

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290806 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.29

(22) Дата подачи заявки
2020.10.13

(51) Int. Cl. C07D 213/04 (2006.01)
C07D 239/24 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЛИ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

(31) 201910973785.3

(32) 2019.10.14

(33) CN

(86) PCT/CN2020/120594

(87) WO 2021/073494 2021.04.22

(71) Заявитель:
ХАТЧИСОН МЕДИФАРМА
ЛИМИТЕД (CN)

(72) Изобретатель:
Ли Вэньцзи, Фэн Лин (CN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к солям соединения и их кристаллическим формам. Более конкретно, в настоящем изобретении, которое относится к области фармацевтики, предложены фармацевтически приемлемые соли соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида и их кристаллические формы, содержащие их фармацевтические композиции, а также способы их получения и их применение.

A1

202290806

202290806

A1

СОЛИ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент Китая №201910973785.3, поданной 14 октября 2019 года, содержание которой включено в
5 настоящий документ во всей полноте для всех задач.

Область техники

В настоящем изобретении, которое относится к области фармацевтики, предложены фармацевтически приемлемые соли соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-
10 диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-

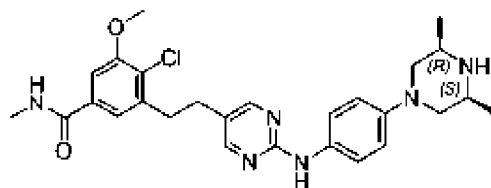
метилбензамида и их кристаллические формы, содержащие их фармацевтические композиции, а также способы их получения и их применение.

Уровень техники

Фактор роста фибробластов (FGF) признан важным медиатором во многих физиологических процессах. Семейство рецепторов фактора роста фибробластов из числа
15 рецепторных тирозинкиназ состоит из четырех членов (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4). Факторы роста фибробластов (FGF) и их рецепторы (FGFR) играют важную роль в пролиферации клеток, дифференцировке клеток, миграции клеток, выживании клеток, синтезе белка и ангиогенезе. Существует множество доказательств, подтверждающих непосредственную связь передачи сигнала FGF с раком. Нарушение регуляции передачи
20 сигнала FGFR связывают с разнообразными формами рака, включая плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (плоскоклеточный НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), рак желудка, рак печени, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия и рак мочевого пузыря. Например, амплификация FGFR1 была обнаружена в 22% случаев плоскоклеточного НМРЛ, амплификация FGFR2 отмечалась почти в 10% случаев рака
25 желудка, а мутация FGFR3 была обнаружена примерно в 50-60% случаев немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и в 17% случаев рака мочевого пузыря высокой степени злокачественности. Таким образом, ингибирование активности FGFR полезно для лечения заболеваний пролиферации, таких как рак.

В заявке на патент PCT WO2014/139465A1 впервые описано соединение 4-хлор-3-(2-(2-((4-
30 ((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-

метилбензамид (т.е. соединение 78 в WO2014/139465A1), а также его получение. Структура данного соединения показана далее:



Исследования показали, что соединение 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамид может эффективно ингибировать активность FGFR. Таким образом, оно подходит для предотвращения и лечения заболеваний, восприимчивых к ингибированию активности FGFR, таких как рак.

Многие соединения могут существовать в нескольких кристаллических формах или в аморфной форме. Тем не менее, для данного соединения очень сложно предсказать (1) возможное наличие полиморфизма у указанного соединения, (2) способы получения указанных неизвестных кристаллических форм, и (3) возможную зависимость свойств указанных неизвестных кристаллических форм, например, стабильности, растворимости, текучести, параметров фармакокинетики и биодоступности *in vivo* от характера кристаллических форм. См. J. Bernstein "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press, (2002).

Образование соли соединения может и не изменять биологическую активность самого соединения, но может изменять физико-химические свойства соединения. Для данного соединения сложно предсказать, какие соли соединения обладают улучшенными физико-химическими свойствами по сравнению со свободным соединением. Кроме того, практически невозможно предсказать, какие соли могут образовывать кристаллические формы с благоприятными свойствами, учитывая непредсказуемость кристаллообразования и свойств кристаллов.

Так как свойства твердого вещества зависят от соединения как такового и от микроструктуры твердого вещества, разные твердые формы соединения часто обладают разными физико-химическими свойствами, а также разными биофармацевтическими свойствами. Различия в физико-химических свойствах и биофармацевтических свойствах могут быть определены при помощи ряда технических средств, и их в конечном итоге можно использовать для того, чтобы отличать указанные разные твердые формы друг от

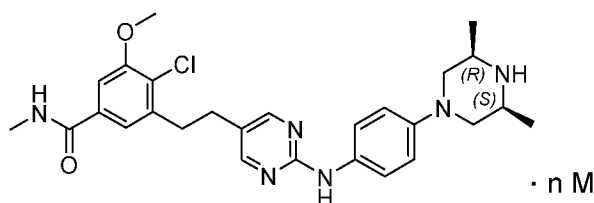
друга. Например, различия в физических свойствах, таких как растворимость, стабильность, и биофармацевтических свойствах, таких как C_{max} , T_{max} , биодоступность, также важны при описании твердого состояния соединения.

Таким образом, при разработке соединения 4-хлор-3-(2-(2-(((4-((3S,5R)-3,5-
5 диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида необходимы исследования солей соединения и его кристаллических форм.

Краткое описание изобретения

После всестороннего исследования и изучения авторы изобретения обнаружили, что соединение 4-хлор-3-(2-(2-(((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
10 пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (также называемое «соединением 78» в контексте настоящего изобретения) может быть получено в виде разных фармацевтически приемлемых солей, представленных формулой А. По сравнению с соединением 78 в свободной форме соль формулы А (такая как гемитартрат) имеет значительно повышенную растворимость, что благоприятно влияет на улучшение фармакокинетических
15 характеристик и биодоступности соединения 78 *in vivo*. Авторы изобретения также обнаружили, что соль формулы А может существовать в разных кристаллических формах и может образовывать сольваты с определенными растворителями. Авторы изобретения провели всесторонние исследования полиморфов соли формулы А и по их результатам получили и определили кристаллические формы, которые удовлетворяют требованиям к
20 фармацевтическому применению. На основании указанных исследований в настоящем изобретении предложены фармацевтически приемлемые соли соединения 78, представленные формулой А, и их разные кристаллические формы, такие как форма А-III, форма В-II, форма В-III и форма С-I.

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложены фармацевтически
25 приемлемые соли 4-хлор-3-(2-(2-(((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида, представленные формулой А:



Формула А

где n равен 0,5 или 1, и M представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту.

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложена соль формулы A, где M представляет собой хлороводородную кислоту, винную кислоту или p -толуолсульфокислоту.

- 5 В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложена соль формулы A, где n равен 1, и M представляет собой хлороводородную кислоту (также называемая моногидрохлоридом соединения 78), n равен 0,5, и M представляет собой винную кислоту (также называемая гемитартратом соединения 78), или n равен 1, и M представляет собой p -толуолсульфокислоту (также называемая моно- p -тозилатом соединения 78).
- 10 В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложена соль формулы A, где n равен 1, и M представляет собой хлороводородную кислоту, которая представляет собой форму A-III (также называемую формой A-III моногидрохлорида соединения 78, кратко называемую формой A-III).

- В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложена соль формулы A, где
- 15 n равен 0,5, и M представляет собой винную кислоту, которая представляет собой форму B-II (также называемую формой B-II гемитартрата соединения 78, кратко называемую формой B-II).

- В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложена соль формулы A, где n равен 0,5, и M представляет собой винную кислоту, которая представляет собой форму
- 20 B-III (также называемую формой B-III гемитартрата соединения 78, кратко называемую формой B-III).

- В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложена соль формулы A, где n равен 1, и M представляет собой p -толуолсульфокислоту, которая представляет собой форму C-I (также называемую формой C-I моно- p -тозилата соединения 78, кратко
- 25 называемую формой C-I).

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены способы получения соли формулы A и ее кристаллических форм (таких как форма A-III, форма B-II, форма B-III или форма C-I), которые являются воспроизводимыми и могут быть легко реализованы.

- Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложена фармацевтическая
- 30 композиция, содержащая эффективное количество соли формулы A и ее кристаллических

форм (таких как форма А-III, форма В-II, форма В-III или форма С-I) и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении дополнительно предложен способ предотвращения или лечения заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, такого как рак, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соли формулы А и ее кристаллических форм, таких как форма А-III, форма В-II, форма В-III или форма С-I.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении дополнительно предложено применение соли формулы А и ее кристаллических форм (таких как форма А-III, форма В-II, форма В-III или форма С-I) для получения лекарственного средства для лечения заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, такого как рак.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложена соль формулы А и его кристаллические формы (такие как форма А-III, форма В-II, форма В-III или форма С-I) для применения в терапии.

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложена соль формулы А и его кристаллические формы (такие как форма А-III, форма В-II, форма В-III или форма С-I) для применения в лечении заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, такого как рак.

Указанный рак включает, но не ограничивается указанными, рак легкого (такой как плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рак желудка, рак печени, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак пищевода, рак желчных путей, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак надпочечников, глиому, мезотелиому и гематологическое злокачественное новообразование (такое как миелопролиферативное новообразование).

Описание фигур

На фигуре 1 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы А-III моногидрохлорида соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

На фигуре 2 показана кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы А-III моногидрохлорида соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена температура ($^{\circ}\text{C}$), и по вертикальной оси (ось Y) отложен тепловой поток (мВт).

5 На фигуре 3 показана кривая термогравиметрии (ТГ) для формы А-III моногидрохлорида соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена температура ($^{\circ}\text{C}$), и по вертикальной оси (ось Y) отложены проценты по массе (%).

На фигуре 4 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы В-II гемитартрата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

10 На фигуре 5 показана кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы В-II гемитартрата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена температура ($^{\circ}\text{C}$), и по вертикальной оси (ось Y) отложен тепловой поток (мВт).

15 На фигуре 6 показана кривая термогравиметрии (ТГ) для формы В-II гемитартрата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена температура ($^{\circ}\text{C}$), и по вертикальной оси (ось Y) отложены проценты по массе (%).

На фигуре 7 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы В-III гемитартрата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

20 На фигуре 8 показана кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы В-III гемитартрата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена температура ($^{\circ}\text{C}$), и по вертикальной оси (ось Y) отложен тепловой поток (мВт).

На фигуре 9 показана кривая термогравиметрии (ТГ) для формы В-III гемитартрата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена температура ($^{\circ}\text{C}$), и по вертикальной оси (ось Y) отложены проценты по массе (%).

25 На фигуре 10 показан график изотермы динамической сорбции паров (ДСП) для формы В-III гемитартрата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена относительная влажность (%), и по вертикальной оси (ось Y) отложено изменение массы в процентах (%).

На фигуре 11 показан график изотермы динамической сорбции паров (ДСП) для формы В-II гемитартрата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена относительная влажность (%), и по вертикальной оси (ось Y) отложено изменение массы в процентах (%).

5 На фигуре 12 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы С-I моно-п-тозилата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

На фигуре 13 показана кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы С-I моно-п-тозилата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена температура (°C), и по вертикальной оси (ось Y) отложен тепловой поток (мВт).

10 На фигуре 14 показана кривая термогравиметрии (ТГ) для формы С-I моно-п-тозилата соединения 78, где по горизонтальной оси (ось X) отложена температура (°C), и по вертикальной оси (ось Y) отложены проценты по массе (%).

15 На фигуре 15 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы А-III моногидрохлорида соединения 78 после хранения в условиях высокой влажности (25°C, относительная влажность 92,5%±5%) в течение 5 дней, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

20 На фигуре 16 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы А-III моногидрохлорида соединения 78 после хранения в условиях высокой влажности (25°C, относительная влажность 92,5%±5%) в течение 10 дней, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

25 На фигуре 17 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы В-II гемитартрата соединения 78 после хранения в условиях высокой влажности (25°C, относительная влажность 92,5%±5%) в течение 3 дней, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

30 На фигуре 18 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы В-II гемитартрата соединения 78 после суспендирования в воде в течение 2 дней, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

На фигуре 19 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы В-II гемитартрата соединения 78 после суспендирования в воде в течение 4 дней, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

- 5 На фигуре 20 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы В-III гемитартрата соединения 78 после суспендирования в воде в течение 2 дней, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

- 10 На фигуре 21 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы В-III гемитартрата соединения 78 после суспендирования в воде в течение 4 дней, где по горизонтальной оси (ось X) отложен угол дифракции 2-тета, и по вертикальной оси (ось Y) отложена интенсивность дифракции.

- 15 На фигуре 22 показана микрофотография соединения 78 в свободной форме, полученного согласно примеру 9 WO2014/139465A1, на которой показано, что данная форма представляет собой игольчатый кристалл.

На фигуре 23 показана микрофотография формы В-III гемитартрата соединения 78, на которой показано, что данная форма представляет собой пластинчатый кристалл.

Подробное описание изобретения

Определения

- 20 Если не указано иное, то следующие термины в настоящей заявке (включая описание и формулу изобретения) имеют значения, такие как приведено ниже. Следует отметить, что формы единственного числа в настоящем описании и формуле изобретения включают множественное число, если явно не указано иное.

- 25 Термины «соль(-и) согласно настоящему изобретению», «фармацевтически приемлемая(-ые) соль(-и) 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида», «соль(-и) 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида», «соль(-и) соединения 78», «фармацевтически приемлемая(-ые) соль(-и) соединения 78» и «соль(-и) формулы А» в настоящем документе могут использоваться
30 взаимозаменяемо и все относятся к соли формулы А, такой как описано в настоящем

документе, т.е. к соли присоединения кислоты, образованной соединением 78 и «фармацевтически приемлемой кислотой», такой как описано в настоящем документе.

Термин «кристаллическая форма согласно настоящему изобретению» в настоящем документе относится к форме А-III моногидрохлорида соединения 78, форме В-II гемитартрата соединения 78, форме В-III гемитартрата соединения 78 или форме С-I моно-
5 п-тозилата соединения 78 или их смеси в любых отношениях.

Термины «форма», «кристаллическая форма», «форма кристалла» и «полиморф» в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо.

Термин «фармацевтически приемлемая кислота» в настоящем документе относится к
10 кислоте, которая может образовывать соль присоединения кислоты с соединением 78 и не имеет нежелательных свойств при применении у животных или человека, включая, но не ограничиваясь указанными, неорганическую кислоту, такую как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, фосфористая кислота, серная кислота, сернистая кислота, азотная кислота и т.д.; а также органическую кислоту, такую как
15 яблочная кислота, малеиновая кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, 2-гидрокси-2-фенилпропановая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, камфорсульфокислота, метансульфокислота, этансульфокислота, нафталинсульфокислота, п-толуолсульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, β -гидроксимасляная кислота,
20 бензойная кислота, салициловая кислота, уксусная кислота, пропановая кислота, масляная кислота, пентановая кислота, гексановая кислота, стеариновая кислота, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ (где n равен 0-4) и т.д.

Термин «сложный эфир органической кислоты, содержащий не более восьми атомов углерода» в настоящем документе относится к R_1COOR_2 , где R_1 и R_2 независимо
25 представляют собой насыщенный или ненасыщенный линейный или разветвленный углеводородный радикал, и общее количество атомов углерода в R_1 и R_2 составляет 7 или менее; предпочтительно, R_1 и R_2 независимо представляют собой насыщенный линейный или разветвленный углеводородный радикал, и общее количество атомов углерода в R_1 и R_2 составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7. Примеры сложных эфиров органической кислоты,
30 содержащих не более восьми атомов углерода, включают, но не ограничиваются указанными, метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат.

Если термин «примерно» в настоящем документе используют в сочетании с числовым значением, то он модифицирует данное числовое значение с погрешностью на 10% больше или меньше указанного значения. Например, «примерно 50%» обозначает диапазон от 45% до 55%.

- 5 Термин «по существу чистый» в настоящем документе означает, что чистота указанной формы составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95% по массе. Например, чистота указанной формы составляет 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% по массе.
- 10 Термин «по существу не содержит другие формы» в настоящем документе означает, что содержание указанных других форм составляет менее 50%, предпочтительно менее 40%, предпочтительно менее 30%, предпочтительно менее 20%, предпочтительно менее 10%, предпочтительно менее 5%, предпочтительно менее 1% по массе в пересчете на общую массу форм.
- 15 Термин «раствор» в настоящем документе обозначает однородную фазовую смесь одного или более растворенных веществ в одном или более растворителях.

Термин «растворитель для растворения» в настоящем документе относится к органическому растворителю, в котором вещество может быть полностью или частично растворено в соответствующих условиях. Термин «растворитель, препятствующий

20 растворению» в настоящем документе относится к любому надлежащему органическому растворителю, в котором вещество имеет меньшую растворимость чем в растворителе для растворения.

Термин «смешиваемый с водой органический растворитель» в настоящем документе относится к органическому растворителю, который может смешиваться с водой в любых

25 отношениях. Примеры включают, но не ограничиваются указанными, C₁₋₆ алканол, ацетон, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диоксан, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.д.

Термин «C₁₋₆ алканол» в настоящем документе относится к полностью насыщенному линейному или разветвленному алкиловому спирту, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов

30 углерода. Примеры включают, но не ограничиваются указанными, метанол, этанол, н-

пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, н-пентанол, изопентанол, н-гексанол и т.д.

Термин «эффективное количество» в настоящем документе относится к количеству соли согласно настоящему изобретению или кристаллической формы согласно настоящему изобретению, которое эффективно ингибирует активность FGFR *in vitro* или эффективно предотвращает или лечит заболевание, восприимчивое к ингибированию активности FGFR, после введения субъекту. Эффективное количество соли согласно настоящему изобретению или кристаллической формы согласно настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от ряда факторов, таких как конкретный тип применяемой соли, заболевание, которое лечат, и его тяжесть, возраст и состояние здоровья субъекта, способ и форма введения, мнение лечащего врача или практикующего ветеринара и т.д.

Термин «заболевание, восприимчивое к ингибированию активности FGFR» в настоящем документе относится к заболеванию, которое может быть предотвращено или вылечено путем ингибирования активности FGFR, такому как рак, включая, но не ограничиваясь указанными, рак легкого (такой как плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рак желудка, рак печени, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак пищевода, рак желчных путей, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак надпочечников, глиому, мезотелиому и гематологическое злокачественное новообразование (такое как миелопролиферативное новообразование).

Термин «субъект» в настоящем документе обозначает млекопитающих и животных, не являющихся млекопитающими. Млекопитающее обозначает любого члена класса млекопитающих, включая, но не ограничиваясь указанными, человека; приматов, не являющихся человеком, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и т.д. Примеры животных, не являющихся млекопитающими, включают, но не ограничиваются указанными, птиц и т.д. Термин «субъект» не указывает на конкретный возраст или пол.

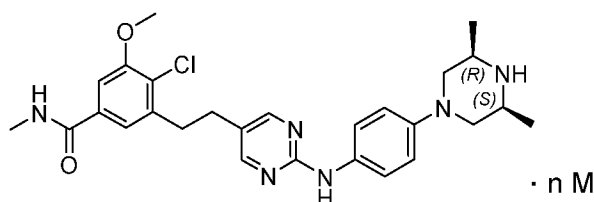
Термин «лечить», «лечение» или «способ лечения» в настоящем документе относится к облегчению нежелательных физиологических изменений или нарушений, таких как развитие или распространение рака. Для задач настоящего изобретения благоприятные или

желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются указанными, ремиссию симптомов, снижение тяжести заболевания, стабилизацию заболевания и замедление прогрессирования заболевания. Термин «лечить», «лечение» или «способ лечения» также обозначает продление выживаемости по сравнению с субъектами, которые не получают лечение.

Термин «предотвращать», «предотвращение» или «способ предотвращения» в настоящем документе относится к предотвращению или отсрочке развития заболевания у субъекта, имеющего риск заболевания.

Варианты реализации

Вариант реализации 1. Соль формулы А:



Формула А

где n равен 0,5 или 1; и М представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту.

Вариант реализации 2. Соль формулы А согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что М представляет собой хлороводородную кислоту, винную кислоту или п-толуолсульфокислоту.

Вариант реализации 3. Соль формулы А согласно варианту реализации 2, отличающаяся тем, что n равен 1, и М представляет собой хлороводородную кислоту; n равен 0,5, и М представляет собой винную кислоту; или n равен 1, и М представляет собой п-толуолсульфокислоту.

Вариант реализации 4. Соль формулы А согласно варианту реализации 3, отличающаяся тем, что n равен 1, и М представляет собой хлороводородную кислоту, и соль представляет собой форму А-III, имеющую характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $5,8\pm 0,2^\circ$, $6,2\pm 0,2^\circ$, $12,3\pm 0,2^\circ$, $13,3\pm 0,2^\circ$, $23,1\pm 0,2^\circ$ и $24,1\pm 0,2^\circ$;

предпочтительно, указанная форма А-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $5,8\pm0,2^\circ$, $6,2\pm0,2^\circ$, $10,3\pm0,2^\circ$, $12,3\pm0,2^\circ$, $13,3\pm0,2^\circ$, $15,0\pm0,2^\circ$, $16,2\pm0,2^\circ$, $22,2\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$ и $26,4\pm0,2^\circ$;

5 более предпочтительно, указанная форма А-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $5,8\pm0,2^\circ$, $6,2\pm0,2^\circ$, $10,3\pm0,2^\circ$, $12,3\pm0,2^\circ$, $13,3\pm0,2^\circ$, $15,0\pm0,2^\circ$, $15,8\pm0,2^\circ$, $16,2\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,5\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $22,2\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $26,4\pm0,2^\circ$, $27,1\pm0,2^\circ$ и $27,8\pm0,2^\circ$;

10 кроме того, предпочтительно, указанная форма А-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $5,8\pm0,2^\circ$, $6,2\pm0,2^\circ$, $7,9\pm0,2^\circ$, $10,3\pm0,2^\circ$, $12,3\pm0,2^\circ$, $13,3\pm0,2^\circ$, $15,0\pm0,2^\circ$, $15,8\pm0,2^\circ$, $16,2\pm0,2^\circ$, $16,8\pm0,2^\circ$, $17,4\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,5\pm0,2^\circ$, $19,6\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $21,0\pm0,2^\circ$, $22,2\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $24,8\pm0,2^\circ$, $26,4\pm0,2^\circ$, $27,1\pm0,2^\circ$ и $27,8\pm0,2^\circ$;

наиболее предпочтительно, указанная форма А-III имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 1.

