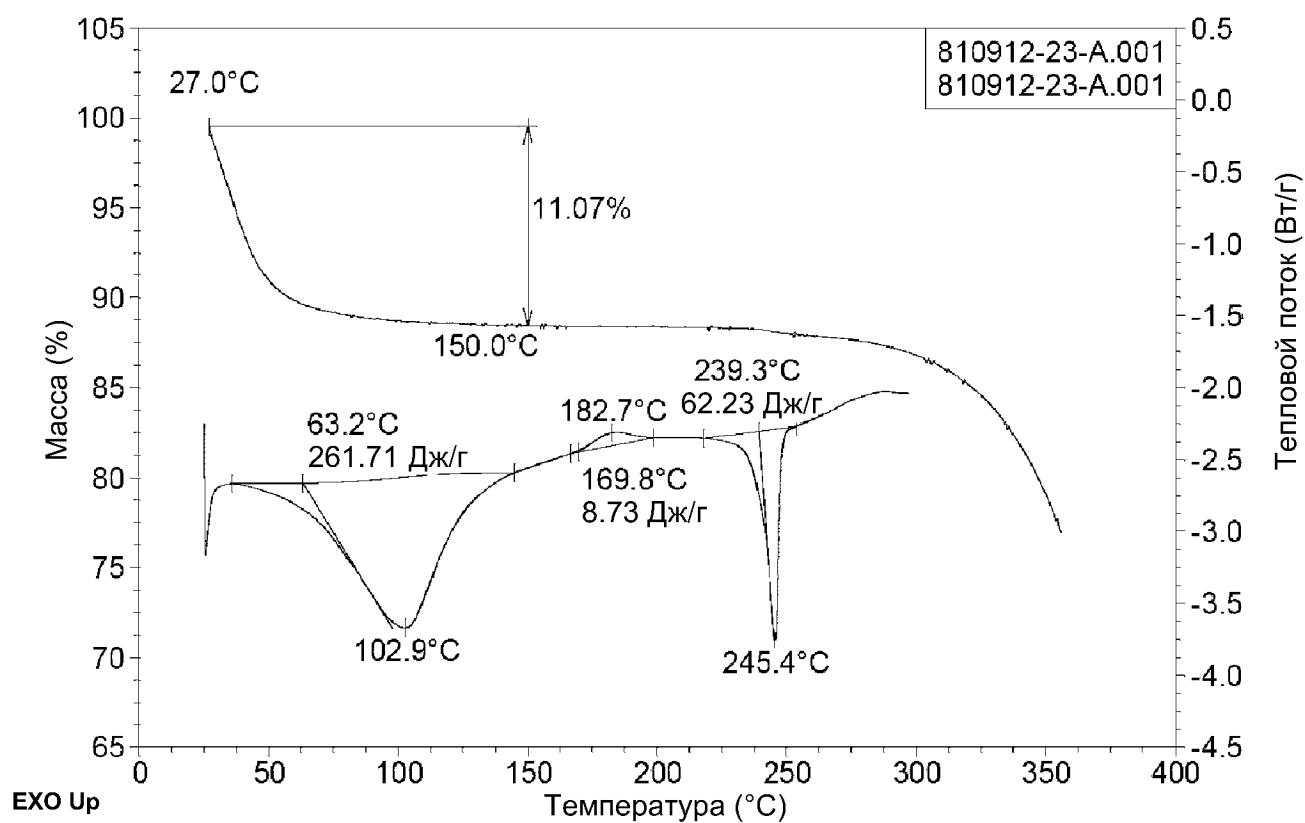
Фиг.23



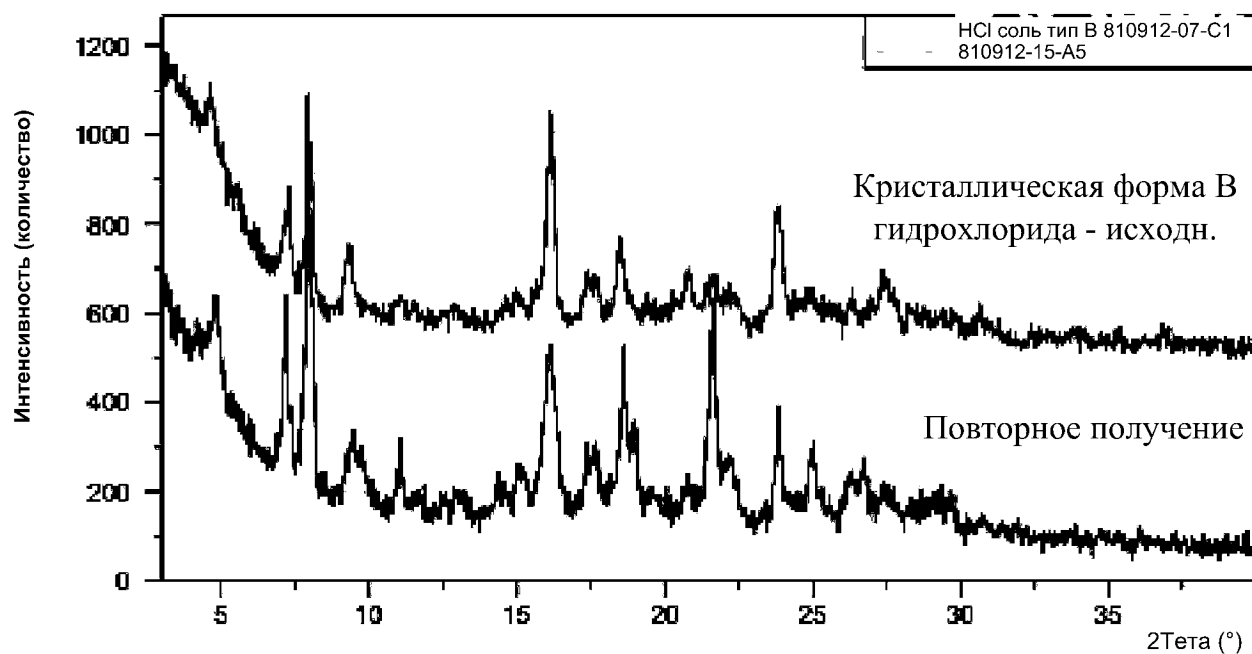
Фиг.24



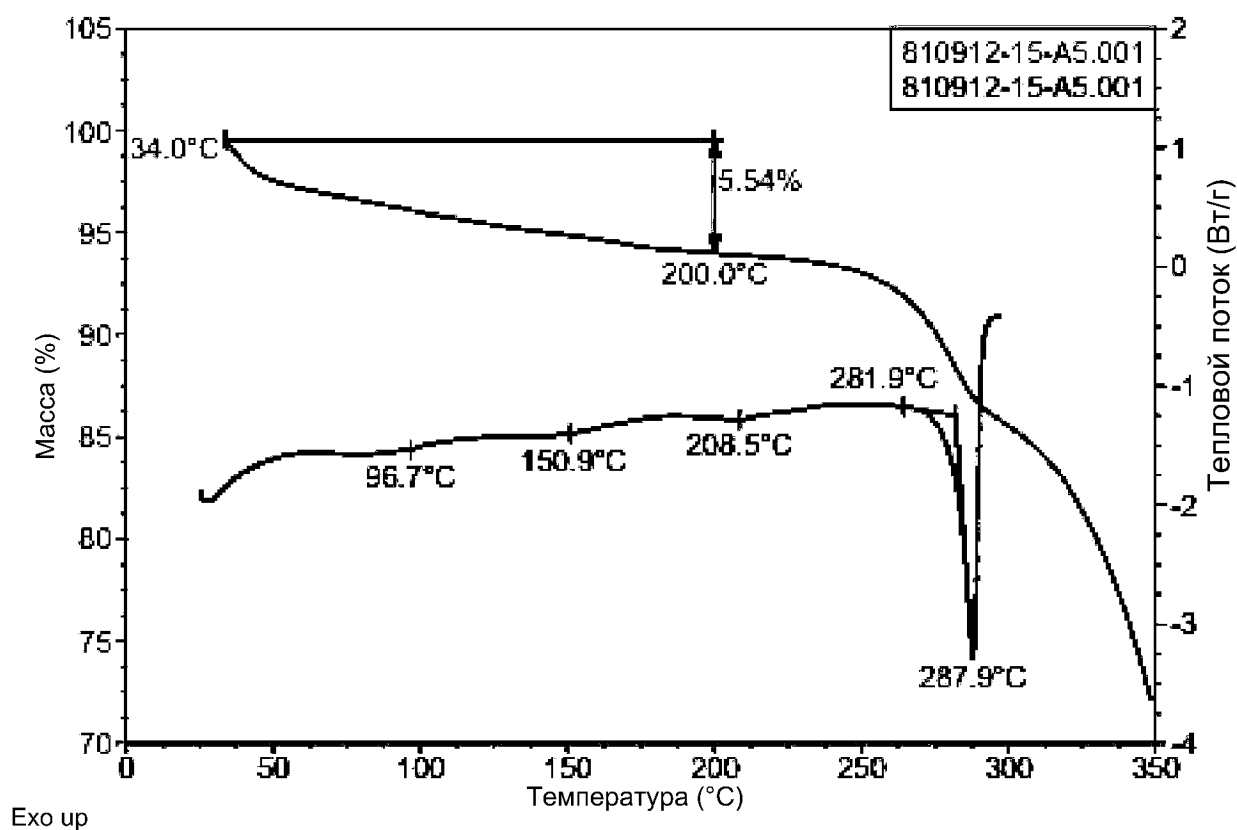