15 Вариант реализации 5. Соль формулы А согласно варианту реализации 4, отличающаяся тем, что указанная форма А-III имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), на которой имеется эндотермический пик примерно при $290,2$ - $295,4^\circ\text{C}$.

20 Вариант реализации 6. Соль формулы А согласно варианту реализации 3, отличающаяся тем, что n равен $0,5$, и М представляет собой винную кислоту, и соль представляет собой форму В-II, имеющую характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $7,5\pm0,2^\circ$, $11,3\pm0,2^\circ$, $13,9\pm0,2^\circ$, $15,1\pm0,2^\circ$, $18,0\pm0,2^\circ$ и $20,6\pm0,2^\circ$;

25 предпочтительно, указанная форма В-II имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $3,8\pm0,2^\circ$, $7,5\pm0,2^\circ$, $11,3\pm0,2^\circ$, $13,9\pm0,2^\circ$, $15,1\pm0,2^\circ$, $15,7\pm0,2^\circ$, $18,0\pm0,2^\circ$, $19,8\pm0,2^\circ$, $20,6\pm0,2^\circ$, $21,7\pm0,2^\circ$ и $23,0\pm0,2^\circ$;

30 более предпочтительно, указанная форма В-II имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $3,8\pm0,2^\circ$, $7,5\pm0,2^\circ$, $10,1\pm0,2^\circ$, $11,3\pm0,2^\circ$, $13,4\pm0,2^\circ$, $13,9\pm0,2^\circ$, $15,1\pm0,2^\circ$, $15,7\pm0,2^\circ$, $18,0\pm0,2^\circ$, $19,8\pm0,2^\circ$, $20,6\pm0,2^\circ$, $21,7\pm0,2^\circ$, $23,0\pm0,2^\circ$, $25,1\pm0,2^\circ$ и $27,8\pm0,2^\circ$;

кроме того, предпочтительно, указанная форма В-II имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $3,8\pm0,2^\circ$, $7,5\pm0,2^\circ$, $10,1\pm0,2^\circ$, $11,3\pm0,2^\circ$, $11,8\pm0,2^\circ$, $13,1\pm0,2^\circ$, $13,4\pm0,2^\circ$, $13,9\pm0,2^\circ$, $15,1\pm0,2^\circ$, $15,7\pm0,2^\circ$, $18,0\pm0,2^\circ$, $19,8\pm0,2^\circ$, $20,6\pm0,2^\circ$, $21,1\pm0,2^\circ$, $21,7\pm0,2^\circ$, $23,0\pm0,2^\circ$, $25,1\pm0,2^\circ$ и $27,8\pm0,2^\circ$;

- 5 наиболее предпочтительно, указанная форма В-II имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 4.

Вариант реализации 7. Соль формулы А согласно варианту реализации 6, отличающаяся тем, что указанная форма В-II имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), на которой имеются эндотермические пики примерно при $54,8-92,2^\circ\text{C}$,
10 $166,9-174,4^\circ\text{C}$ и $263,3-265,3^\circ\text{C}$ и экзотермический пик примерно при $194,2-202,7^\circ\text{C}$.

Вариант реализации 8. Соль формулы А согласно любому из вариантов реализации 6-7, отличающаяся тем, что указанная форма В-II имеет кривую в термогравиметрическом анализе (ТГА), такую как показано на фигуре 6, которая указывает на уменьшение массы примерно на 4,3% в диапазоне от 30°C до 100°C .

- 15 Вариант реализации 9. Соль формулы А согласно варианту реализации 3, отличающаяся тем, что n равен 0,5, и М представляет собой винную кислоту, и соль представляет собой форму В-III, имеющую характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $13,1\pm0,2^\circ$, $14,6\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,9\pm0,2^\circ$, $19,4\pm0,2^\circ$ и $26,3\pm0,2^\circ$;

- 20 предпочтительно, указанная форма В-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $12,4\pm0,2^\circ$, $13,1\pm0,2^\circ$, $13,7\pm0,2^\circ$, $14,6\pm0,2^\circ$, $16,5\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,9\pm0,2^\circ$, $19,4\pm0,2^\circ$, $21,4\pm0,2^\circ$, $22,6\pm0,2^\circ$, $23,7\pm0,2^\circ$ и $26,3\pm0,2^\circ$;

- более предпочтительно, указанная форма В-III имеет характеристические углы дифракции
25 на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $7,6\pm0,2^\circ$, $8,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $11,0\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $13,1\pm0,2^\circ$, $13,4\pm0,2^\circ$, $13,7\pm0,2^\circ$, $14,6\pm0,2^\circ$, $15,9\pm0,2^\circ$, $16,5\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,9\pm0,2^\circ$, $19,4\pm0,2^\circ$, $21,4\pm0,2^\circ$, $22,6\pm0,2^\circ$, $23,7\pm0,2^\circ$ и $26,3\pm0,2^\circ$;

- кроме того, предпочтительно, указанная форма В-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $7,6\pm0,2^\circ$,
30 $8,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $11,0\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $13,1\pm0,2^\circ$, $13,4\pm0,2^\circ$, $13,7\pm0,2^\circ$, $14,6\pm0,2^\circ$, $15,9\pm0,2^\circ$,

16,5±0,2°, 17,2±0,2°, 18,3±0,2°, 18,9±0,2°, 19,4±0,2°, 19,6±0,2°, 21,4±0,2°, 22,6±0,2°, 23,7±0,2°, 24,6±0,2°, 26,3±0,2°, 27,6±0,2° и 29,2±0,2°;

наиболее предпочтительно, указанная форма В-III имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 7.

- 5 Вариант реализации 10. Соль формулы А согласно варианту реализации 9, отличающаяся тем, что указанная форма В-III имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), на которой имеется эндотермический пик примерно при 269,2-271,3°C.

- 10 Вариант реализации 11. Соль формулы А согласно любому из вариантов реализации 9-10, отличающаяся тем, что указанная форма В-III имеет кривую в термогравиметрическом анализе (ТГА), такую как показано на фигуре 9.

- 15 Вариант реализации 12. Соль формулы А согласно варианту реализации 3, отличающаяся тем, что n равен 1, и М представляет собой p -толуолсульфокислоту, и соль представляет собой форму С-I, имеющую характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 7,8±0,2°, 11,1±0,2°, 11,7±0,2°, 16,6±0,2°, 17,9±0,2°, 18,2±0,2°, 19,2±0,2° и 24,0±0,2°;

- 20 предпочтительно, указанная форма С-I имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 5,5±0,2°, 7,8±0,2°, 9,7±0,2°, 11,1±0,2°, 11,7±0,2°, 13,8±0,2°, 14,3±0,2°, 16,6±0,2°, 17,9±0,2°, 18,2±0,2°, 19,2±0,2°, 22,2±0,2°, 24,0±0,2° и 26,1±0,2°;

- 25 более предпочтительно, указанная форма С-I имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 5,5±0,2°, 7,8±0,2°, 9,7±0,2°, 11,1±0,2°, 11,7±0,2°, 13,5±0,2°, 13,8±0,2°, 14,3±0,2°, 14,7±0,2°, 16,6±0,2°, 17,9±0,2°, 18,2±0,2°, 19,2±0,2°, 20,0±0,2°, 20,6±0,2°, 22,2±0,2°, 24,0±0,2°, 26,1±0,2° и 27,4±0,2°;

- 25 кроме того, предпочтительно, указанная форма С-I имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 5,5±0,2°, 7,8±0,2°, 9,7±0,2°, 11,1±0,2°, 11,7±0,2°, 12,2±0,2°, 12,9±0,2°, 13,5±0,2°, 13,8±0,2°, 14,3±0,2°, 14,7±0,2°, 16,6±0,2°, 17,9±0,2°, 18,2±0,2°, 19,2±0,2°, 20,0±0,2°, 20,6±0,2°, 22,2±0,2°, 23,5±0,2°, 24,0±0,2°, 25,0±0,2°, 26,1±0,2°, 27,4±0,2° и 32,8±0,2°;

наиболее предпочтительно, указанная форма С-I имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 12.

5 Вариант реализации 13. Соль формулы А согласно варианту реализации 12, отличающаяся тем, что указанная форма С-I имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), на которой имеется эндотермический пик примерно при 289,77-291,04°C.

Вариант реализации 14. Соль формулы А согласно любому из вариантов реализации 12-13, отличающаяся тем, что указанная форма С-I имеет кривую в термогравиметрическом анализе (ТГА), такую как показано на фигуре 14.

10 Вариант реализации 15. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соли формулы А согласно любому из вариантов реализации 1-14 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

15 Вариант реализации 16. Способ предотвращения или лечения заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соли формулы А согласно любому из вариантов реализации 1-14.

Вариант реализации 17. Применение соли формулы А согласно любому из вариантов реализации 1-14 для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, такого как рак.

20 Вариант реализации 18. Применение согласно варианту реализации 17, отличающееся тем, что указанный рак выбран из рака легкого (такого как плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рака желудка, рака печени, рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака пищевода, рака желчных путей, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака головы и
25 шеи, рака шейки матки, рака поджелудочной железы, рака надпочечников, глиомы, мезотелиомы и гематологического злокачественного новообразования (такого как миелопролиферативное новообразование).

Вариант реализации 19. Соль формулы А согласно любому из вариантов реализации 1-14 для применения в терапии.

Вариант реализации 20. Соль формулы А согласно любому из вариантов реализации 1-14 для применения в лечении заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, такого как рак.

Вариант реализации 21. Соль формулы А согласно варианту реализации 20, отличающаяся тем, что указанный рак выбран из рака легкого (такого как плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рака желудка, рака печени, рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака пищевода, рака желчных путей, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака головы и шеи, рака шейки матки, рака поджелудочной железы, рака надпочечников, глиомы, мезотелиомы и гематологического злокачественного новообразования (такого как миелопролиферативное новообразование).

Вариант реализации 22. Способ получения соли формулы А согласно любому из вариантов реализации 4-5, включающий:

(1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида с хлороводородной кислотой в растворителе для растворения или в смешанном растворителе, состоящем из смешиваемого с водой растворителя и воды, при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли;

(2) охлаждение реакционной смеси, полученной на стадии (1), для надлежащего осаждения твердого вещества;

(3) выделение осажденного твердого вещества в виде формы А-III;

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

Вариант реализации 23. Способ согласно варианту реализации 22, отличающийся тем, что указанная хлороводородная кислота представляет собой концентрированную хлороводородную кислоту с концентрацией 36%-38% по массе.

Вариант реализации 24. Способ согласно любому из вариантов реализации 22-23, отличающийся тем, что мольное отношение указанной хлороводородной кислоты к указанному соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:1, например, примерно 1:1 или 1,2:1.

Вариант реализации 25. Способ согласно любому из вариантов реализации 22-24, отличающийся тем, что отношение объема указанного растворителя для растворения или указанного смешанного растворителя к массе указанного соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-

5 метилбензамида составляет не менее чем примерно 10 мл/г, например, примерно 20 мл/г или примерно 60 мл/г.

Вариант реализации 26. Способ согласно любому из вариантов реализации 22-25, отличающийся тем, что указанный растворитель для растворения выбран из C₁₋₆ алканола; предпочтительно, указанный растворитель для растворения выбран из метанола, этанола, 10 изопропанола, трет-бутанола и их смеси; более предпочтительно, указанный растворитель для растворения представляет собой этанол.

Вариант реализации 27. Способ согласно любому из вариантов реализации 22-26, отличающийся тем, что указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C₁₋₆ алканола; предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический 15 растворитель выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола и их смеси; более предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из этанола, изопропанола и их смеси.

Вариант реализации 28. Способ согласно любому из вариантов реализации 22-27, отличающийся тем, что объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с 20 водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет не более чем примерно 95%; предпочтительно, объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет 95%, 90% или 80%.

Вариант реализации 29. Способ согласно любому из вариантов реализации 22-28, 25 отличающийся тем, что на необязательной стадии (4) температура сушки составляет 50-80°C.

Вариант реализации 30. Способ получения соли формулы А согласно любому из вариантов реализации 6-8, включающий:

(1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1- 30 ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида с L-винной кислотой

в этаноле при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли;

(2) охлаждение реакционной смеси, полученной на стадии (1), для надлежащего осаждения твердого вещества;

5 (3) выделение осажденного твердого вещества в виде формы В-II;

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

Вариант реализации 31. Способ согласно варианту реализации 30, отличающийся тем, что мольное отношение указанной L-винной кислоты к указанному соединению 4-хлор-3-(2-(2-
10 ((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:2, предпочтительно, примерно 4:5 или примерно 3,4:1.

Вариант реализации 32. Способ согласно любому из вариантов реализации 30-31, отличающийся тем, что отношение объема указанного этанола к массе указанного соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
15 пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензида составляет не менее чем примерно 10 мл/г, например, примерно 72 мл/г или примерно 75 мл/г.

Вариант реализации 33. Способ согласно любому из вариантов реализации 30-32, отличающийся тем, что на необязательной стадии (4) температура сушки составляет 50-85°C.

20 Вариант реализации 34. Способ получения соли формулы А согласно любому из вариантов реализации 9-11, включающий:

(1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензида с L-винной кислотой в растворителе для растворения, в воде или в смешанном растворителе, состоящем из
25 смешиваемого с водой органического растворителя и воды, при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли, для получения тем самым первого раствора; при условии, что указанный растворитель для растворения не является этанолом, используемым в качестве отдельного растворителя;

(2) необязательно, добавление растворителя, препятствующего растворению, в
30 указанный первый раствор для получения второго раствора;

(3) охлаждение указанного первого раствора или второго раствора для надлежащего осаждения твердого вещества;

(4) выделение осажденного твердого вещества в виде формы В-III;

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

- 5 Вариант реализации 35. Способ согласно варианту реализации 34, отличающийся тем, что мольное отношение указанной L-винной кислоты к указанному соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:1, предпочтительно, мольное отношение составляет примерно 1:1 или примерно 1,5:1.
- 10 Вариант реализации 36. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-35, отличающийся тем, что отношение объема указанного растворителя для растворения, указанной воды или указанного смешанного растворителя, состоящего из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, к массе указанного соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-
- 15 N-метилбензамида составляет не менее чем примерно 10 мл/г, например, примерно 20 мл/г, примерно 30 мл/г, примерно 33 мл/г, примерно 50 мл/г, примерно 65 мл/г, примерно 98 мл/г или примерно 286 мл/г.

- Вариант реализации 37. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-36, отличающийся тем, что указанный растворитель для растворения выбран из C₁₋₆ алканола, ацетона, толуола, сложного эфира органической кислоты, содержащего не более восьми атомов углерода, и их смеси; предпочтительно, указанный растворитель для растворения
- 20 выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, н-бутанола, ацетона, толуола, н-пропилацетата, этилацетата и их смеси; более предпочтительно, указанный растворитель для растворения выбран из метанола, этанола, изопропанола, ацетона, толуола, н-
- 25 пропилацетата, этилацетата и их смеси.

- Вариант реализации 38. Способ согласно варианту реализации 37, отличающийся тем, что указанный растворитель для растворения выбран из смешанного растворителя, состоящего из двух растворителей, таких как метанол, этанол, толуол, н-пропилацетат и этилацетат, например, н-пропилацетат/метанол (при объемном отношении примерно 3:2),
- 30 толуол/этанол (при объемном отношении примерно 1:1) или этилацетат/этанол (при объемном отношении примерно 11:15).

Вариант реализации 39. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-38, отличающийся тем, что указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C₁₋₆ алканола, ацетона и их смеси; предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, ацетона и их смеси; более предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из этанола, изопропанола, ацетона и их смеси.

Вариант реализации 40. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-39, отличающийся тем, что объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет не более чем примерно 95%, например, 95%, 90%, 80%.

Вариант реализации 41. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-40, отличающийся тем, что указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из толуола, сложного эфира органической кислоты, содержащего не более восьми атомов углерода, и их смеси; предпочтительно, указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из толуола, этилацетата, н-пропилацетата и их смеси; более предпочтительно, указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из толуола, этилацетата и их смеси.

Вариант реализации 42. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-41, отличающийся тем, что на стадии (3) указанное охлаждение представляет собой охлаждение в естественных условиях или охлаждение при контролируемой температуре.

Вариант реализации 43. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-42, отличающийся тем, что на стадии (5) температура сушки составляет 50-85°C.

Вариант реализации 44. Способ получения соли формулы А согласно любому из вариантов реализации 12-14, включающий:

(1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида с моногидратом п-толуолсульфокислоты в смешанном растворителе, состоящем из смешиваемого с водой растворителя и воды, при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли;

(2) охлаждение реакционной смеси, полученной на стадии (1), для надлежащего осаждения твердого вещества;

(3) выделение осажденного твердого вещества в виде формы C-I;

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

Вариант реализации 45. Способ согласно варианту реализации 44, отличающийся тем, что мольное отношение указанного моногидрата п-толуолсульфокислоты к указанному соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:1, например, примерно 1,5:1.

Вариант реализации 46. Способ согласно любому из вариантов реализации 44-45, отличающийся тем, что отношение объема указанного смешанного растворителя, состоящего из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, к массе указанного соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида на стадии (1) составляет не менее чем примерно 10 мл/г, например, примерно 36 мл/г или примерно 43 мл/г.

Вариант реализации 47. Способ согласно любому из вариантов реализации 44-46, отличающийся тем, что указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C₁₋₆ алканола, ацетона и их смеси; предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из изопропанола, ацетона и их смеси.

Вариант реализации 48. Способ согласно любому из вариантов реализации 44-47, отличающийся тем, что объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет не более чем примерно 95%, например, 80%.

Вариант реализации 49. Способ согласно любому из вариантов реализации 44-48, отличающийся тем, что после завершения взаимодействия на стадии (1) перед стадией (2) добавляют растворитель, препятствующий растворению (такой как изопропанол).

Вариант реализации 50. Способ согласно любому из вариантов реализации 44-49, отличающийся тем, что на стадии (2) указанное охлаждение представляет собой охлаждение в естественных условиях или охлаждение при контролируемой температуре.

Вариант реализации 51. Способ согласно любому из вариантов реализации 44-50, отличающийся тем, что на необязательной стадии (4) температура сушки составляет 50-60°C.

Соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению характеризуются хорошей кристалличностью, высокой растворимостью, низкой гигроскопичностью и хорошей стабильностью. Способ получения солей согласно настоящему изобретению и кристаллических форм согласно настоящему изобретению обладает хорошей воспроизводимостью и легко масштабируется, обеспечивая неизменное получение высококачественных продуктов, удовлетворяющих требованиям к качеству лекарственных средств.

Например, соединение 78 в свободной форме, полученное согласно примеру 9 WO2014/139465A1, представляет собой желтое твердое вещество в виде игольчатого кристалла, при этом форма В-III согласно настоящему изобретению представляет собой пластинчатый кристалл, который имеет меньшее относительное удлинение и лучшую зернистость по сравнению с игольчатым кристаллом, таким образом, он имеет меньший угол естественного откоса, то есть лучшую сыпучесть. Эти характеристики делают форму В-III более предпочтительной для равномерного смешения со вспомогательными веществами в последующей процедуре получения состава, что может упростить процесс получения состава, повысить эффективность производства и сократить затраты на производство.

Кроме того, соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению обладают улучшенными свойствами растворимости. Например, по сравнению с соединением 78 в свободной форме соли согласно настоящему изобретению имеют меньшие различия растворимости при разных значениях pH, что делает растворимость солей согласно настоящему изобретению в физиологических жидкостях с разными значениями pH более постоянной. Кроме того, форма В-III согласно настоящему изобретению имеет более высокую растворимость по сравнению с соединением 78 в свободной форме и другими солями в условиях кислой среды желудка, что благоприятно влияет на ее быстрое растворение в желудке. В то же время, соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению сохраняют высокую и постоянную растворимость в условиях высокого pH желудочно-кишечного тракта, что благоприятно влияет на его надлежащее всасывание, что, таким образом, приводит к повышенной биодоступности, а также может уменьшать влияние пищи на всасывание лекарственного средства *in vivo*.

Форма В-III согласно настоящему изобретению обладает низкой гигроскопичностью и хорошей стабильностью, таким образом, форму В-III можно особенно эффективно применять для получения, хранения, транспортировки составов и лечения заболеваний.

Кроме того, кристаллические формы согласно настоящему изобретению имеют высокую чистоту и содержат меньше остаточного растворителя, что соответствует требованиям к качеству нефасованных лекарственных средств, таким как ICH Q3A.

Специалист в данной области техники может проверить указанные выше преимущества солей согласно настоящему изобретению и кристаллических форм согласно настоящему изобретению согласно способам, известным в данной области техники, таким как способы исследования, описанные в фармакопеях разных стран, или их модификации. Например, кристаллические формы согласно настоящему изобретению могут быть идентифицированы путем рентгеновской порошковой дифракции, монокристаллической дифракции, инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, дифференциальной сканирующей калориметрии и/или термогравиметрического анализа.