Фиг.25



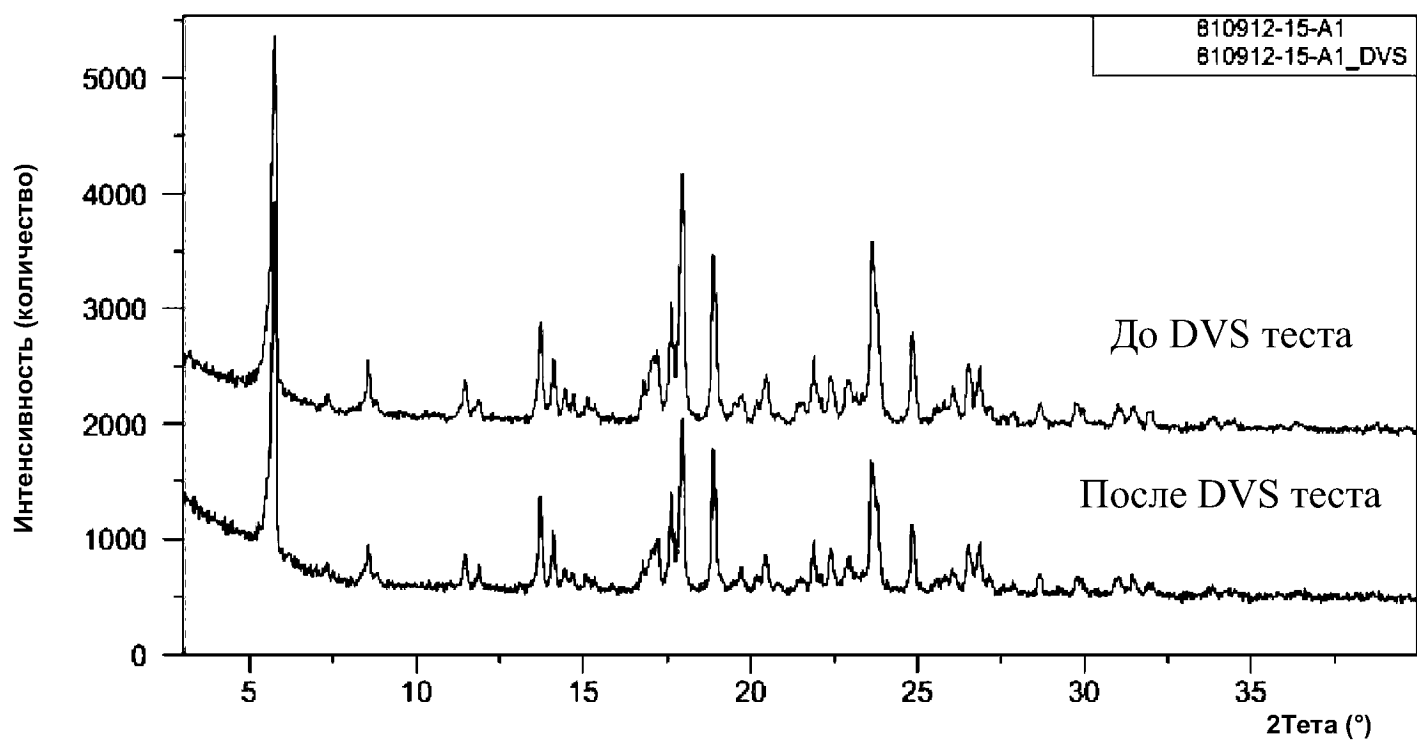
Фиг.26