В данной области техники известно, что интенсивность и/или положения пиков на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции могут варьироваться в зависимости от различий в условиях эксперимента. Например, измеренное значение 2θ может немного отличаться вследствие использования разных приборов, разных условий исследования и/или предпочтительных ориентаций. Кроме того, известно, что значения относительной интенсивности пиков более восприимчивы, по сравнению с положениями пиков, к исследуемым образцам, например, к размеру кристаллов в образце, ориентационному эффекту кристаллизации и чистоте анализируемых веществ. Таким образом, отклонение интенсивности пиков может составлять вплоть до примерно $\pm 20\%$ или более. Тем не менее, несмотря на ошибки эксперимента, погрешности приборов, предпочтительные ориентации и т.д., специалист в данной области техники на основании основных пиков рентгеновской порошковой дифракции, а также в совокупности с другими дополнительными описательными данными, может получить информацию, достаточную для идентификации формы А-III, формы В-II, формы В-III и формы С-I.

Идентификация формы А-III

В настоящем изобретении предложена форма А-III.

В некоторых вариантах реализации форма А-III может быть идентифицирована путем рентгеновской порошковой дифракции. В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы А-III включают $5,8\pm0,2^\circ$, $6,2\pm0,2^\circ$, $12,3\pm0,2^\circ$, $13,3\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$ и $24,1\pm0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы А-III включают $5,8\pm0,2^\circ$, $6,2\pm0,2^\circ$, $10,3\pm0,2^\circ$, $12,3\pm0,2^\circ$, $13,3\pm0,2^\circ$, $15,0\pm0,2^\circ$, $16,2\pm0,2^\circ$, $22,2\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$ и $26,4\pm0,2^\circ$.

10 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы А-III включают $5,8\pm0,2^\circ$, $6,2\pm0,2^\circ$, $10,3\pm0,2^\circ$, $12,3\pm0,2^\circ$, $13,3\pm0,2^\circ$, $15,0\pm0,2^\circ$, $15,8\pm0,2^\circ$, $16,2\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,5\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $22,2\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $26,4\pm0,2^\circ$, $27,1\pm0,2^\circ$ и $27,8\pm0,2^\circ$.

15 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы А-III включают $5,8\pm0,2^\circ$, $6,2\pm0,2^\circ$, $7,9\pm0,2^\circ$, $10,3\pm0,2^\circ$, $12,3\pm0,2^\circ$, $13,3\pm0,2^\circ$, $15,0\pm0,2^\circ$, $15,8\pm0,2^\circ$, $16,2\pm0,2^\circ$, $16,8\pm0,2^\circ$, $17,4\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,5\pm0,2^\circ$, $19,6\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $21,0\pm0,2^\circ$, $22,2\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $24,8\pm0,2^\circ$, $26,4\pm0,2^\circ$, $27,1\pm0,2^\circ$ и $27,8\pm0,2^\circ$.

20 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы А-III включают $5,8\pm0,2^\circ$, $6,2\pm0,2^\circ$, $7,9\pm0,2^\circ$, $10,3\pm0,2^\circ$, $12,3\pm0,2^\circ$, $13,3\pm0,2^\circ$, $15,0\pm0,2^\circ$, $15,8\pm0,2^\circ$, $16,2\pm0,2^\circ$, $16,8\pm0,2^\circ$, $17,4\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,5\pm0,2^\circ$, $19,6\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $21,0\pm0,2^\circ$, $21,4\pm0,2^\circ$, $22,2\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $24,8\pm0,2^\circ$, $25,2\pm0,2^\circ$, $26,0\pm0,2^\circ$, $26,4\pm0,2^\circ$, $27,1\pm0,2^\circ$, $27,8\pm0,2^\circ$, $29,8\pm0,2^\circ$, $31,5\pm0,2^\circ$ и $32,7\pm0,2^\circ$.

25 В некоторых вариантах реализации форма А-III имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 1.

В некоторых вариантах реализации форма А-III может быть охарактеризована путем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах реализации форма А-III имеет кривую ДСК, такую как показано на фигуре 2. На кривой ДСК эндотермический пик формы А-III расположен примерно при $290,2-295,4^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах реализации форма А-III может быть охарактеризована при помощи термогравиметрического анализа (ТГА). В некоторых вариантах реализации форма А-III имеет кривую ТГА, такую как показано на фигуре 3, которая свидетельствует о том, что форма А-III является безводной или чистой.

- 5 В некоторых вариантах реализации указанная форма А-III является по существу чистой.

В некоторых вариантах реализации указанная форма А-III по существу не содержит другие кристаллические формы. Например, содержание по массе формы А-III составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50%.

10 Способы получения формы А-III

В настоящем изобретении предложен способ получения формы А-III, включающий:

- (1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида с хлороводородной кислотой в растворителе для растворения или в смешанном растворителе, состоящем из
15 смешиваемого с водой растворителя и воды, при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли;

(2) охлаждение реакционной смеси, полученной на стадии (1), для надлежащего осаждения твердого вещества;

(3) выделение осажденного твердого вещества в виде формы А-III;

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

В некоторых вариантах реализации указанная хлороводородная кислота представляет собой концентрированную хлороводородную кислоту с концентрацией 36%-38% по массе.

- В некоторых вариантах реализации мольное отношение указанной хлороводородной кислоты к соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-
25 амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации указанное мольное отношение составляет примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации указанное мольное отношение составляет примерно 1,2:1.

В некоторых вариантах реализации отношение объема (мл) указанного растворителя для растворения или указанного смешанного растворителя к массе (г) соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида составляет не менее чем примерно 10 мл/г, например, примерно 20 мл/г, примерно 60 мл/г и т.д.

В некоторых вариантах реализации указанный растворитель для растворения выбран из C₁₋₆ алканола. В некоторых вариантах реализации указанный растворитель для растворения выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанный растворитель для растворения выбран из этанола.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C₁₋₆ алканола. В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из этанола, изопропанола и их смеси.

В некоторых вариантах реализации объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет не более чем примерно 95%, например, объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет 95%, 90%, 80% и т.д.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) температура нагревания не должна превышать температуру кипения системы растворителей, такую как 75-80°C, 75-85°C и т.д.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) указанное охлаждение представляет собой охлаждение в естественных условиях или охлаждение при контролируемой температуре и охлаждение до комнатной или более низкой температуры, такой как 20-25°C, 15-25°C и т.д.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) после охлаждения перемешивают реакционную смесь в течение 1-120 часов, например, 2 часов, 20 часов и т.д., для надлежащего осаждения твердого вещества.

В некоторых вариантах реализации на указанной необязательной стадии (4) температура сушки и продолжительность сушки могут быть определены традиционным способом специалистом в данной области техники таким образом, чтобы обеспечить надлежащую сушку и сохранение желаемой кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации температура сушки составляет 50-80°C, например, 60°C. В некоторых вариантах реализации продолжительность сушки составляет 1-24 часов, например, 2 часа, 18 часов и т.д.

Идентификация формы В-II

В настоящем изобретении предложена форма В-II.

10 В некоторых вариантах реализации форма В-II может быть идентифицирована путем рентгеновской порошковой дифракции. В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-II включают $7,5\pm 0,2^\circ$, $11,3\pm 0,2^\circ$, $13,9\pm 0,2^\circ$, $15,1\pm 0,2^\circ$, $18,0\pm 0,2^\circ$ и $20,6\pm 0,2^\circ$.

15 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-II включают $3,8\pm 0,2^\circ$, $7,5\pm 0,2^\circ$, $11,3\pm 0,2^\circ$, $13,9\pm 0,2^\circ$, $15,1\pm 0,2^\circ$, $15,7\pm 0,2^\circ$, $18,0\pm 0,2^\circ$, $19,8\pm 0,2^\circ$, $20,6\pm 0,2^\circ$, $21,7\pm 0,2^\circ$ и $23,0\pm 0,2^\circ$.

20 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-II включают $3,8\pm 0,2^\circ$, $7,5\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $11,3\pm 0,2^\circ$, $13,4\pm 0,2^\circ$, $13,9\pm 0,2^\circ$, $15,1\pm 0,2^\circ$, $15,7\pm 0,2^\circ$, $18,0\pm 0,2^\circ$, $19,8\pm 0,2^\circ$, $20,6\pm 0,2^\circ$, $21,7\pm 0,2^\circ$, $23,0\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$ и $27,8\pm 0,2^\circ$.

25 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-II включают $3,8\pm 0,2^\circ$, $7,5\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $11,3\pm 0,2^\circ$, $11,8\pm 0,2^\circ$, $13,1\pm 0,2^\circ$, $13,4\pm 0,2^\circ$, $13,9\pm 0,2^\circ$, $15,1\pm 0,2^\circ$, $15,7\pm 0,2^\circ$, $18,0\pm 0,2^\circ$, $19,8\pm 0,2^\circ$, $20,6\pm 0,2^\circ$, $21,1\pm 0,2^\circ$, $21,7\pm 0,2^\circ$, $23,0\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$ и $27,8\pm 0,2^\circ$.

30 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-II включают $3,8\pm 0,2^\circ$, $7,5\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $11,3\pm 0,2^\circ$, $11,8\pm 0,2^\circ$, $13,1\pm 0,2^\circ$, $13,4\pm 0,2^\circ$, $13,9\pm 0,2^\circ$, $15,1\pm 0,2^\circ$,

15,7±0,2°, 17,6±0,2°, 18,0±0,2°, 19,8±0,2°, 20,3±0,2°, 20,6±0,2°, 21,1±0,2°, 21,7±0,2°, 22,4±0,2°, 23,0±0,2°, 23,4±0,2°, 23,9±0,2°, 25,1±0,2° и 27,8±0,2°.

В некоторых вариантах реализации форма В-II имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 4.

- 5 В некоторых вариантах реализации форма В-II может быть охарактеризована путем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах реализации форма В-II имеет кривую ДСК, такую как показано на фигуре 5. Согласно кривой ДСК форма В-II имеет эндотермические пики примерно при 54,8-92,2°C, 166,9-174,4°C и 263,3-265,3°C и имеет экзотермический пик примерно при 194,2-202,7°C.
- 10 В некоторых вариантах реализации форма В-II может быть охарактеризована при помощи термогравиметрического анализа (ТГА). В некоторых вариантах реализации форма В-II имеет кривую ТГА, такую как показано на фигуре 6, которая указывает на уменьшение массы примерно на 4,3% в диапазоне от 30°C до 100°C, что свидетельствует о наличии большого количества адсорбированной воды в форме В-II. На основании фигуры 6 в
- 15 комбинации с кривой ДСК, приведенной на фигуре 5, можно сделать вывод о том, что форма В-II представляет собой гигроскопичную метастабильную форму.

В некоторых вариантах реализации указанная форма В-II является по существу чистой.

- В некоторых вариантах реализации указанная форма В-II по существу не содержит другие кристаллические формы. Например, содержание по массе формы В-II составляет по
- 20 меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50%.

Способы получения формы В-II

В настоящем изобретении предложен способ получения формы В-II, включающий:

- (1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида с L-винной кислотой
- 25 в этаноле при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли;

(2) охлаждение реакционной смеси, полученной на стадии (1), для надлежащего осаждения твердого вещества;

(3) выделение осажденного твердого вещества в виде формы В-II;

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

В некоторых вариантах реализации мольное отношение указанной L-винной кислоты к соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-

5 пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:2.

В некоторых вариантах реализации мольное отношение составляет примерно 4:5. В некоторых вариантах реализации мольное отношение составляет примерно 3,4:1.

В некоторых вариантах реализации отношение объема (мл) указанного этанола к массе (г) соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-

10 пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида составляет не менее чем примерно 10 мл/г (отношение объем/масса), например, примерно 72 мл/г, примерно 75 мл/г и т.д.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) температура нагревания не должна превышать температуру кипения системы растворителей, такую как 70-75°C.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) указанное охлаждение 15 представляет собой охлаждение в естественных условиях или охлаждение при контролируемой температуре и охлаждение до комнатной или более низкой температуры, такой как 20-25°C.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) после охлаждения 20 перемешивают реакционную смесь в течение 1-120 часов, например, 18 часов, для надлежащего осаждения твердого вещества.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (4) температура сушки и продолжительность сушки могут быть определены традиционным способом специалистом в данной области техники таким образом, чтобы обеспечить надлежащую сушку и сохранение желаемой кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации 25 температура сушки составляет 50-85°C, например, 50°C, 65°C, 82°C и т.д. В некоторых вариантах реализации продолжительность сушки составляет 1-24 часов, например, 1 час, 18 часов, 19 часов и т.д.

Идентификация формы В-III

В настоящем изобретении предложена форма В-III.

В некоторых вариантах реализации форма В-III может быть идентифицирована путем рентгеновской порошковой дифракции. В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-III включают $13,1\pm0,2^\circ$, $14,6\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,9\pm0,2^\circ$,
5 $19,4\pm0,2^\circ$ и $26,3\pm0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-III включают $12,4\pm0,2^\circ$, $13,1\pm0,2^\circ$, $13,7\pm0,2^\circ$, $14,6\pm0,2^\circ$, $16,5\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,9\pm0,2^\circ$, $19,4\pm0,2^\circ$, $21,4\pm0,2^\circ$, $22,6\pm0,2^\circ$, $23,7\pm0,2^\circ$ и $26,3\pm0,2^\circ$.

10 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-III включают $7,6\pm0,2^\circ$, $8,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $11,0\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $13,1\pm0,2^\circ$, $13,4\pm0,2^\circ$, $13,7\pm0,2^\circ$, $14,6\pm0,2^\circ$, $15,9\pm0,2^\circ$, $16,5\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,9\pm0,2^\circ$, $19,4\pm0,2^\circ$, $21,4\pm0,2^\circ$, $22,6\pm0,2^\circ$, $23,7\pm0,2^\circ$ и $26,3\pm0,2^\circ$.

15 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-III включают $7,6\pm0,2^\circ$, $8,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $11,0\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $13,1\pm0,2^\circ$, $13,4\pm0,2^\circ$, $13,7\pm0,2^\circ$, $14,6\pm0,2^\circ$, $15,9\pm0,2^\circ$, $16,5\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,9\pm0,2^\circ$, $19,4\pm0,2^\circ$, $19,6\pm0,2^\circ$, $21,4\pm0,2^\circ$, $22,6\pm0,2^\circ$, $23,7\pm0,2^\circ$, $24,6\pm0,2^\circ$, $26,3\pm0,2^\circ$, $27,6\pm0,2^\circ$ и $29,2\pm0,2^\circ$.

20 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы В-III включают $7,6\pm0,2^\circ$, $8,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $11,0\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $13,1\pm0,2^\circ$, $13,4\pm0,2^\circ$, $13,7\pm0,2^\circ$, $14,6\pm0,2^\circ$, $15,9\pm0,2^\circ$, $16,5\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$, $17,9\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $18,9\pm0,2^\circ$, $19,4\pm0,2^\circ$, $19,6\pm0,2^\circ$, $20,8\pm0,2^\circ$, $21,4\pm0,2^\circ$, $22,6\pm0,2^\circ$, $23,2\pm0,2^\circ$, $23,7\pm0,2^\circ$, $24,6\pm0,2^\circ$, $26,3\pm0,2^\circ$, $27,1\pm0,2^\circ$,
25 $27,6\pm0,2^\circ$, $27,8\pm0,2^\circ$ и $29,2\pm0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации форма В-III имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 7.

В некоторых вариантах реализации форма В-III может быть охарактеризована путем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах реализации
30 форма В-III имеет кривую ДСК, такую как показано на фигуре 8. На кривой ДСК эндотермический пик формы В-III расположен примерно при $269,2\text{-}271,3^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах реализации форма В-III может быть охарактеризована при помощи термогравиметрического анализа (ТГА). В некоторых вариантах реализации форма В-III имеет кривую ТГА, такую как показано на фигуре 9, которая свидетельствует о том, что форма В-III является безводной или чистой.

- 5 В некоторых вариантах реализации указанная форма В-III является по существу чистой.

В некоторых вариантах реализации указанная форма В-III по существу не содержит другие кристаллические формы. Например, содержание по массе формы В-III составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50%.

10 Способы получения формы В-III

Настоящее изобретение относится к способу получения формы В-III, включающему:

- (1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида с L-винной кислотой в растворителе для растворения, в воде или в смешанном растворителе, состоящем из
15 смешиваемого с водой органического растворителя и воды, при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли, для получения тем самым первого раствора; при условии, что указанный растворитель для растворения не является этанолом, используемым в качестве отдельного растворителя (т.е. он может представлять собой другой растворитель для растворения или может представлять собой
20 смешанный растворитель, состоящий из этанола и другого растворителя для растворения);

(2) необязательно, добавление растворителя, препятствующего растворению, в указанный первый раствор для получения второго раствора;

(3) охлаждение указанного первого раствора или второго раствора для надлежащего осаждения твердого вещества;

- 25 (4) выделение осажденного твердого вещества в виде формы В-III;

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

В некоторых вариантах реализации мольное отношение указанной L-винной кислоты к соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:1.

В некоторых вариантах реализации мольное отношение составляет примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации мольное отношение составляет примерно 1,5:1.

В некоторых вариантах реализации на стадии (1) отношение объема (мл) указанного растворителя для растворения, указанной воды или указанного смешанного растворителя, состоящего из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, к массе (г) соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида составляет не менее чем примерно 10 мл/г (отношение объем/масса), например, примерно 20 мл/г, примерно 30 мл/г, примерно 33 мл/г, примерно 50 мл/г, примерно 65 мл/г, примерно 98 мл/г, примерно 286 мл/г и т.д.

В некоторых вариантах реализации указанный растворитель для растворения выбран из C₁₋₆ алканолола, ацетона, толуола, сложного эфира органической кислоты, содержащего не более восьми атомов углерода, и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанный растворитель для растворения выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, н-бутанола, ацетона, толуола, н-пропилацетата, этилацетата и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанный растворитель для растворения выбран из метанола, этанола, изопропанола, ацетона, толуола, н-пропилацетата, этилацетата и их смеси.

В некоторых вариантах реализации указанный растворитель для растворения выбран из смешанного растворителя, состоящего из двух растворителей, таких как метанол, этанол, толуол, н-пропилацетат и этилацетат, например, н-пропилацетат/метанол (при объемном отношении примерно 3:2), толуол/этанол (при объемном отношении примерно 1:1) или этилацетат/этанол (при объемном отношении примерно 11:15) и т.д.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C₁₋₆ алканолола, ацетона и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, ацетона и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из этанола, изопропанола, ацетона и их смеси.

В некоторых вариантах реализации объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет не более чем примерно 95%, например, 95%, 90%, 80% и т.д.

В некоторых вариантах реализации указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из толуола, сложного эфира органической кислоты, содержащего не более восьми атомов углерода, и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из толуола, этилацетата, н-пропилацетата и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из толуола, этилацетата и их смеси.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) температура нагревания не должна превышать температуру кипения системы растворителей, такую как 55-60°C, 70-72°C, 75-85°C, 90-95°C и т.д.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (3) указанное охлаждение представляет собой охлаждение в естественных условиях или охлаждение при контролируемой температуре и охлаждение до комнатной или более низкой температуры, такой как 20-25°C, 25-30°C и т.д.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (3) после охлаждения перемешивают первый раствор или второй раствор в течение 1-120 часов, например, 2 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 20 часов и т.д., для надлежащего осаждения твердого вещества.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (5) температура сушки и продолжительность сушки могут быть определены традиционным способом специалистом в данной области техники таким образом, чтобы обеспечить надлежащую сушку и сохранение желаемой кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации температура сушки составляет 50-85°C, например, 55°C, 60°C, 65°C и т.д. В некоторых вариантах реализации продолжительность сушки составляет 1-24 часов, например, 2 часа, 3 часа, 5 часов, 6 часов, 16 часов и т.д.

Идентификация формы С-I

В настоящем изобретении предложена форма С-I.

В некоторых вариантах реализации форма С-I может быть идентифицирована путем рентгеновской порошковой дифракции. В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы С-I включают 7,8±0,2°, 11,1±0,2°, 11,7±0,2°, 16,6±0,2°, 17,9±0,2°, 18,2±0,2°, 19,2±0,2° и 24,0±0,2°.

В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы С-I включают $5,5\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,7\pm 0,2^\circ$, $11,1\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $16,6\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$, $22,2\pm 0,2^\circ$, $24,0\pm 0,2^\circ$ и $26,1\pm 0,2^\circ$.

5 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы С-I включают $5,5\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,7\pm 0,2^\circ$, $11,1\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $13,5\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,6\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$, $20,0\pm 0,2^\circ$, $20,6\pm 0,2^\circ$, $22,2\pm 0,2^\circ$, $24,0\pm 0,2^\circ$, $26,1\pm 0,2^\circ$ и $27,4\pm 0,2^\circ$.

10 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы С-I включают $5,5\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,7\pm 0,2^\circ$, $11,1\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $12,2\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $13,5\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,6\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$, $20,0\pm 0,2^\circ$, $20,6\pm 0,2^\circ$, $22,2\pm 0,2^\circ$, $23,5\pm 0,2^\circ$, $24,0\pm 0,2^\circ$, $25,0\pm 0,2^\circ$, $26,1\pm 0,2^\circ$, $27,4\pm 0,2^\circ$ и $32,8\pm 0,2^\circ$.