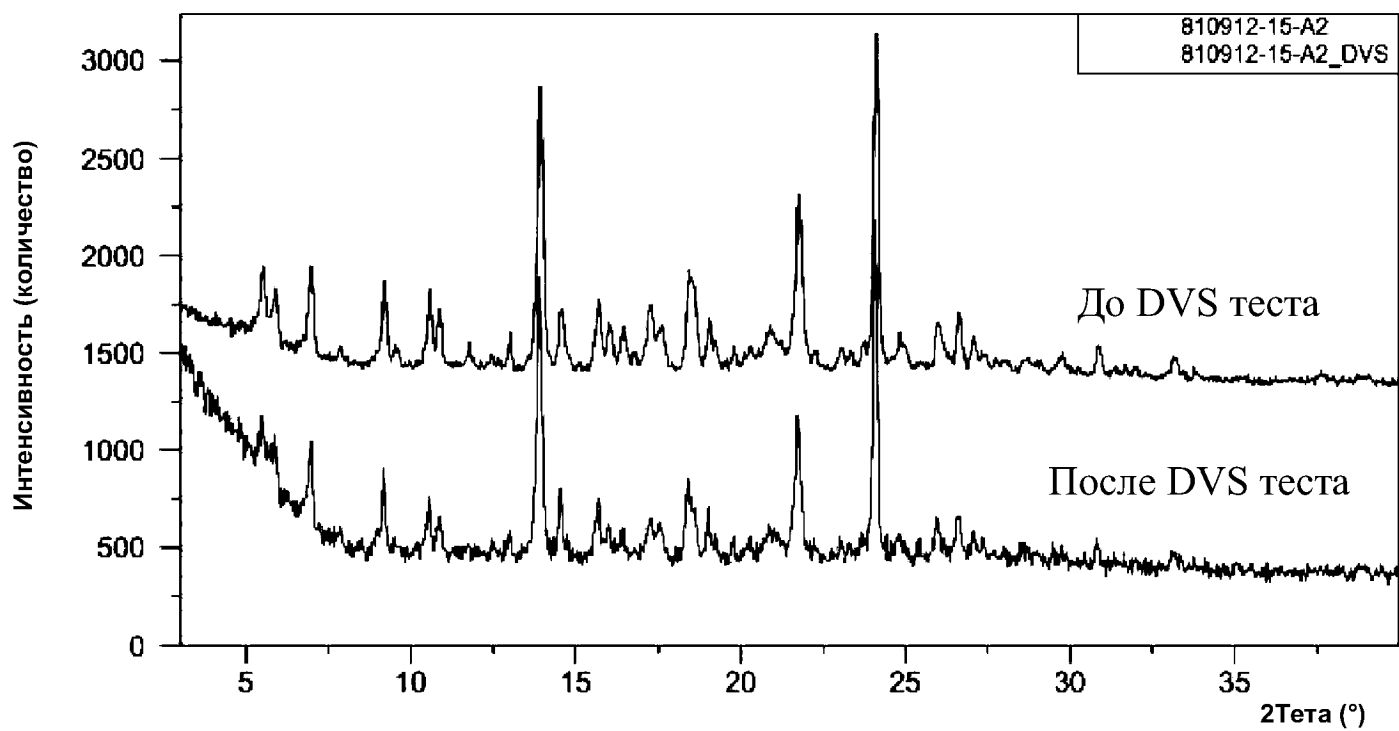
Фиг.27



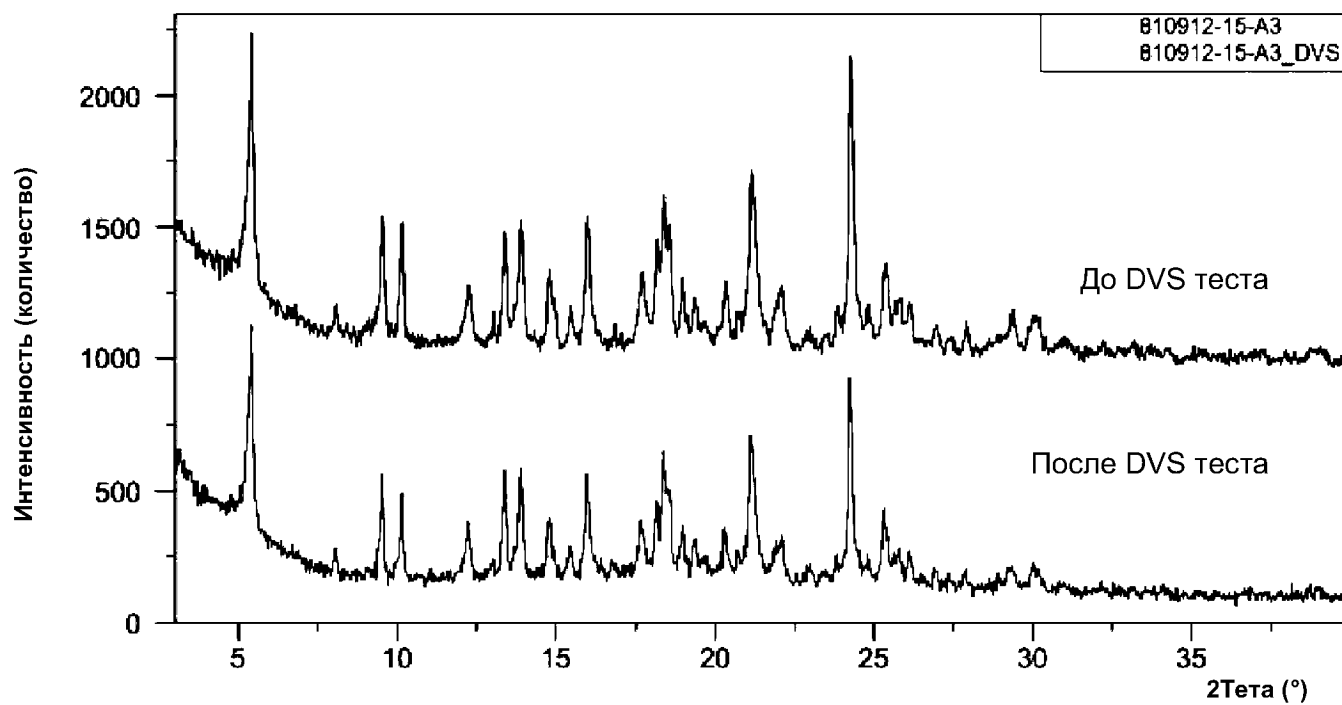
Фиг.28



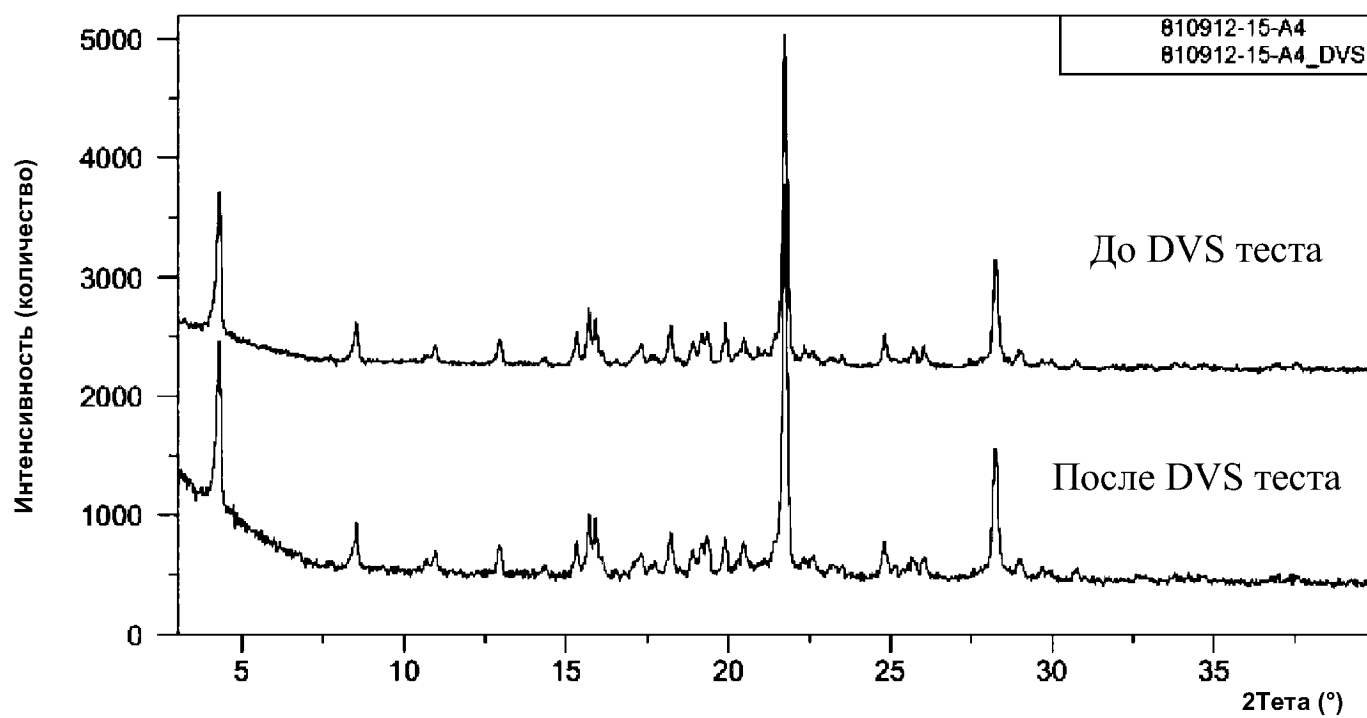