15 В некоторых вариантах реализации характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) для формы С-I включают $5,5\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,7\pm 0,2^\circ$, $11,1\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $12,2\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $13,5\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,6\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$, $20,0\pm 0,2^\circ$, $20,6\pm 0,2^\circ$, $22,2\pm 0,2^\circ$, $22,7\pm 0,2^\circ$, $23,5\pm 0,2^\circ$, $24,0\pm 0,2^\circ$, $24,4\pm 0,2^\circ$, $26,1\pm 0,2^\circ$, $27,4\pm 0,2^\circ$, $28,8\pm 0,2^\circ$, $32,8\pm 0,2^\circ$
20 и $33,6\pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации форма С-I имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 12.

В некоторых вариантах реализации форма С-I может быть охарактеризована путем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В некоторых вариантах реализации
25 форма С-I имеет кривую ДСК, такую как показано на фигуре 13. На кривой ДСК эндотермический пик формы С-I расположен примерно при $289,77\text{--}291,04^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах реализации форма С-I может быть охарактеризована при помощи термогравиметрического анализа (ТГА). В некоторых вариантах реализации форма С-I имеет кривую ТГА, такую как показано на фигуре 14, которая свидетельствует о том, что
30 форма С-I является безводной или чистой.

В некоторых вариантах реализации указанная форма С-I является по существу чистой.

В некоторых вариантах реализации указанная форма С-I по существу не содержит другие кристаллические формы. Например, содержание по массе формы С-I составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 50%.

5 Способы получения формы С-I

В настоящем изобретении предложен способ получения формы С-I, включающий:

(1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида с моногидратом п-толуолсульфокислоты в смешанном растворителе, состоящем из смешиваемого с водой растворителя и воды, при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли;

(2) охлаждение реакционной смеси, полученной на стадии (1), для надлежащего осаждения твердого вещества;

(3) выделение осажденного твердого вещества в виде формы С-I;

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

В некоторых вариантах реализации мольное отношение указанного моногидрата п-толуолсульфокислоты к соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации мольное отношение составляет примерно 1,5:1.

В некоторых вариантах реализации отношение объема (мл) указанного смешанного растворителя, состоящего из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, к массе (г) соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида на стадии (1) составляет не менее чем примерно 10 мл/г (отношение объем/масса), например, примерно 36 мл/г, примерно 43 мл/г и т.д.

В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C₁₋₆ алканола, ацетона и их смеси. В некоторых вариантах реализации указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из изопропанола, ацетона и их смеси.

В некоторых вариантах реализации объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет не более чем примерно 95%, например, 80% и т.д.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (1) температура нагревания не
5 должна превышать температуру кипения системы растворителей, такую как 55-60°C, 75-85°C и т.д.

В некоторых вариантах реализации, необязательно, после завершения взаимодействия на стадии (1) перед стадией (2) добавляют по меньшей мере один растворитель, препятствующий растворению (такой как изопропанол).

10 В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) указанное охлаждение представляет собой охлаждение в естественных условиях или охлаждение при контролируемой температуре и охлаждение до комнатной или более низкой температуры.

В некоторых вариантах реализации на указанной стадии (2) после охлаждения перемешивают реакционную смесь в течение 1-120 часов, например, 15 часов и т.д., для
15 надлежащего осаждения твердого вещества.

В некоторых вариантах реализации на указанной необязательной стадии (4) температура сушки и продолжительность сушки могут быть определены традиционным способом специалистом в данной области техники таким образом, чтобы обеспечить надлежащую сушку и сохранение желаемой кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации
20 температура сушки составляет 50-60°C, например, 50°C и т.д. В некоторых вариантах реализации продолжительность сушки составляет 1-24 часов, например, 4 часа, 20 часов и т.д.

Отличительные признаки каждого варианта реализации изобретения, указанные для способов получения одной кристаллической формы, могут быть произвольным образом
25 объединены с образованием нового варианта реализации. Указанные новые варианты реализации, полученные в результате указанного объединения произвольным образом, включены в объем настоящего изобретения так же, как и в случае если бы указанные варианты реализации, полученные в результате указанного объединения произвольным образом, были конкретным образом и по отдельности перечислены в настоящем документе.

30 **Фармацевтические композиции и применения**

Соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению подходят для ингибирования активности FGFR *in vivo* и *in vitro*.

Соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению подходят для предотвращения или лечения заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR. Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ предотвращения или лечения заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, солей согласно настоящему изобретению и кристаллических форм согласно настоящему изобретению и, необязательно, введение одного или более других активных ингредиентов. Кроме того, в настоящем изобретении также предложено применение солей согласно настоящему изобретению и кристаллических форм согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR. Указанное заболевание, восприимчивое к ингибированию активности FGFR, представляет собой рак, и указанный рак включает, но не ограничивается указанными, рак легкого (такой как плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рак желудка, рак печени, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак пищевода, рак желчных путей, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак надпочечников, глиому, мезотелиому и гематологическое злокачественное новообразование (такое как миелопролиферативное новообразование).

Соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению можно вводить любыми подходящими способами, включая пероральное, местное (включая трансбуккальное и подъязычное), ректальное, внутривагинальное, чрескожное, внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, внутрилегочное, внутрикожное, подкожное, интратекальное, эпидуральное и интраназальное введение.

Вводимое количество солей согласно настоящему изобретению и кристаллических форм согласно настоящему изобретению, позволяющее достигать желаемого физиологического эффекта, может зависеть от ряда факторов, например, заболевания, которое лечат, способа и режима введения и клинического состояния пациента. Дневная дозировка может составлять, например, от 0,01 мг/день до 3 г/день, например, от 0,05 мг/день до 2 г/день или

от 100 мг/день до 1 г/день. Указанную дневную дозировку можно вводить в виде одной дозы или в виде нескольких разделенных доз (таких как 2-4 разделенные дозы).

Для предотвращения или лечения вышеупомянутых заболеваний соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению можно вводить как таковые, но, как правило, их вводят в фармацевтической композиции совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может представлять собой любые формы, уместные для введения, такие как таблетка, порошок, капсула, раствор, дисперсия, суспензия, сироп, распыляемый состав, суппозиторий, гель, эмульсия и пластырь. Фармацевтически приемлемый носитель, применяемый для получения фармацевтической композиции, может представлять собой традиционные компоненты в области фармацевтических составов, такие как разбавитель, разрыхлитель, смазывающее вещество, регулятор pH, вкусоароматическая добавка, наполнитель, консервант, регулятор осмотического давления, краситель, эмульгатор, суспендирующий агент и поверхностно-активное вещество. Указанный фармацевтически приемлемый носитель должен быть совместимым с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не должен оказывать вредное воздействие на здоровье субъекта. Носитель может представлять собой твердое вещество или жидкость, или оба указанных вида веществ. Фармацевтическая композиция может содержать от 0,05% до 95% по массе солей согласно настоящему изобретению и кристаллических форм согласно настоящему изобретению.

Указанная фармацевтическая композиция может быть получена смешением солей согласно настоящему изобретению или кристаллических форм согласно настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым носителем. Носители, подходящие для каждой лекарственной формы, хорошо известны специалистам в данной области техники, например, подробно описаны в следующих литературных источниках: Ansel, Howard C. *et al*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2004**; Gennaro, Alfonso R. *et al* *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2000**; и Rowe, R.C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, **2005**.

В некоторых примерах кристаллические формы согласно настоящему изобретению не превращаются в другие формы при включении в состав совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В других примерах кристаллические формы

согласно настоящему изобретению могут полностью или частично превращаться в одну или более других форм при включении в состав совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Тем не менее, специалисты в данной области техники могут использовать известные технические средства для поддержания

5 стабильности кристаллической формы по мере необходимости. В некоторых примерах кристаллические формы согласно настоящему изобретению могут растворяться при включении в состав фармацевтической композиции, после чего они уже не существуют в соответствующих кристаллических формах в фармацевтической композиции.

Соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с одним или более другими активными

10 ингредиентами для достижения аддитивного или синергетического терапевтического эффекта или для уменьшения побочных эффектов. При введении в комбинации соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению и указанные один или более других активных ингредиентов могут быть

15 включены в отдельные лекарственные формы для одновременного или последовательного введения одним или разными способами введения или могут быть введены одновременно в одной стандартной лекарственной форме.

Другие активные ингредиенты, которые можно вводить в комбинации с солями согласно настоящему изобретению и кристаллическими формами согласно настоящему изобретению,

20 могут представлять собой противоопухолевые агенты и/или противоопухолевую терапию. Примеры включают, но не ограничиваются указанными: лучевую терапию, иммунотерапевтические агенты, химиотерапевтические агенты, такие как химиотерапевтические агенты, повреждающие ДНК, и химиотерапевтические агенты, препятствующие размножению клеток.

Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов, повреждающих ДНК, включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотecin и их аналоги или метаболиты и адриамицин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид, митоксантрон, идарубицин и даунорубицин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин,

25 семустин, стрептозоцин, дакарбазин, метотрексат, митомицин C и циклофосфамид); ДНК-интеркаляторы (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); ДНК-интеркаляторы и агенты, образующие свободные радикалы, такие как блеомицин; и нуклеозидные аналоги

30

(например, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, азациитидин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевину).

Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов, препятствующих размножению клеток, включают: паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид и родственные аналоги (например, СС-5013 и СС-4047); ингибиторы протеинтирозинкиназ (например, иматиниба мезилат и гефитиниб); ингибиторы протеасом (например, бортезомиб); ингибиторы NF-κB, включая ингибиторы киназы IκB; антитела, которые связывают белки, экспрессируемые в повышенных количествах при раковых заболеваниях, и тем самым подавляют размножение клеток (например, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб и бевацизумаб); и ингибиторы других белков или ферментов, для которых была обнаружена повышающая регуляция, повышенная экспрессия или активация при раковых заболеваниях и ингибирование которых может понижать регуляцию размножения клеток.

Примеры

Следующие примеры используются для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают объем, определенный в формуле изобретения.

Эксперименты

Получали исходное соединение, 4-хлор-3-(2-(2-(((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамид, используемый в примерах, согласно способу, описанному в примере 9 WO2014/139465A1, который представляет собой желтый игольчатый кристалл и для которого получена микрофотография, такая как показано на Фигуре 22.

Все реагенты, за исключением промежуточных соединений, применяемых в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. Названия всех соединений, за исключением реагентов, были получены при помощи ChemDraw Professional 16.0.

Если не указано иное, дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции получали на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 ADVANCE, Германия, (мишень: Cu; напряжение: 40 кВ; ток: 40 мА; скорость сканирования: 4 градуса/мин; шаг: 0,02 градуса; диапазон сканирования: 3-45 градусов).

Если не указано иное, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили на NETZSCH DSC 204F1, Германия, (продувочный газ: азот; расход: 20-60 мл·мин⁻¹; скорость нагревания: 10°C/мин; температурный диапазон: от 30°C до 300/350°C). Анализ образцов выполняли в алюминиевых кюветах с проколотыми крышками. Для калибровки температуры использовали индий.

Если не указано иное, термогравиметрический (ТГ) анализ проводили на NETZSCH TGA 209F1, Германия, (продувочный газ: азот; скорость нагревания: 10°C/мин).

Если не указано иное, микрофотографии получали при помощи микроскопа Nikon Ci-L.

Пример 1 — Получение формы А-III

Суспендировали 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (0,51 г, 1 ммоль) в 10 мл 95% этанола (т.е. в смеси этанол:вода при объемном отношении 95:5) и нагревали до 75-85°C при перемешивании. В суспензию добавляли 100 мкл хлороводородной кислоты (с концентрацией 36%-38% по массе) с получением прозрачного раствора. Охлаждали раствор до 15-25°C и перемешивали в течение 20 часов. Отфильтровывали твердое вещество и сушили при 60°C в вакууме в течение 2 часов с получением образца. Определенное содержание хлоридного иона в образце составляло 6,48%, на основании чего был сделан вывод о том, что полученный образец представлял собой моногидрохлорид (теоретическое содержание: 6,69%)

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,11 (2H, s), 7,48 – 7,42 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,0), 7,29 (1H, d, J = 2,0), 7,00 (2H, dd, J = 9,6, 2,8), 3,91 (3H, s), 3,73 (2H, dd, J = 13,3, 2,4), 3,48 (2H, ddd, J = 9,9, 6,6, 3,2), 3,05 (2H, t, J = 7,5), 2,89 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 7,5), 2,69 (2H, dd, J = 13,3, 11,3), 1,38 (6H, d, J = 6,6).

Полученный образец порошка представлял собой форму А-III, которая имела дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 1, включая пики дифракции (2θ): 5,8±0,2°, 6,2±0,2°, 7,9±0,2°, 10,3±0,2°, 12,3±0,2°, 13,3±0,2°, 15,0±0,2°, 15,8±0,2°, 16,2±0,2°, 16,8±0,2°, 17,4±0,2°, 18,3±0,2°, 18,5±0,2°, 19,6±0,2°, 20,2±0,2°, 21,0±0,2°, 21,4±0,2°, 22,2±0,2°, 23,1±0,2°, 24,1±0,2°, 24,8±0,2°, 25,2±0,2°, 26,0±0,2°, 26,4±0,2°, 27,1±0,2°, 27,8±0,2°, 29,8±0,2°, 31,5±0,2° и 32,7±0,2°, причем характеристические пики (2θ) расположены при 5,8±0,2°, 6,2±0,2°, 10,3±0,2°, 12,3±0,2°, 13,3±0,2°, 15,0±0,2°, 16,2±0,2°, 22,2±0,2°, 23,1±0,2°, 24,1±0,2° и 26,4±0,2°. Для образца был

получен результат ДСК, такой как показано на фигуре 2, который свидетельствует о том, что эндотермический пик для формы А-III располагался примерно при 290,2-295,4°C.

Пример 2 — Получение формы А-III

Суспендировали 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
5 пириимидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (0,51 г, 1 ммоль) в 30 мл безводного
этанол и нагревали до 75-85°C при перемешивании до растворения. В раствор добавляли
100 мкл хлороводородной кислоты (с концентрацией 36%-38% по массе) и продолжали
перемешивать при 75-85°C в течение 5 минут. Охлаждали раствор до 15-25°C и
перемешивали в течение 2 часов. Отфильтровывали твердое вещество и сушили при 60°C в
10 вакууме в течение 18 часов с получением образца. По результатам измерений
дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с
образцом формы А-III, полученным в примере 1.

Пример 3 — Получение формы А-III

Суспендировали 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
15 пириимидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (2,04 г, 4 ммоль) в 40 мл смеси
изопропанол:вода с объемным отношением 9:1 и нагревали до 75-80°C при перемешивании.
В суспензию добавляли 352 мкл хлороводородной кислоты (с концентрацией 36%-38% по
массе). Охлаждали полученную смесь до 20-25°C и перемешивали в течение 2 часов.
Отфильтровывали твердое вещество и сушили при 60°C в вакууме в течение 2 часов с
20 получением 1,6 г образца. По результатам измерений дифрактограмма рентгеновской
порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы А-III,
полученным в примере 1.

Пример 4 — Получение формы В-II

Смешивали 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
25 пириимидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (1 г, 1,96 ммоль) и 60 мл безводного
этанол и нагревали до 70-74°C до растворения. Добавляли раствор L-винной кислоты
(0,24 г, 1,6 ммоль) в этаноле (12 мл), немедленно осаждалось твердое вещество.
Перемешивали смесь при 70-74°C в течение 30 минут; охлаждали до 50-55°C и
перемешивали в течение 1 часа; охлаждали до 20-25°C и перемешивали в течение 18 часов.
30 Отфильтровывали твердое вещество и сушили при 60°C в вакууме в течение 2 часов, затем

сушили при 65°C в вакууме в течение 16 часов, после чего сушили при 82°C в вакууме в течение 1 часа с получением 1,15 г образца.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,22 (1H, s), 8,48 (1H, q, J = 4,4), 8,22 (2H, s), 7,53 (2H, dd, J = 9,7, 2,7), 7,43 (1H, d, J = 1,9), 7,40 (1H, d, J = 1,9), 6,88 (2H, dd, J = 9,7, 2,7), 3,88 (3H, s), 3,83 (1H, s), 3,53 (2H, d, J = 9,8), 3,09 (2H, d, J = 6,6), 2,97 (2H, dd, J = 9,1, 6,5), 2,80 – 2,70 (5H, m, J = 14,4, 5,7), 2,30 (2H, t, J = 11,4), 1,12 (6H, d, J = 6,4).

Полученный образец порошка представлял собой форму В-II, которая имела дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 4, включая пики дифракции (2θ): 3,8±0,2°, 7,5±0,2°, 10,1±0,2°, 11,3±0,2°, 11,8±0,2°, 13,1±0,2°, 13,4±0,2°, 13,9±0,2°, 15,1±0,2°, 15,7±0,2°, 17,6±0,2°, 18,0±0,2°, 19,8±0,2°, 20,3±0,2°, 20,6±0,2°, 21,1±0,2°, 21,7±0,2°, 22,4±0,2°, 23,0±0,2°, 23,4±0,2°, 23,9±0,2°, 25,1±0,2° и 27,8±0,2°, причем характеристические пики (2θ) расположены при 7,5±0,2°, 11,3±0,2°, 13,9±0,2°, 15,1±0,2°, 18,0±0,2° и 20,6±0,2°. Для образца путем ДСК был получен результат, такой как показано на фигуре 5, который свидетельствует о том, что форма В-II имела эндотермические пики примерно при 54,8-92,2°C, 166,9-174,4°C и 263,3-265,3°C и экзотермический пик примерно при 194,2-202,7°C.

Пример 5 — Получение формы В-II

Смешивали 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамид (1 г, 1,96 ммоль) и 60 мл безводного этанола и нагревали до 70-75°C и фильтровали в горячем виде для удаления небольшого количества нерастворимых веществ. Добавляли раствор L-винной кислоты (1 г, 6,66 ммоль) в этаноле (15 мл). Во время добавления осаждалось твердое вещество. Перемешивали смесь при 70-75°C в течение 1 часа и охлаждали до 24°C. Отфильтровывали твердое вещество и сушили при 50°C в вакууме в течение 17 часов, затем сушили при 82°C в вакууме в течение 1 часа с получением образца. По результатам измерений дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы В-II, полученным в примере 4.

Пример 6 — Получение формы В-III

Смешивали 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамид (1 г, 1,96 ммоль) и 15 мл смеси изопропанол:вода, имеющей объемное отношение 8:2, и нагревали до 70°C до растворения.

Добавляли раствор L-винной кислоты (0,29 г, 1,93 ммоль) в смеси изопропанол:вода, имеющей объемное отношение 8:2 (5 мл), с получением прозрачного реакционного раствора. Перемешивали раствор при 70-72°C в течение 10 минут, осаждалось твердое вещество. Затем выдерживали смесь при нагревании в течение 30 минут, охлаждали до 50-55°C и перемешивали в течение 1 часа, после чего охлаждали до 40-45°C и перемешивали в течение 1 часа, и охлаждали до 20-25°C и перемешивали в течение 17 часов. Затем отфильтровывали твердое вещество и сушили при 60°C в вакууме в течение 30 минут, после чего сушили при 65°C в вакууме в течение 16 часов с получением 0,97 г образца.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,22 (1H, s), 8,48 (1H, q, J = 4,3), 8,22 (2H, s), 7,55 – 7,50 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,9), 7,40 (1H, d, J = 1,9), 6,88 (2H, dd, J = 9,7, 2,7), 3,88 (3H, s), 3,84 (1H, s), 3,57 – 3,48 (2H, m), 3,09 (2H, dd, J = 11,6, 4,9), 2,97 (2H, dd, J = 9,1, 6,5), 2,82 – 2,69 (5H, m, J = 14,6, 5,8), 2,30 (2H, t, J = 11,4), 1,13 (6H, d, J = 6,4).

Полученный образец порошка представлял собой форму В-III, которая имела дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 7, включая пики дифракции (2θ): 7,6±0,2°, 8,9±0,2°, 10,0±0,2°, 11,0±0,2°, 12,4±0,2°, 13,1±0,2°, 13,4±0,2°, 13,7±0,2°, 14,6±0,2°, 15,9±0,2°, 16,5±0,2°, 17,2±0,2°, 17,9±0,2°, 18,3±0,2°, 18,9±0,2°, 19,4±0,2°, 19,6±0,2°, 20,8±0,2°, 21,4±0,2°, 22,6±0,2°, 23,2±0,2°, 23,7±0,2°, 24,6±0,2°, 26,3±0,2°, 27,1±0,2°, 27,6±0,2°, 27,8±0,2° и 29,2±0,2°, причем характеристические пики (2θ) расположены при 13,1±0,2°, 14,6±0,2°, 18,3±0,2°, 18,9±0,2°, 19,4±0,2° и 26,3±0,2°. Для образца был получен результат ДСК, такой как показано на фигуре 8, который свидетельствует о том, что эндотермический пик для формы В-III располагался примерно при 269,2-271,3°C.

Микроскопическое исследование показало, что форма В-III представляла собой пластинчатый кристалл, для которого была получена микрофотография, такая как показано на фигуре 23.

Пример 7 — Получение формы В-III

Растворяли 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамид (0,26 г, 0,51 ммоль) в 7 мл смеси ацетон:вода, имеющей объемное отношение 8:2, при температуре обратной конденсации и перемешивали. Добавляли раствор L-винной кислоты (0,08 г, 0,53 ммоль) в смеси ацетон:вода, имеющей объемное отношение 8:2 (1,5 мл). Охлаждали смесь до 40°C и перемешивали в течение 1 часа; охлаждали до 25°C и перемешивали в течение 2 часов.

Отфильтровывали осажденное твердое вещество и сушили при 55°C в вакууме в течение 2 часов с получением 0,21 г образца. По результатам измерений дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы В-III, полученным в примере 6.

5 **Пример 8 — Получение формы В-III**

Растворяли 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (51 мг, 0,1 ммоль) в 1,5 мл метанола при 55-60°C и фильтровали в горячем виде. В фильтрат добавляли L-винную кислоту (23 мг, 0,15 ммоль) и продолжали перемешивать при 55-60°C в течение 30 минут. Затем охлаждали
10 реакцию систему до 20-25°C и перемешивали в течение 18 часов. Отфильтровывали осажденное твердое вещество и сушили при 55°C в вакууме в течение 5 часов с получением образца. По результатам измерений дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы В-III, полученным в примере 6.

15 **Пример 9 — Получение формы В-III**

Растворяли 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (51 мг, 0,1 ммоль) в 3 мл *n*-пропилацетата при 75-85°C. Добавляли раствор L-винной кислоты (23 мг, 0,1 ммоль) в метаноле (1 мл), а затем добавляли еще 1 мл метанола. Перемешивали смесь при 75-85°C в
20 течение 50 минут; охлаждали до 25-30°C и перемешивали в течение 16 часов. Отфильтровывали осажденное твердое вещество и сушили при 55°C в вакууме в течение 6 часов с получением образца. По результатам измерений дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы В-III, полученным в примере 6.

25 **Пример 10 — Получение формы В-III**

Растворяли 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (21 мг, 0,041 ммоль) в 3 мл толуола при 90-95°C. Добавляли раствор L-винной кислоты (9,3 мг, 0,062 ммоль) в этаноле (0,5 мл); затем добавляли еще 2,5 мл этанола. Перемешивали смесь при 80-90°C в течение 30 минут;
30 охлаждали до 20-25°C и перемешивали в течение 18 часов. Отфильтровывали осажденное твердое вещество и сушили при 55°C в вакууме в течение 2 часов с получением образца. По

результатам измерений дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы В-III, полученным в примере 6.

Пример 11 — Получение формы В-III

5 Растворяли 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (0,26 г, 0,51 ммоль) в 6 мл смеси
этанол:вода, имеющей объемное отношение 9:1, при температуре обратной конденсации.
Добавляли раствор L-винной кислоты (0,08 г, 0,53 ммоль) в смеси этанол:вода, имеющей
объемное отношение 9:1 (1,5 мл), через 5 минут осаждалось твердое вещество. Прекращали
10 нагревание и охлаждали смесь до 25-30°C и перемешивали в течение 20 часов.
Отфильтровывали осажденное твердое вещество и сушили при 55°C в вакууме в течение
3 часов с получением 0,27 г образца. По результатам измерений дифрактограмма
рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы
В-III, полученным в примере 6.

Пример 12 — Получение формы В-III

15 Растворяли 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (0,26 г, 0,51 ммоль) в 11 мл
смешанного растворителя (этанол/этилацетат при объемном отношении 1:1) при 75-80°C.
Добавляли раствор L-винной кислоты (0,08 г, 0,53 ммоль) в этаноле (2 мл), в течение
2 минут осаждалось твердое вещество. Перемешивали смесь при 75-80°C в течение 1 часа.
20 Прекращали нагревание и охлаждали смесь до 25-30°C и перемешивали в течение 16 часов.
Отфильтровывали осажденное твердое вещество и сушили при 55°C в вакууме в течение
16 часов с получением 0,30 г образца. По результатам измерений дифрактограмма
рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы
В-III, полученным в примере 6.

Пример 13 — Получение формы В-III

25 Растворяли 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (0,26 г, 0,51 ммоль) в 6 мл смеси
изопропанол:вода, имеющей объемное отношение 9:1, при температуре обратной
конденсации. Добавляли раствор L-винной кислоты (0,08 г, 0,53 ммоль) в смеси
30 изопропанол:вода, имеющей объемное отношение 9:1 (2 мл). Охлаждали смесь до 25-30°C
и перемешивали в течение 17 часов. Отфильтровывали твердое вещество и сушили при

55°C в вакууме в течение 6 часов с получением 0,24 г образца. По результатам измерений дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы В-III, полученным в примере 6.

Пример 14 — Получение формы В-III

- 5 Суспендировали 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (0,26 г, 0,51 ммоль) в 15 мл воды,
который не растворялся при нагревании смеси до 75-85°C. В суспензию добавляли раствор
L-винной кислоты (0,08 г, 0,53 ммоль) в воде (2 мл) с получением прозрачного раствора,
после чего осаждалось твердое вещество. Перемешивали смесь при 75-85°C в течение
10 2 часов; охлаждали до 25-30°C и перемешивали в течение 19-20 часов. Отфильтровывали
осажденное твердое вещество и сушили при 55°C в вакууме в течение 3 часов с получением
0,23 г образца. По результатам измерений дифрактограмма рентгеновской порошковой
дифракции полученного образца совпадала с образцом формы В-III, полученным в
примере 6.

15 Пример 15 — Получение формы С-I

- Растворяли 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-
пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамид (300 мг, 0,59 ммоль) в 12 мл смеси
ацетон:вода, имеющей объемное отношение 8:2, при температуре обратной конденсации.
Добавляли раствор моногидрата п-толуолсульфонокислоты (168 мг, 0,89 ммоль) в смеси
20 ацетон:вода, имеющей объемное отношение 8:2 (1 мл). Примерно через 5 минут при
перемешивании осаждалось твердое вещество. Охлаждали реакционную смесь до
комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение примерно 15 часов.
Отфильтровывали твердое вещество и сушили при 50°C в вакууме в течение 4 часов с
получением образца.

- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 9,29 (s, 1H), 8,90 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8,49 (q, J = 4,3 Гц, 1H),
8,34 – 8,24 (m, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,57 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,41 (dd, J =
13,0, 1,8 Гц, 2H), 7,09 (dd, J = 7,9, 0,5 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (d, J
= 10,9 Гц, 2H), 3,38 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,00 – 2,92 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 11,5, 5,8 Гц, 5H), 2,51
(dd, J = 19,2, 7,7 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

- 30 Полученный образец порошка представлял собой форму С-I, которая имела
дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 12,

включая пики дифракции (2θ): $5,5\pm0,2^\circ$, $7,8\pm0,2^\circ$, $9,7\pm0,2^\circ$, $11,1\pm0,2^\circ$, $11,7\pm0,2^\circ$, $12,2\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$, $13,5\pm0,2^\circ$, $13,8\pm0,2^\circ$, $14,3\pm0,2^\circ$, $14,7\pm0,2^\circ$, $16,6\pm0,2^\circ$, $17,9\pm0,2^\circ$, $18,2\pm0,2^\circ$, $19,2\pm0,2^\circ$, $20,0\pm0,2^\circ$, $20,6\pm0,2^\circ$, $22,2\pm0,2^\circ$, $22,7\pm0,2^\circ$, $23,5\pm0,2^\circ$, $24,0\pm0,2^\circ$, $24,4\pm0,2^\circ$, $26,1\pm0,2^\circ$, $27,4\pm0,2^\circ$, $28,8\pm0,2^\circ$, $32,8\pm0,2^\circ$ и $33,6\pm0,2^\circ$. Для образца был получен результат ДСК, такой как показано на фигуре 13, который свидетельствует о том, что эндотермический пик для формы С-I располагался примерно при $289,77-291,04^\circ\text{C}$.

Пример 16 — Получение формы С-I

Растворяли 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамид (4,3 г, 8,44 ммоль) в 155 мл смеси изопропанол:вода, имеющей объемное отношение 8:2, при температуре обратной конденсации и фильтровали в горячем виде для удаления нерастворимых веществ. Снова нагревали фильтрат до температуры обратной конденсации, после чего добавляли раствор моногидрата п-толуолсульфокислоты (2,4 г, 12,67 ммоль) в воде (2 мл), затем добавляли 50 мл изопропанола. Примерно через 5 минут при перемешивании осаждалось твердое вещество. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение примерно 15 часов. Отфильтровывали твердое вещество и сушили при 50°C в вакууме в течение 20 часов с получением образца. По результатам измерений дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции полученного образца совпадала с образцом формы С-I, полученным в примере 15.

Пример 17 — Стабильность солей согласно настоящему изобретению при высокой температуре, высокой влажности и освещенности

Способ определения: помещали исследуемые образцы формы В-III гемитартрата соединения 78 и формы А-III моногидрохлорида соединения 78 в соответствующие культуральные чашки, которые затем, не накрывая, помещали в герметичные чистые контейнеры. Размещали контейнеры при температуре 60°C , при температуре 25°C и относительной влажности $92,5\%\pm5\%$ и при освещенности $4500\text{ лк}\pm500\text{ лк}$ на 10 дней, соответственно. Затем собирали соответствующие исследуемые образцы для определения чистоты и кристаллической формы образцов. Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1. Результаты испытаний стабильности формы В-III и формы А-III

Условия исследования	Высокая температура (60°C)	Высокая влажность (92,5% отн.вл.)	Освещенность (4500 лк)
----------------------	--	-----------------------------------	------------------------

Продолжительность размещения образцов		0 дней	5 дней	10 дней	5 дней	10 дней	5 дней	10 дней
Форма В-III гемитартрата	Форма	В-III	В-III	В-III	В-III	В-III	В-III	В-III
	Химич. чистота (%)	98,69	98,72	98,73	98,78	98,76	98,76	98,78
Форма А-III моногидрохлорида	Форма	А-III	А-III	А-III	Измен.	Измен.	А-III	А-III
	Химич. чистота (%)	99,57	99,61	99,56	99,58	99,61	99,59	99,60

Данные в таблице 1 показали, что химическая чистота формы В-III гемитартрата соединения 78 и форма А-III моногидрохлорида соединения 78 значительно не изменялись после размещения в условиях высокой температуры, высокой влажности, или освещенности в течение 10 дней; кристаллическая форма образца формы А-III изменялась после размещения в условиях высокой влажности (как показано на фигурах 15 и 16), но оставалась неизменной в условиях высокой температуры и освещенности; при этом форма В-III значительно не изменялась во всех исследуемых условиях и имела улучшенную стабильность.

10 Пример 18 — Стабильность формы В-II и формы В-III

Способ определения 1: помещали исследуемые образцы формы В-II и формы В-III гемитартрата соединения 78 в соответствующие культуральные чашки, которые затем, не накрывая, помещали в герметичные чистые контейнеры. Размещали контейнеры при температуре 25°C и относительной влажности 92,5%±5% на 3 дня или 5 дней. Затем определяли кристаллическую форму исследуемых образцов. Результаты показаны в таблице 2.

Способ определения 2: суспендировали исследуемые образцы формы В-II и формы В-III гемитартрата соединения 78 в воде и перемешивали при комнатной температуре. Собирали исследуемые образцы на второй день и четвертый день, соответственно, для определения кристаллической формы. Результаты показаны в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследования стабильности формы В-II и формы В-III гемитартрата соединения 78

Условия исследования	Высокая влажность (92,5% отн.вл.)	Суспендирование в воде
----------------------	-----------------------------------	------------------------

Время отбора образцов	3 дня или 5 дней	2 дня	4 дня
Форма В-II	Форма изменилась (3 дня)	Форма изменилась	Форма изменилась
Форма В-III	Форма не изменилась (5 дней)	Форма не изменилась	Форма не изменилась

Данные в таблице 2 показали, что Форма В-II гемитартрата соединения 78 была нестабильной в обоих исследуемых условиях, наличие воды из влаги окружающей среды индуцировало изменение кристаллической формы (как показано на фигурах 17-19). В 5 противоположность этому, кристаллическая форма В-III гемитартрата соединения 78 оставалась неизменной при размещении в условиях высокой влажности или суспендировании в воде (как показано на фигурах 20 и 21). Форма В-III имела лучшую стабильность.

Пример 19 — Сравнение растворимости солей формулы А и свободной формы соединения 78 в разных буферах

Способ определения: суспендировали избыточное количество образцов формы В-III гемитартрата соединения 78, формы С-I моно-п-тозилата соединения 78 и соединения 78 в свободной форме в буферах с разными рН и в воде, соответственно, перемешивали при постоянной температуре 37°C в течение 30 минут, центрифугировали и фильтровали и 15 использовали фильтрат для определения растворимости образцов. Все результаты растворимости вычисляли в пересчете на свободную форму. Результаты показаны в таблице 3. Буферы с различным рН готовили согласно Фармакопее США (USP40-NF35).

Таблица 3. Растворимость солей формулы А и свободной формы соединения 78 в разных средах

Среда для растворения	Растворимость (мг/мл)		
	Форма В-III гемитартрата	Форма С-I моно-п-тозилата	Свободная форма
рН 1,2	1,6042	0,3589	0,7207
рН 2,1	0,3334	0,1023	0,1741
рН 4,5	0,5415	0,0383	12,5888
рН 6,8	0,0461	0,0335	0,0675
Очищенная вода	0,3281	0,0287	0,0023

Данные в таблице 3 показали, что форма В-III гемитартрата соединения 78 имела очень хорошую растворимость в среде с рН 1,2, а также имела хорошую растворимость в очищенной воде и значительно более высокую растворимость по сравнению с формой С-I и свободной формой. Форма С-I моно-п-тозилата соединения 78 имела более низкую, но постоянную растворимость во всех исследуемых средах. Свободная форма соединения 78 имела сильно различающуюся растворимость в разных средах. Более конкретно, свободная форма соединения 78 имела растворимость вплоть до 12,6 мг/мл в буфере с рН 4,5, но более низкую растворимость в других средах и очищенной воде.

Полученные результаты показали, что соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению имеют улучшенный профиль растворимости. Согласно одному из аспектов по сравнению с соединением 78 в свободной форме соли согласно настоящему изобретению имели меньшие различия растворимости при разных значениях рН, что делает растворимость солей согласно настоящему изобретению в физиологических жидкостях с разными значениями рН более постоянной. Согласно другому аспекту соли согласно настоящему изобретению и кристаллические формы согласно настоящему изобретению сохраняли высокую и постоянную растворимость при высоком рН желудочно-кишечного тракта, что благоприятно влияло на его надлежащее всасывание, что тем самым приводило к повышенной биодоступности и устраняло влияние пищи на всасывание лекарственного средства *in vivo*.

Пример 20 — Гигроскопичность солей формулы А

Способ определения: помещали исследуемые образцы формы В-III и формы В-II гемитартрата соединения 78 в соответствующие кюветы для образцов прибора для измерения динамической сорбции паров (DVS-INTRINSIC). Затем определяли увеличение массы образцов, обусловленное поглощением влаги, при относительной влажности 0-95% при 25°C. Результаты показаны на фигурах 10 и 11.

Как видно на кривой, приведенной на фигуре 10, форма В-III гемитартрата соединения 78 была негигроскопичной при влажности окружающей среды менее 85% отн.вл. и становилась слегка гигроскопичной при влажности окружающей среды более 85% отн.вл.

Как видно на кривой, приведенной на фигуре 11, форма В-II гемитартрата соединения 78 была гигроскопичной во всем диапазоне от 0 до 80% отн.вл., и гигроскопичность еще больше увеличивалась при влажности окружающей среды более 85% отн.вл. После

адсорбции влаги образцом адсорбированная влага вызвала гистерезис в процессе десорбции.

Пример 21 — Исследование фармакокинетики солей формулы А у собак

Получение составов

- 5 **ВВ состав:** растворяли 71,48 мг формы В-III гемитартрата соединения 78 в смеси 10% макрогола-15 гидроксилстеарата (солутол), 10% этанола и 80% физиологического раствора (60,7 мл) с получением прозрачного раствора для ВВ введения.

- 10 **ПО состав** (0,5 мг/мл в пересчете на концентрацию свободной формы): суспендировали 71,54 мг формы В-III гемитартрата соединения 78 в 121,5 мл деионизированной воды с получением суспензии для ПО введения собакам в группах, в которых вводили 1 мг/кг дозу.

Введение и сбор образцов

Дизайн эксперимента показан ниже в таблице 4:

Период	Группа	Соединение и состав	Количество животных (N)	Способ введения	Вводимое количество	Вводимый объем
					мг/кг	мл/кг
1	1	Форма В-III гемитартрата соединения 78 в виде состава в смеси 10% солутола, 10% этанола и 80% физиологического раствора	3 самца/3 самки	ВВ болюс	1	1
	2	Форма В-III гемитартрата соединения 78 в виде состава в очищенной воде	3 самца/3 самки	ПО	1	2

Временные точки отбора образцов показаны ниже в таблице 5:

Период	Группа	Вводимое количество (мг/кг)		Дни	Временные точки отбора образцов
		ВВ	ПО		
1	1	1	-	День 1 и день 2	0, 2, 5, 15, 30 минут и 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 часа
	2	-	1	День 1 и день 2	0, 15, 30 минут и 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часа

15

Способ анализа биологического образца

Для определения концентрации свободной формы соединения 78 в плазме собак использовали способ ЖХ-МС/МС.

Анализ данных

5 Анализировали данные некомпартментным способом статистических моментов и с использованием программного обеспечения Phoenix (версия 6.2.1.51) для изучения фармакокинетики для вычисления параметров РК в каждой группе. $C_{\max}$ и $T_{\max}$ приведены в виде измеренных значений. Абсолютную биодоступность ($F\%$) вычисляли по следующему уравнению:

$$(AUC_{0-\infty, \text{ПО}} \times \text{Дозировка}_{\text{ВВ}}) / (AUC_{0-\infty, \text{ВВ}} \times \text{Дозировка}_{\text{ПО}})$$

10 где $AUC_{0-\infty, \text{ПО}}$ представляет собой экспозицию свободной формы соединения 78 после перорального введения собакам ($AUC_{0-\infty}$); $AUC_{0-\infty, \text{ВВ}}$ представляет собой экспозицию свободной формы соединения 78 после ВВ введения собакам ($AUC_{0-\infty}$); дозировка_{ВВ} представляет собой количество для ВВ введения; дозировка_{ПО} представляет собой количество для перорального введения.

15 Результаты и обсуждение

Средние значения основных фармакокинетических параметров формы В-III гемитартрата соединения 78 у собак показаны в таблице 6 и таблице 7.

После внутривенного введения формы В-III гемитартрата Соединения 78 (содержание соединения 78 в свободной форме составляло 1,0 мг/кг) общая средняя экспозиция у собак
20 ($AUC_{0-\infty}$) составляла 1880 ± 349 ч·нг/мл; общий средний клиренс (CL) составлял $9,09 \pm 1,51$ мл/мин/кг; общий средний период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$) составлял $5,90 \pm 0,645$ ч; общий средний объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составлял $2,95 \pm 0,399$ л/кг.

После перорального введения формы В-III гемитартрата соединения 78 (содержание
25 соединения 78 в свободной форме составляло 1,0 мг/кг, натощак) общее среднее время достижения максимальной концентрации в плазме у собак ($T_{\max}$) составляло $0,792 \pm 0,459$ ч; общая максимальная средняя концентрация ($C_{\max}$) составляла $141 \pm 68,8$ нг/мл; общая средняя экспозиция ($AUC_{0-\infty}$) составляла 665 ± 276 ч·нг/мл; общий средний период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$) составлял $5,36 \pm 1,69$ ч; общая средняя абсолютная
30 биодоступность ($F\%$) составляла 35,4%.

Таблица 6. Средние значения фармакокинетических параметров после ВВ инъекции 1,0 мг/кг формы В-III гемитартрата соединения 78 собакам

Период	Способ введения	Вводимое количество (мг/кг)		$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (нг/мл)	CL (мл/мин/кг)	V_{ss} (л/кг)	СВУ (ч)	$AUC_{\text{посл}}$ (ч·нг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (ч·нг/мл)
1	ВВ инъекция	1,00	Среднее значение у самцов	5,69	2630	9,25	2,88	5,33	1830	1890
			СКО	0,762	811	2,30	0,419	0,990	499	539
			N	3	3	3	3	3	3	3
			Среднее значение у самок	6,11	2720	8,92	3,02	5,64	1810	1870
			СКО	0,574	459	0,551	0,455	0,729	126	118
			N	3	3	3	3	3	3	3
			Совокупное среднее значение	5,90	2670	9,09	2,95	5,48	1820	1880
			СКО	0,645	591	1,51	0,399	0,796	326	349
			N	6	6	6	6	6	6	6

Таблица 7. Средние значения фармакокинетических параметров после введения через желудочный зонд 1,0 мг/кг формы В-III гемитартрата соединения 78 собакам

Период	Способ введения	Вводимое количество (мг/кг)		$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	СВУ (ч)	$AUC_{посл}$ (ч·нг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (ч·нг/мл)	F %
1	желудочный зонд	1,00	Среднее значение у самцов	4,47	1,00	137	5,48	663	687	36,3
			СКО	1,87	0,500	55,3	1,27	232	235	
			N	3	3	3	3	3	3	
			Среднее значение у самок	6,24	0,583	144	6,09	621	643	34,4
			СКО	1,13	0,382	93,5	0,800	362	365	
			N	3	3	3	3	3	3	
			Совокупное среднее значение	5,36	0,792	141	5,79	642	665	35,4
			СКО	1,69	0,459	68,8	1,01	273	276	
			N	6	6	6	6	6	6	

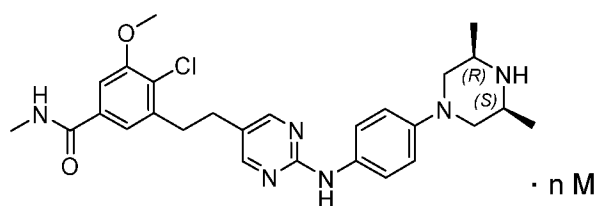
Заключение

После введения через желудочный зонд одной 1 мг/кг дозы формы В-III гемитартрата соединения 78 биглям было показано хорошее пероральное всасывание *in vivo* у собак, причем абсолютная пероральная биодоступность составляла примерно 35,4%. Форма В-III гемитартрата соединения 78 быстро всасывалась у собак, и T_{max} составляло примерно 1 час. После введения путем внутривенной инъекции одной 1 мг/кг дозы формы В-III гемитартрата соединения 78 клиренс (CL) у собак составлял $9,09 \pm 1,51$ мл/мин/кг, что подтвердило низкий клиренс указанного лекарственного средства. V_{ss} составлял $2,95 \pm 0,40$ л/кг, что указывает на широкое распределение. В целом, для формы В-III гемитартрата соединения 78 были показаны хорошие характеристики фармакокинетики у собак.

Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, приведены исключительно для иллюстрации, и что разные осуществимые на практике улучшения или модификации вариантов реализации настоящего изобретения могут быть предложены специалистами в данной области техники после изучения описания и не выходят за рамки сущности и объема настоящей заявки и объема прилагаемой формулы изобретения. Содержание всех публикаций, патентов и патентных заявок, цитируемых в настоящем документе, включено в настоящий документ посредством ссылок для всех задач.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль формулы А:



Формула А

5 где n равен 0,5 или 1; и М представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту.

2. Соль формулы А по п. 1, отличающаяся тем, что М представляет собой хлороводородную кислоту, винную кислоту или п-толуолсульфокислоту.

3. Соль формулы А по п. 2, отличающаяся тем, что n равен 1, и М представляет собой хлороводородную кислоту; n равен 0,5, и М представляет собой винную кислоту; или n равен 10 1, и М представляет собой п-толуолсульфокислоту.

4. Соль формулы А по п. 3, отличающаяся тем, что n равен 1, и М представляет собой хлороводородную кислоту, и соль представляет собой форму А-III, имеющую характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 5,8±0,2°, 6,2±0,2°, 12,3±0,2°, 13,3±0,2°, 23,1±0,2° и 24,1±0,2°;

15 предпочтительно, указанная форма А-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 5,8±0,2°, 6,2±0,2°, 10,3±0,2°, 12,3±0,2°, 13,3±0,2°, 15,0±0,2°, 16,2±0,2°, 22,2±0,2°, 23,1±0,2°, 24,1±0,2° и 26,4±0,2°;

более предпочтительно, указанная форма А-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 5,8±0,2°, 6,2±0,2°, 10,3±0,2°, 12,3±0,2°, 13,3±0,2°, 15,0±0,2°, 15,8±0,2°, 16,2±0,2°, 18,3±0,2°, 18,5±0,2°, 20,2±0,2°, 22,2±0,2°, 23,1±0,2°, 24,1±0,2°, 26,4±0,2°, 27,1±0,2° и 27,8±0,2°;

20 кроме того, предпочтительно, указанная форма А-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 5,8±0,2°, 6,2±0,2°, 7,9±0,2°, 10,3±0,2°, 12,3±0,2°, 13,3±0,2°, 15,0±0,2°, 15,8±0,2°, 16,2±0,2°, 16,8±0,2°, 17,4±0,2°;

18,3±0,2°, 18,5±0,2°, 19,6±0,2°, 20,2±0,2°, 21,0±0,2°, 22,2±0,2°, 23,1±0,2°, 24,1±0,2°, 24,8±0,2°, 26,4±0,2°, 27,1±0,2° и 27,8±0,2°;

наиболее предпочтительно, указанная форма А-III имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 1.

5 5. Соль формулы А по п. 4, отличающаяся тем, что указанная форма А-III имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), на которой имеется эндотермический пик примерно при 290,2-295,4°C.

6. Соль формулы А по п. 3, отличающаяся тем, что n равен 0,5, и М представляет собой винную кислоту, и соль представляет собой форму В-II, имеющую характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 7,5±0,2°, 11,3±0,2°, 13,9±0,2°, 15,1±0,2°, 18,0±0,2° и 20,6±0,2°;

предпочтительно, указанная форма В-II имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 3,8±0,2°, 7,5±0,2°, 11,3±0,2°, 13,9±0,2°, 15,1±0,2°, 15,7±0,2°, 18,0±0,2°, 19,8±0,2°, 20,6±0,2°, 21,7±0,2° и 23,0±0,2°;

15 более предпочтительно, указанная форма В-II имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 3,8±0,2°, 7,5±0,2°, 10,1±0,2°, 11,3±0,2°, 13,4±0,2°, 13,9±0,2°, 15,1±0,2°, 15,7±0,2°, 18,0±0,2°, 19,8±0,2°, 20,6±0,2°, 21,7±0,2°, 23,0±0,2°, 25,1±0,2° и 27,8±0,2°;

20 кроме того, предпочтительно, указанная форма В-II имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) 3,8±0,2°, 7,5±0,2°, 10,1±0,2°, 11,3±0,2°, 11,8±0,2°, 13,1±0,2°, 13,4±0,2°, 13,9±0,2°, 15,1±0,2°, 15,7±0,2°, 18,0±0,2°, 19,8±0,2°, 20,6±0,2°, 21,1±0,2°, 21,7±0,2°, 23,0±0,2°, 25,1±0,2° и 27,8±0,2°;

наиболее предпочтительно, указанная форма В-II имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 4.

25 7. Соль формулы А по п. 6, отличающаяся тем, что указанная форма В-II имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), на которой имеются эндотермические пики примерно при 54,8-92,2°C, 166,9-174,4°C и 263,3-265,3°C и экзотермический пик примерно при 194,2-202,7°C.

8. Соль формулы А по любому из пп. 6-7, отличающаяся тем, что указанная форма В-II имеет кривую в термогравиметрическом анализе (ТГА), такую как показано на фигуре 6, которая указывает на уменьшение массы примерно на 4,3% в диапазоне от 30°C до 100°C.

5 9. Соль формулы А по п. 3, отличающаяся тем, что n равен 0,5, и М представляет собой винную кислоту, и соль представляет собой форму В-III, имеющую характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $13,1\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$, $18,3\pm 0,2^\circ$, $18,9\pm 0,2^\circ$, $19,4\pm 0,2^\circ$ и $26,3\pm 0,2^\circ$;

10 предпочтительно, указанная форма В-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $12,4\pm 0,2^\circ$, $13,1\pm 0,2^\circ$, $13,7\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$, $18,3\pm 0,2^\circ$, $18,9\pm 0,2^\circ$, $19,4\pm 0,2^\circ$, $21,4\pm 0,2^\circ$, $22,6\pm 0,2^\circ$, $23,7\pm 0,2^\circ$ и $26,3\pm 0,2^\circ$;

более предпочтительно, указанная форма В-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,9\pm 0,2^\circ$, $10,0\pm 0,2^\circ$, $11,0\pm 0,2^\circ$, $12,4\pm 0,2^\circ$, $13,1\pm 0,2^\circ$, $13,4\pm 0,2^\circ$, $13,7\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$, $15,9\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$, $18,3\pm 0,2^\circ$, $18,9\pm 0,2^\circ$, $19,4\pm 0,2^\circ$, $21,4\pm 0,2^\circ$, $22,6\pm 0,2^\circ$, $23,7\pm 0,2^\circ$ и $26,3\pm 0,2^\circ$;

15 кроме того, предпочтительно, указанная форма В-III имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,9\pm 0,2^\circ$, $10,0\pm 0,2^\circ$, $11,0\pm 0,2^\circ$, $12,4\pm 0,2^\circ$, $13,1\pm 0,2^\circ$, $13,4\pm 0,2^\circ$, $13,7\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$, $15,9\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$, $18,3\pm 0,2^\circ$, $18,9\pm 0,2^\circ$, $19,4\pm 0,2^\circ$, $19,6\pm 0,2^\circ$, $21,4\pm 0,2^\circ$, $22,6\pm 0,2^\circ$, $23,7\pm 0,2^\circ$, $24,6\pm 0,2^\circ$, $26,3\pm 0,2^\circ$, $27,6\pm 0,2^\circ$ и $29,2\pm 0,2^\circ$;

20 наиболее предпочтительно, указанная форма В-III имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 7.

10. Соль формулы А по п. 9, отличающаяся тем, что указанная форма В-III имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), на которой имеется эндотермический пик примерно при 269,2-271,3°C.

25 11. Соль формулы А по любому из пп. 9-10, отличающаяся тем, что указанная форма В-III имеет кривую в термогравиметрическом анализе (ТГА), такую как показано на фигуре 9.

12. Соль формулы А по п. 3, отличающаяся тем, что n равен 1, и М представляет собой п-толуолсульфокислоту, и соль представляет собой форму С-I, имеющую характеристические

углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $7,8\pm 0,2^\circ$, $11,1\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $16,6\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$ и $24,0\pm 0,2^\circ$;

предпочтительно, указанная форма С-I имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $5,5\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,7\pm 0,2^\circ$, $11,1\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $16,6\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$, $22,2\pm 0,2^\circ$, $24,0\pm 0,2^\circ$ и $26,1\pm 0,2^\circ$;

более предпочтительно, указанная форма С-I имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $5,5\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,7\pm 0,2^\circ$, $11,1\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $13,5\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,6\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$, $20,0\pm 0,2^\circ$, $20,6\pm 0,2^\circ$, $22,2\pm 0,2^\circ$, $24,0\pm 0,2^\circ$, $26,1\pm 0,2^\circ$ и $27,4\pm 0,2^\circ$;

кроме того, предпочтительно, указанная форма С-I имеет характеристические углы дифракции на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (2θ) $5,5\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,7\pm 0,2^\circ$, $11,1\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $12,2\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $13,5\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,6\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, $19,2\pm 0,2^\circ$, $20,0\pm 0,2^\circ$, $20,6\pm 0,2^\circ$, $22,2\pm 0,2^\circ$, $23,5\pm 0,2^\circ$, $24,0\pm 0,2^\circ$, $25,0\pm 0,2^\circ$, $26,1\pm 0,2^\circ$, $27,4\pm 0,2^\circ$ и $32,8\pm 0,2^\circ$;

наиболее предпочтительно, указанная форма С-I имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, такую как показано на фигуре 12.

13. Соль формулы А по п. 12, отличающаяся тем, что указанная форма С-I имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), на которой имеется эндотермический пик примерно при $289,77$ - $291,04^\circ\text{C}$.

14. Соль формулы А по любому из пп. 12-13, отличающаяся тем, что указанная форма С-I имеет кривую в термогравиметрическом анализе (ТГА), такую как показано на фигуре 14.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соли формулы А по любому из пп. 1-14 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

16. Способ предотвращения или лечения заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соли формулы А по любому из пп. 1-14.

17. Применение соли формулы А по любому из пп. 1-14 для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, такого как рак.

18. Применение по п. 17, отличающееся тем, что указанный рак выбран из рака легкого (такого как плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рака желудка, рака печени, рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака пищевода, рака желчных путей, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака головы и шеи, рака шейки матки, рака поджелудочной железы, рака надпочечников, глиомы, мезотелиомы и гематологического злокачественного новообразования (такого как миелопролиферативное новообразование).

19. Соль формулы А по любому из пп. 1-14 для применения в терапии.

20. Соль формулы А по любому из пп. 1-14 для применения в лечении заболевания, восприимчивого к ингибированию активности FGFR, такого как рак.

21. Соль формулы А по п. 20, отличающаяся тем, что указанный рак выбран из рака легкого (такого как плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рака желудка, рака печени, рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака пищевода, рака желчных путей, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака головы и шеи, рака шейки матки, рака поджелудочной железы, рака надпочечников, глиомы, мезотелиомы и гематологического злокачественного новообразования (такого как миелопролиферативное новообразование).

22. Способ получения соли формулы А по любому из пп. 4-5, включающий:

(1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамида с хлороводородной кислотой в растворителе для растворения или в смешанном растворителе, состоящем из смешиваемого с водой растворителя и воды, при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли;

(2) охлаждение реакционной смеси, полученной на стадии (1), для надлежащего осаждения твердого вещества;

(3) выделение осажденного твердого вещества в виде формы А-III;

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

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанная хлороводородная кислота представляет собой концентрированную хлороводородную кислоту с концентрацией 36%-38% по массе.

5 24. Способ по любому из пп. 22-23, отличающийся тем, что мольное отношение указанной хлороводородной кислоты к указанному соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:1, например, примерно 1:1 или 1,2:1.

10 25. Способ по любому из пп. 22-24, отличающийся тем, что отношение объема указанного растворителя для растворения или указанного смешанного растворителя к массе указанного соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида составляет не менее чем примерно 10 мл/г, например, примерно 20 мл/г или примерно 60 мл/г.

15 26. Способ по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что указанный растворитель для растворения выбран из C₁₋₆ алканола; предпочтительно, указанный растворитель для растворения выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола и их смеси; более предпочтительно, указанный растворитель для растворения представляет собой этанол.

20 27. Способ по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C₁₋₆ алканола; предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола и их смеси; более предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из этанола, изопропанола и их смеси.

25 28. Способ по любому из пп. 22-27, отличающийся тем, что объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет не более чем примерно 95%; предпочтительно, объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет 95%, 90% или 80%.

29. Способ по любому из пп. 22-28, отличающийся тем, что на необязательной стадии (4) температура сушки составляет 50-80°C.

30. Способ получения соли формулы А по любому из пп. 6-8, включающий:

(1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида с L-винной кислотой в этаноле при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли;

(2) охлаждение реакционной смеси, полученной на стадии (1), для надлежащего осаждения твердого вещества;

(3) выделение осажденного твердого вещества в виде формы В-II;

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

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что мольное отношение указанной L-винной кислоты к указанному соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамиду составляет не менее чем примерно 1:2, предпочтительно, примерно 4:5 или примерно 3,4:1.

32. Способ по любому из пп. 30-31, отличающийся тем, что отношение объема указанного этанола к массе указанного соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида составляет не менее чем примерно 10 мл/г, например, примерно 72 мл/г или примерно 75 мл/г.

33. Способ по любому из пп. 30-32, отличающийся тем, что на необязательной стадии (4) температура сушки составляет 50-85°C.

34. Способ получения соли формулы А по любому из пп. 9-11, включающий:

(1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида с L-винной кислотой в растворителе для растворения, в воде или в смешанном растворителе, состоящем из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли, для получения тем самым первого раствора; при условии, что указанный растворитель для растворения не является этанолом, используемым в качестве отдельного растворителя;

(2) необязательно, добавление растворителя, препятствующего растворению, в указанный первый раствор для получения второго раствора;

(3) охлаждение указанного первого раствора или второго раствора для надлежащего осаждения твердого вещества;

5 (4) выделение осажденного твердого вещества в виде формы В-III;

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

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что мольное отношение указанной L-винной кислоты к указанному соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензамиду составляет не менее
10 чем примерно 1:1, предпочтительно, мольное отношение составляет примерно 1:1 или примерно 1,5:1.

36. Способ по любому из пп. 34-35, отличающийся тем, что отношение объема указанного растворителя для растворения, указанной воды или указанного смешанного растворителя, состоящего из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, к массе указанного
15 соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-N-метилбензида составляет не менее чем примерно 10 мл/г, например, примерно 20 мл/г, примерно 30 мл/г, примерно 33 мл/г, примерно 50 мл/г, примерно 65 мл/г, примерно 98 мл/г или примерно 286 мл/г.

37. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что указанный растворитель для
20 растворения выбран из C₁₋₆ алканола, ацетона, толуола, сложного эфира органической кислоты, содержащего не более восьми атомов углерода, и их смеси; предпочтительно, указанный растворитель для растворения выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, н-бутанола, ацетона, толуола, н-пропилацетата, этилацетата и их смеси; более предпочтительно, указанный растворитель для растворения выбран из метанола, этанола, изопропанола, ацетона,
25 толуола, н-пропилацетата, этилацетата и их смеси.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанный растворитель для растворения выбран из смешанного растворителя, состоящего из двух растворителей, таких как метанол, этанол, толуол, н-пропилацетат и этилацетат, например, н-пропилацетат/метанол (при
объемном отношении примерно 3:2), толуол/этанол (при объемном отношении примерно 1:1)
30 или этилацетат/этанол (при объемном отношении примерно 11:15).

39. Способ по любому из пп. 34-38, отличающийся тем, что указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C₁₋₆ алканола, ацетона и их смеси; предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, ацетона и их смеси; более предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из этанола, изопропанола, ацетона и их смеси.

40. Способ по любому из пп. 34-39, отличающийся тем, что объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет не более чем примерно 95%, например, 95%, 90%, 80%.

41. Способ по любому из пп. 34-40, отличающийся тем, что указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из толуола, сложного эфира органической кислоты, содержащего не более восьми атомов углерода, и их смеси; предпочтительно, указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из толуола, этилацетата, *n*-пропилацетата и их смеси; более предпочтительно, указанный растворитель, препятствующий растворению, выбран из толуола, этилацетата и их смеси.

42. Способ по любому из пп. 34-41, отличающийся тем, что на стадии (3) указанное охлаждение представляет собой охлаждение в естественных условиях или охлаждение при контролируемой температуре.

43. Способ по любому из пп. 34-42, отличающийся тем, что на стадии (5) температура сушки составляет 50-85°C.

44. Способ получения соли формулы А по любому из пп. 12-14, включающий:

(1) смешение соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида с моногидратом п-толуолсульфокислоты в смешанном растворителе, состоящем из смешиваемого с водой растворителя и воды, при нагревании и перемешивании для проведения взаимодействия с образованием соли;

(2) охлаждение реакционной смеси, полученной на стадии (1), для надлежащего осаждения твердого вещества;

(3) выделение осажденного твердого вещества в виде формы C-I;

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

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что мольное отношение указанного моногидрата п-толуолсульфокислоты к указанному соединению 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамиду

5 составляет не менее чем примерно 1:1, например, примерно 1,5:1.

46. Способ по любому из пп. 44-45, отличающийся тем, что отношение объема указанного смешанного растворителя, состоящего из смешиваемого с водой органического растворителя и воды, к массе указанного соединения 4-хлор-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-5-метокси-*N*-метилбензамида на стадии (1)

10 составляет не менее чем примерно 10 мл/г, например, примерно 36 мл/г или примерно 43 мл/г.

47. Способ по любому из пп. 44-46, отличающийся тем, что указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из C₁₋₆ алканола, ацетона и их смеси; предпочтительно, указанный смешиваемый с водой органический растворитель выбран из изопропанола, ацетона и их смеси.

48. Способ по любому из пп. 44-47, отличающийся тем, что объемное содержание в процентах указанного смешиваемого с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет не более чем примерно 95%, например, 80%.

15

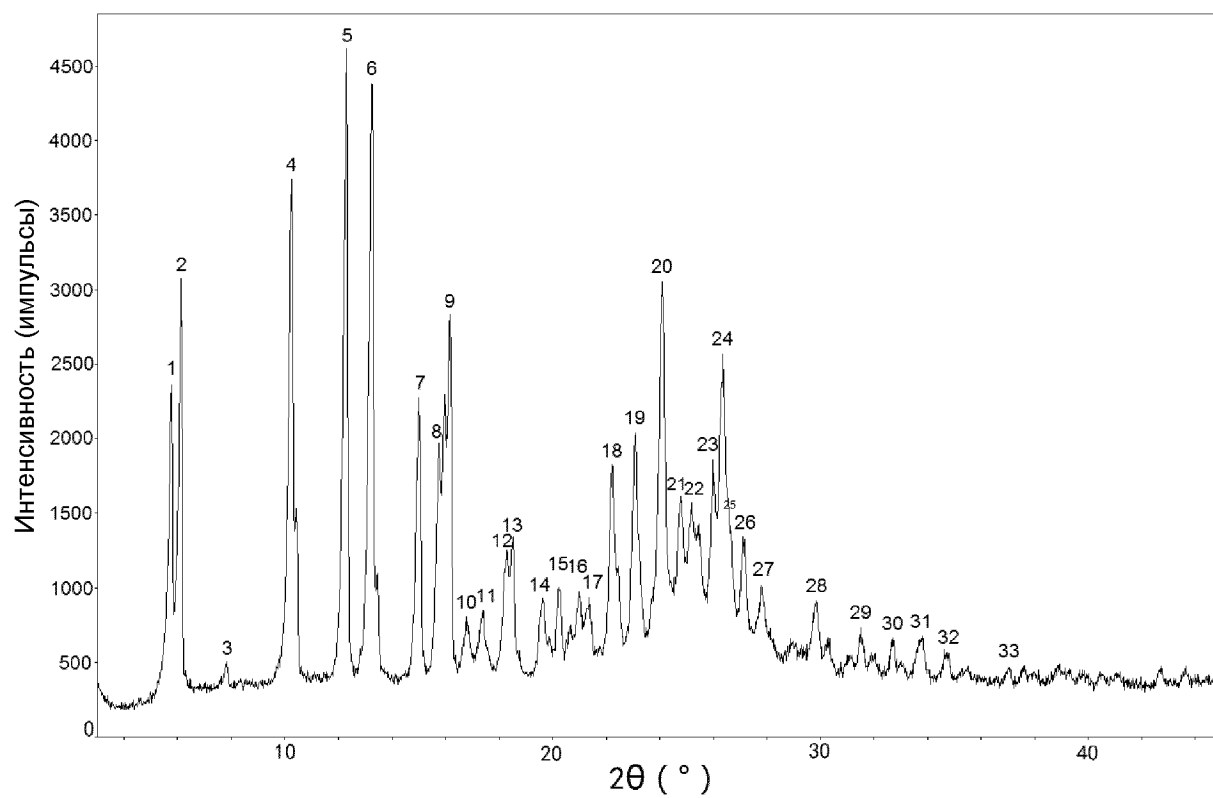
49. Способ по любому из пп. 44-48, отличающийся тем, что после завершения взаимодействия на стадии (1) перед стадией (2) добавляют растворитель, препятствующий растворению (такой как изопропанол).