Фиг.29



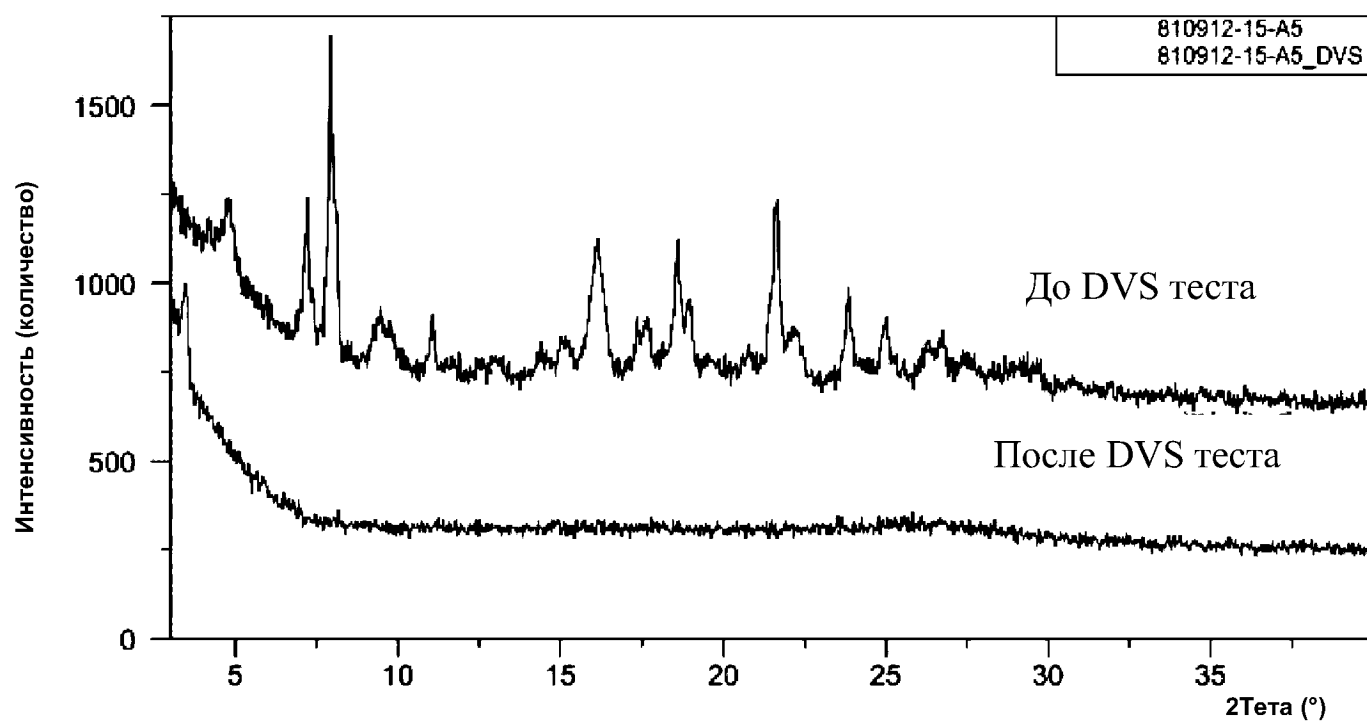
Фиг.30



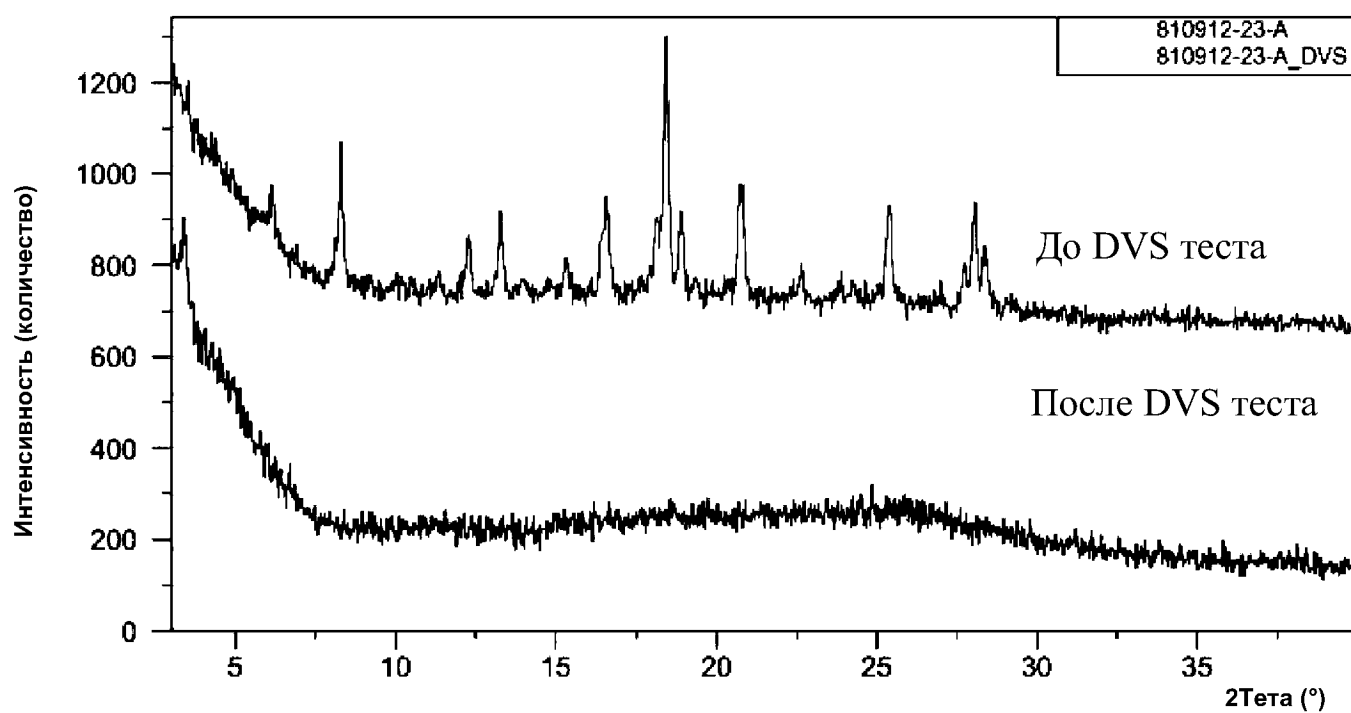
Фиг.31



Фиг.32



Фиг.33



Фиг.34