20

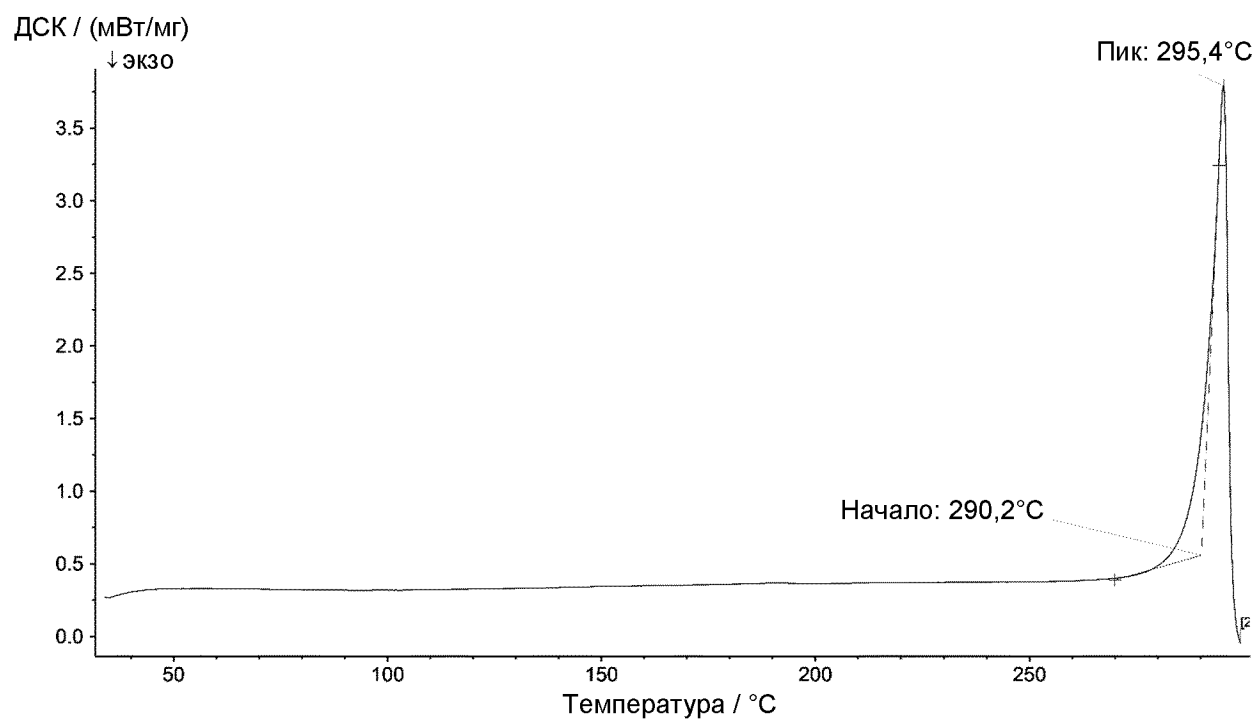
50. Способ по любому из пп. 44-49, отличающийся тем, что на стадии (2) указанное охлаждение представляет собой охлаждение в естественных условиях или охлаждение при контролируемой температуре.

51. Способ по любому из пп. 44-50, отличающийся тем, что на необязательной стадии (4)

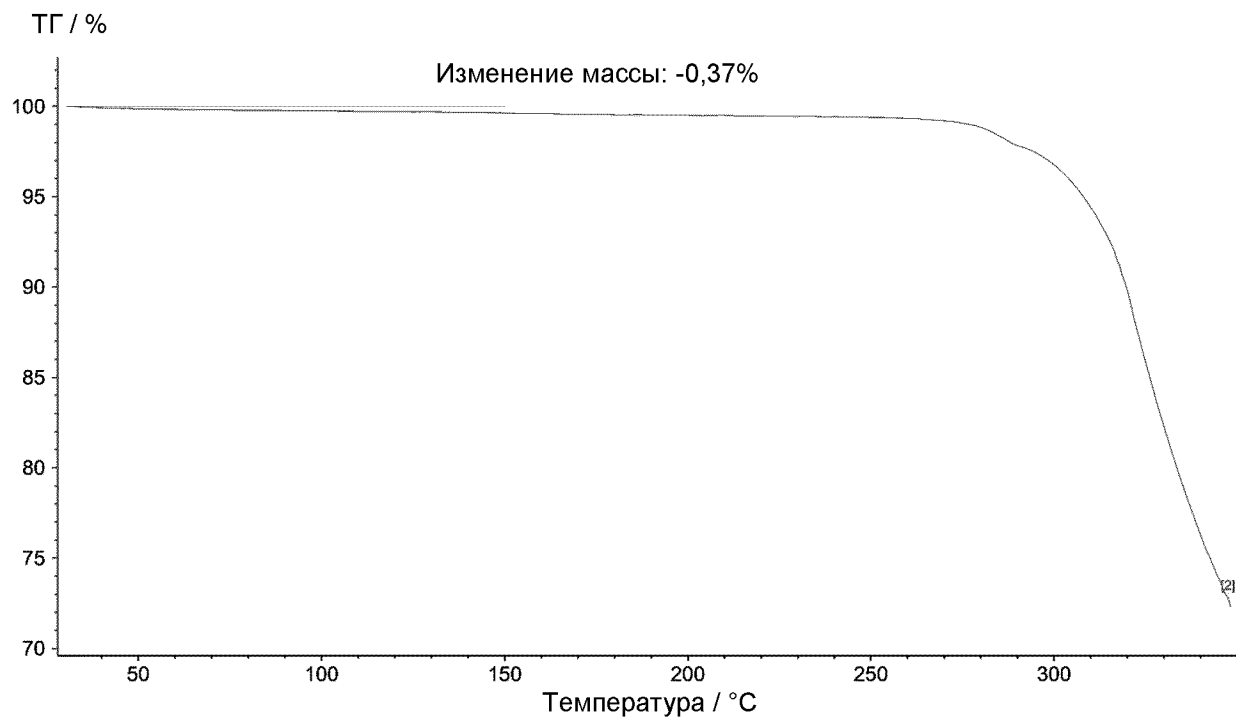
25 температура сушки составляет 50-60°C.



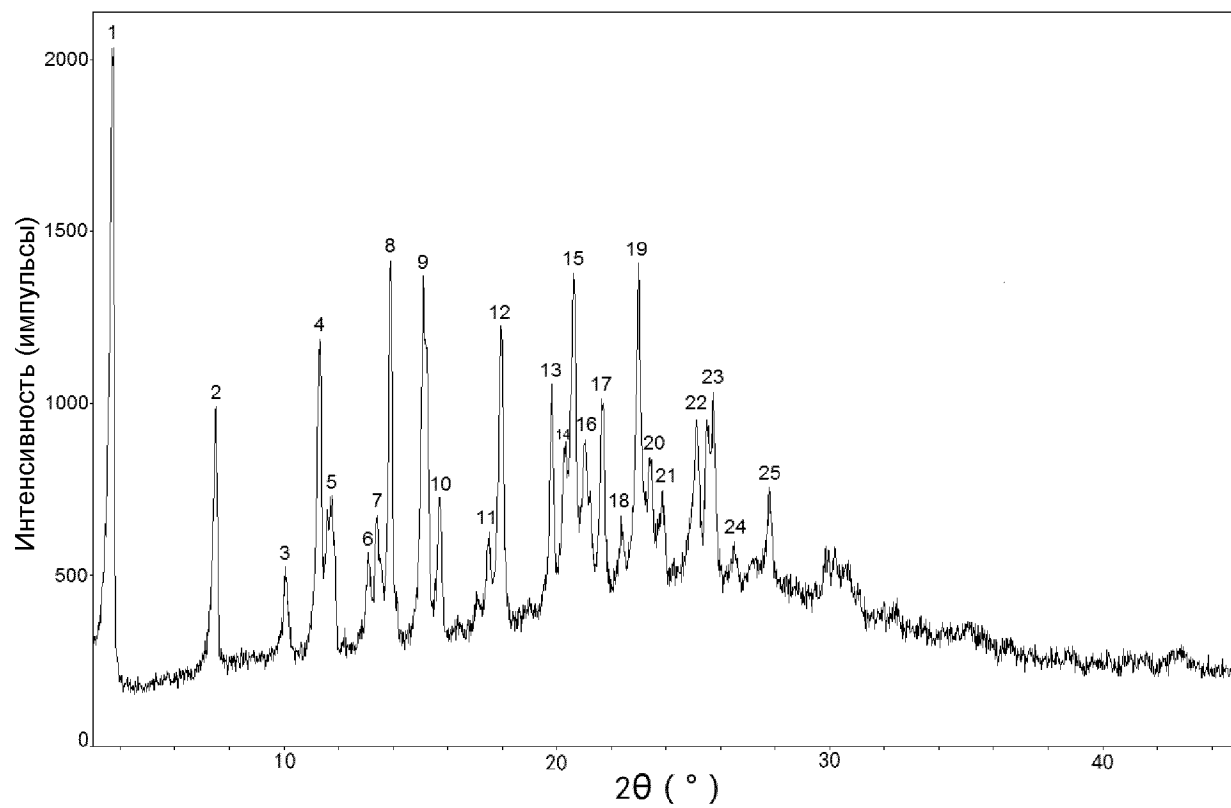
Фигура 1



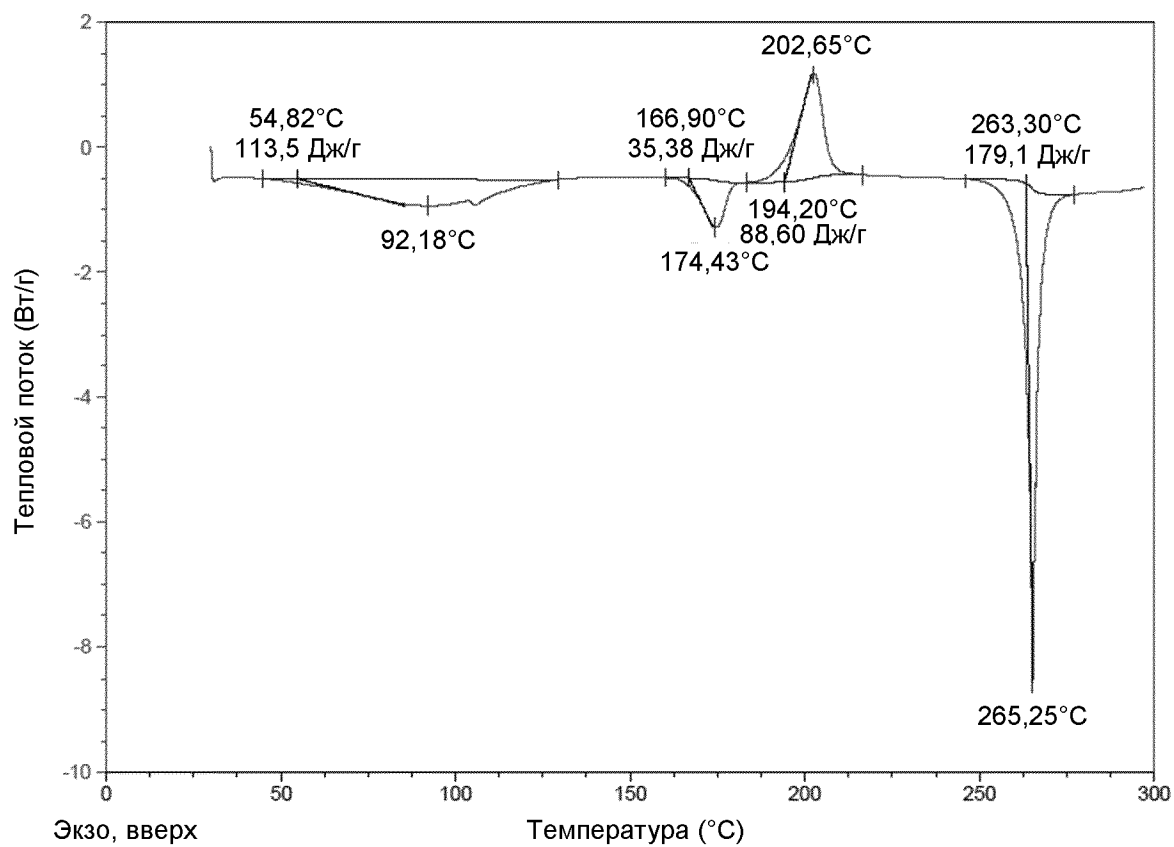
Фигура 2



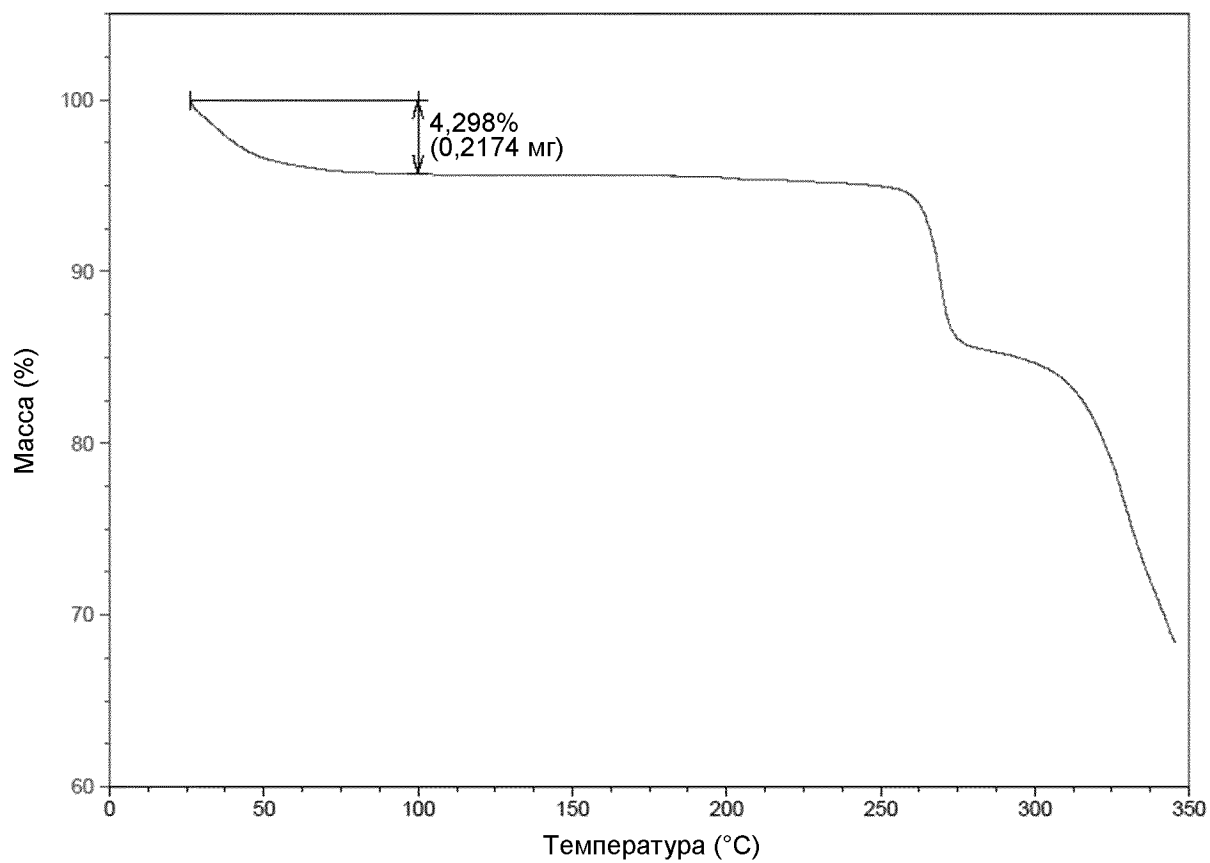
Фигура 3



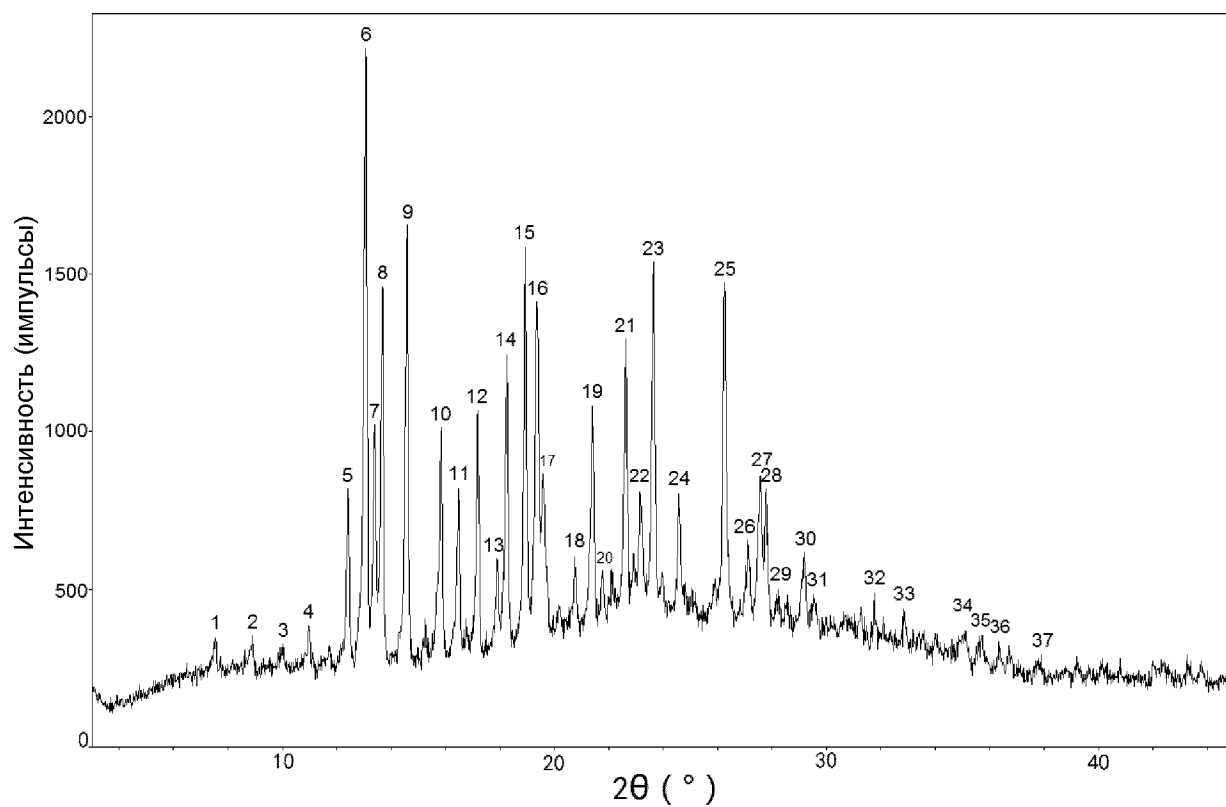
Фигура 4



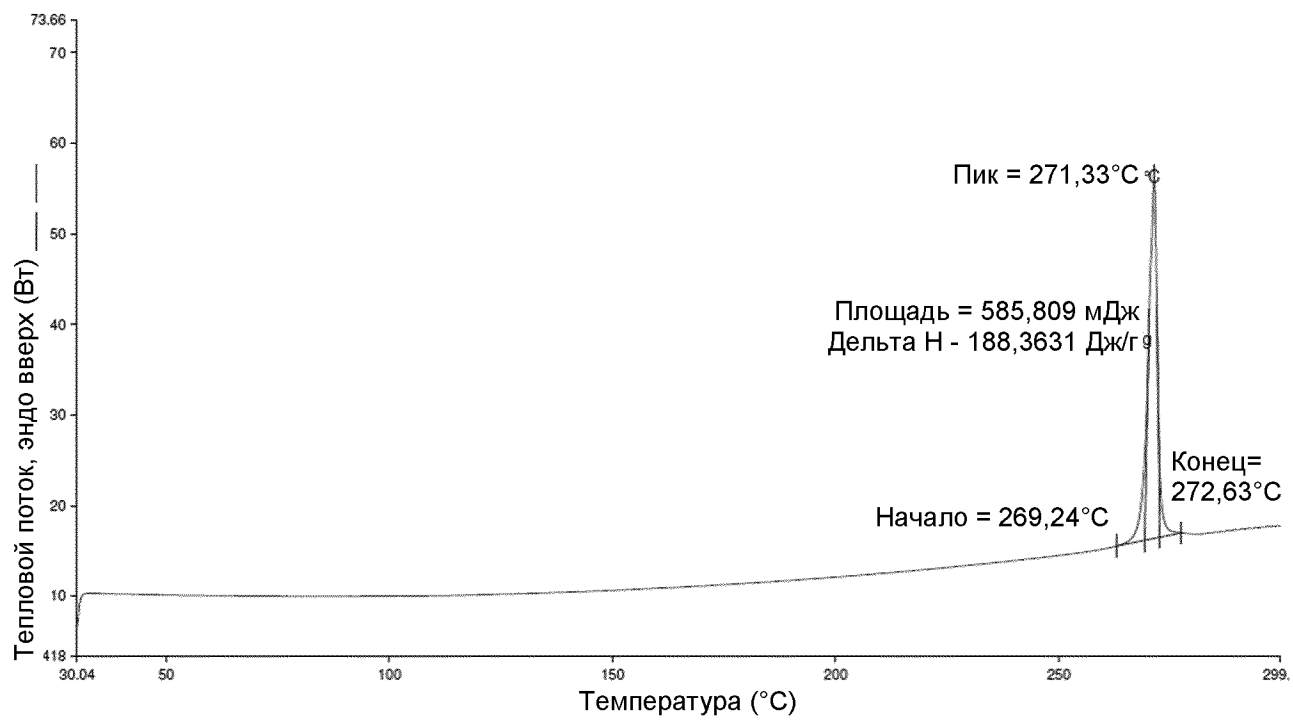
Фигура 5



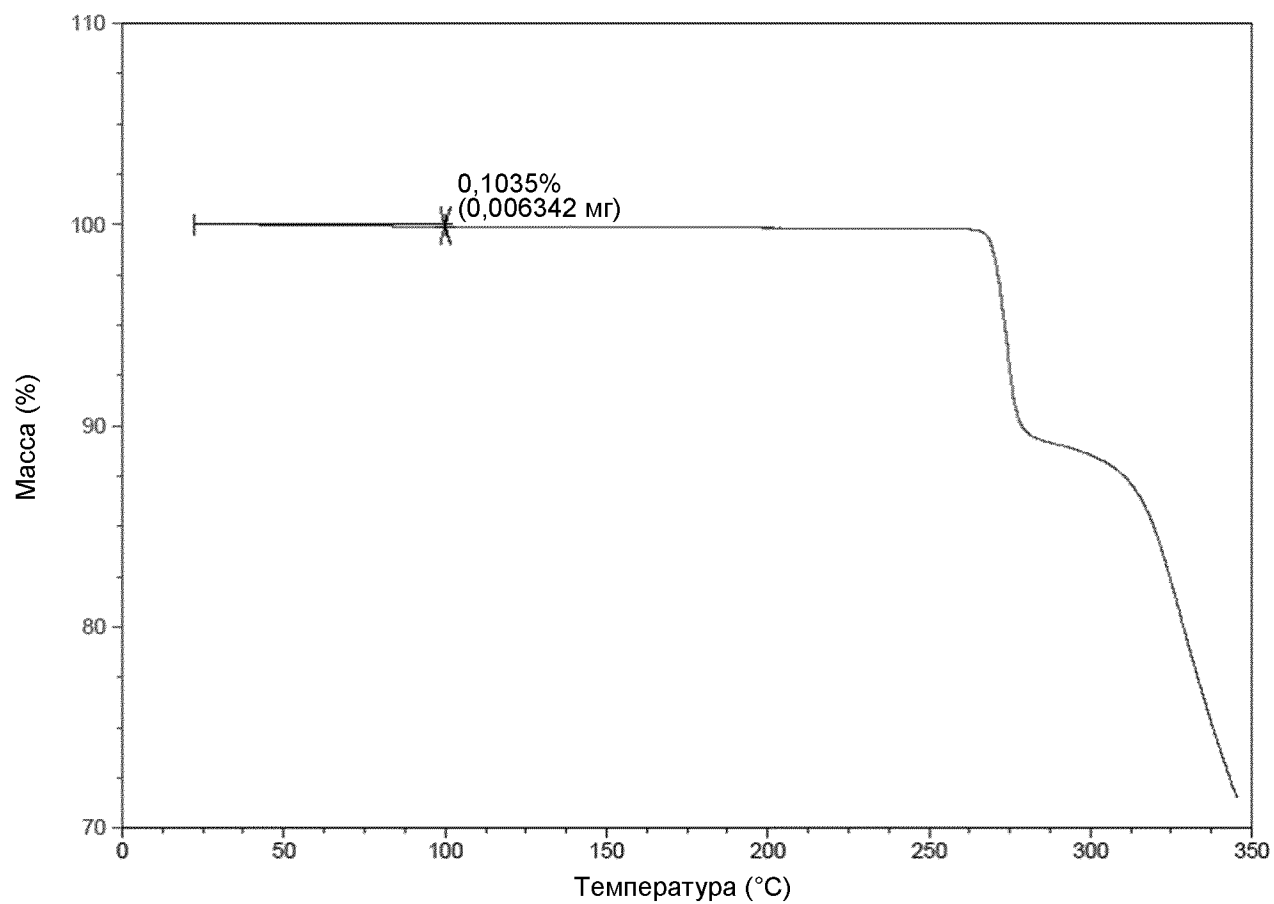
Фигура 6



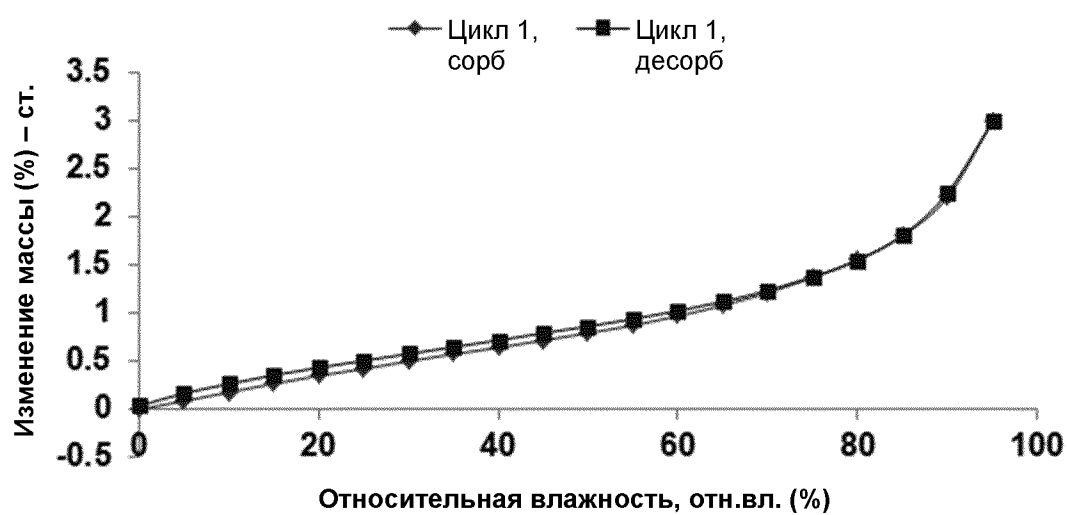
Фигура 7



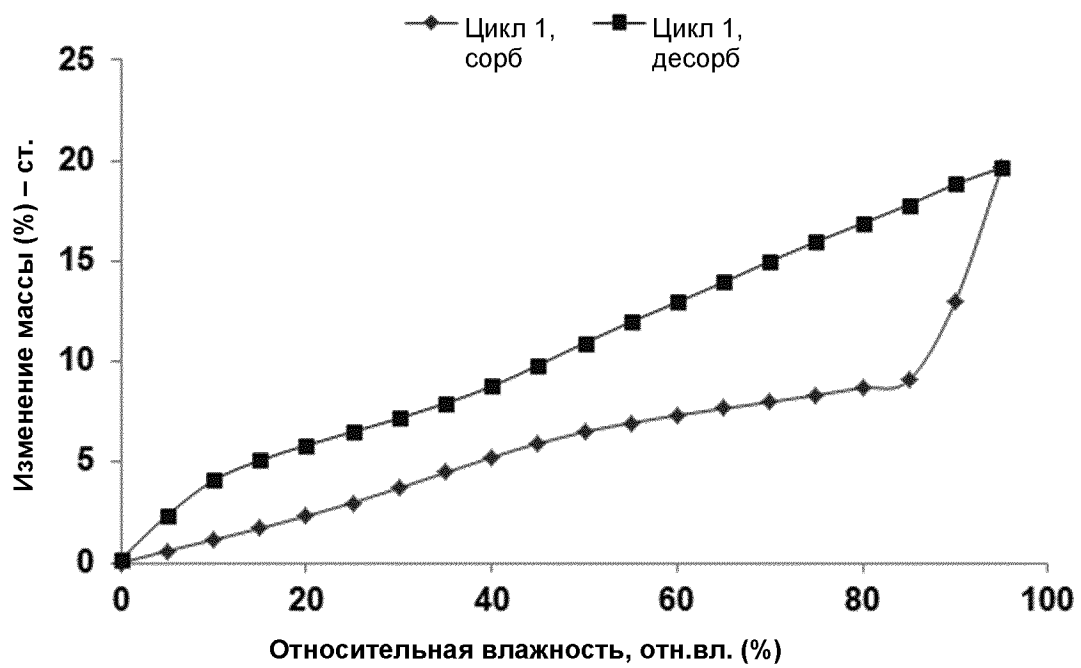
Фигура 8



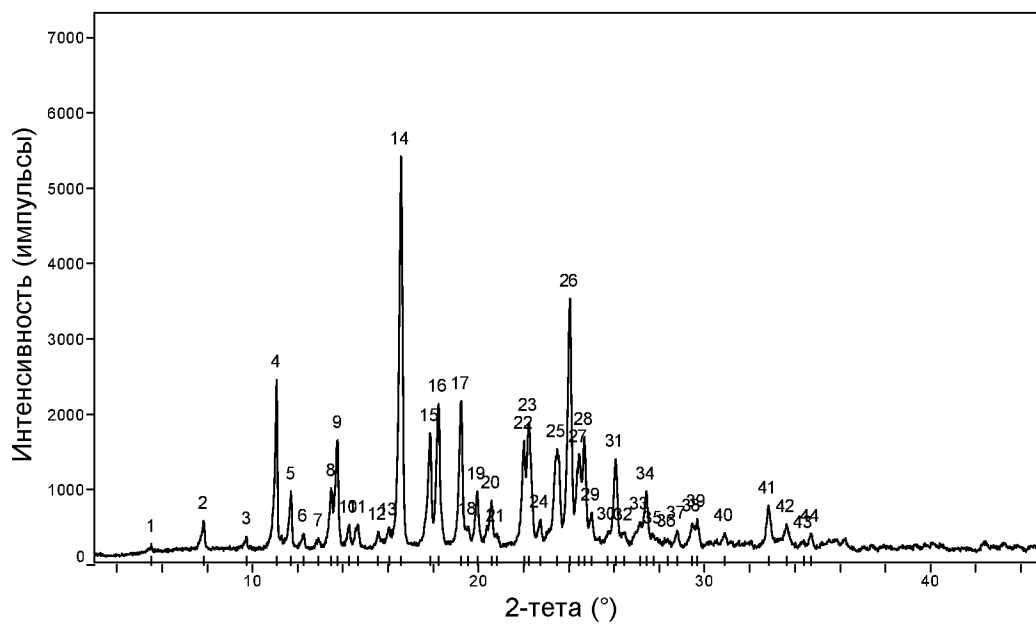
Фигура 9



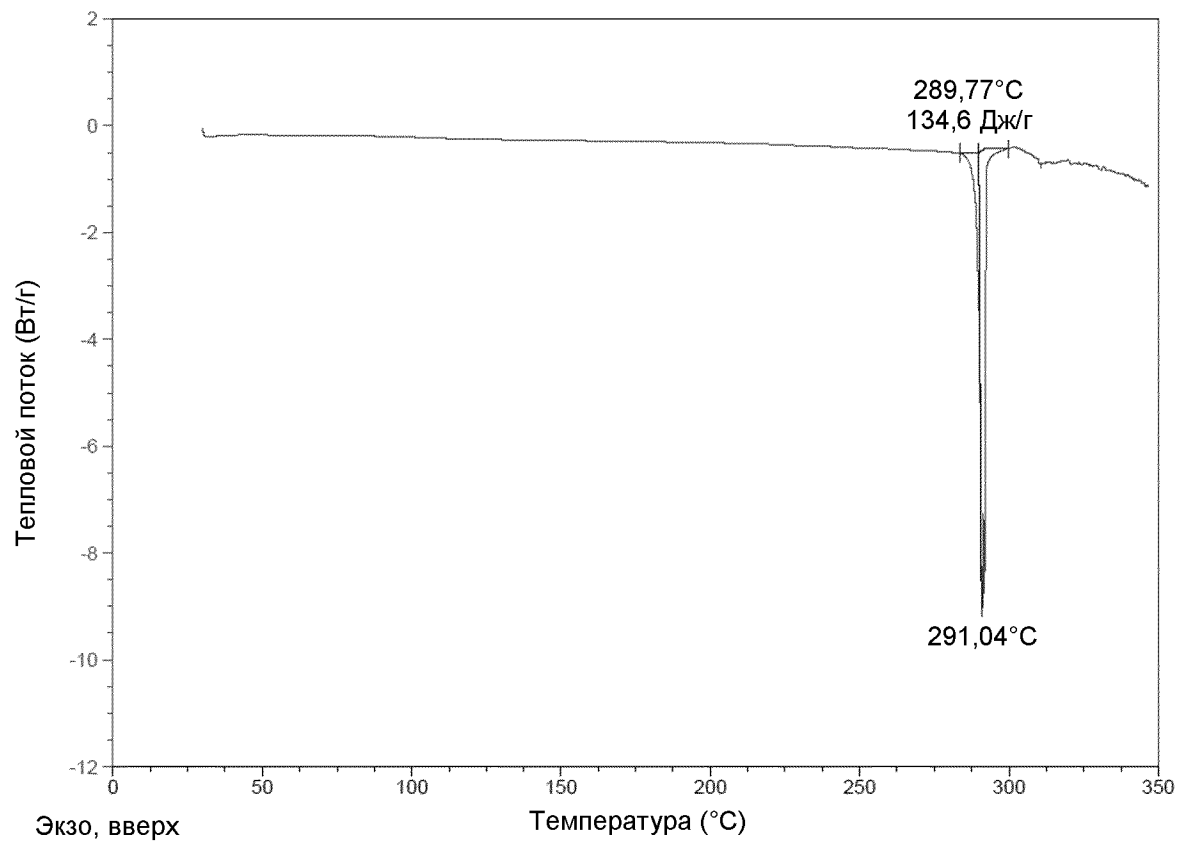
Фигура 10



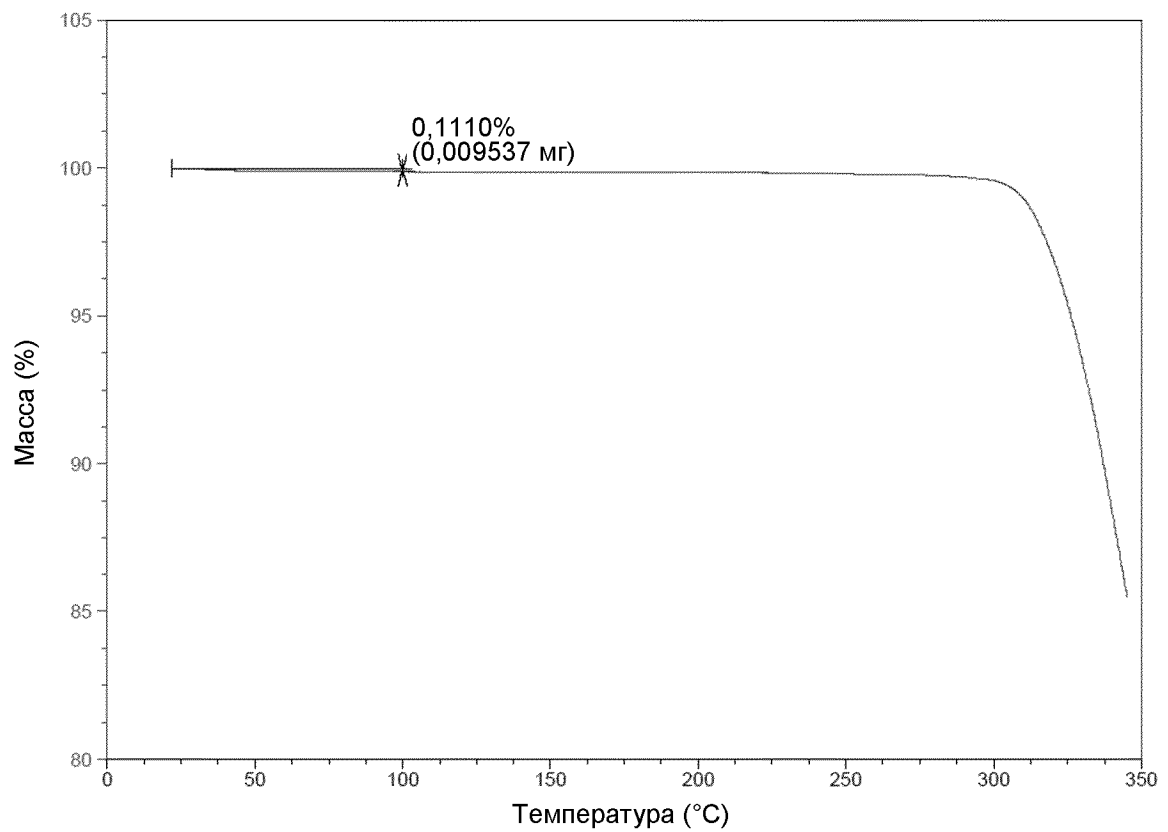
Фигура 11



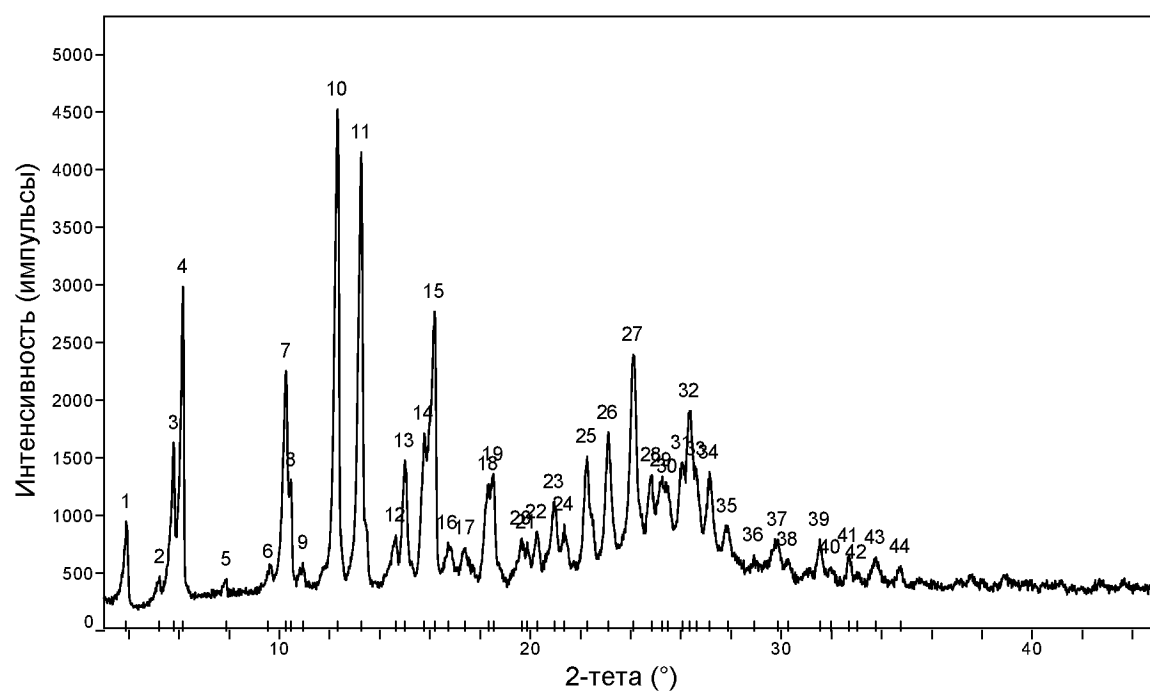
Фигура 12



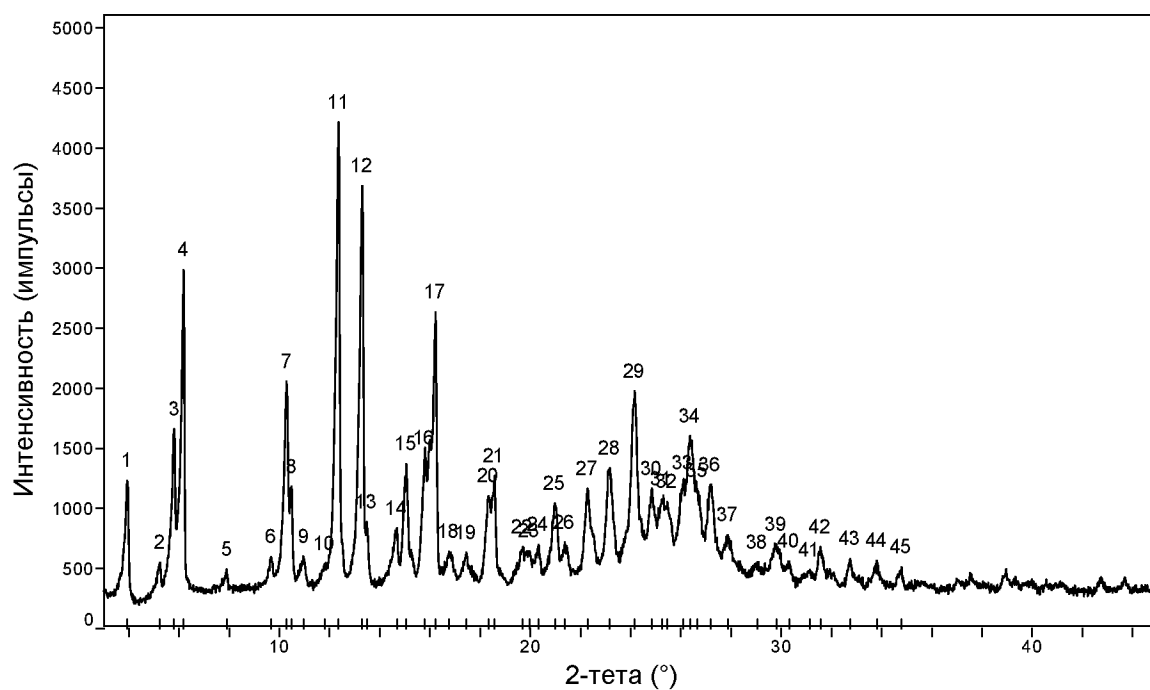
Фигура 13



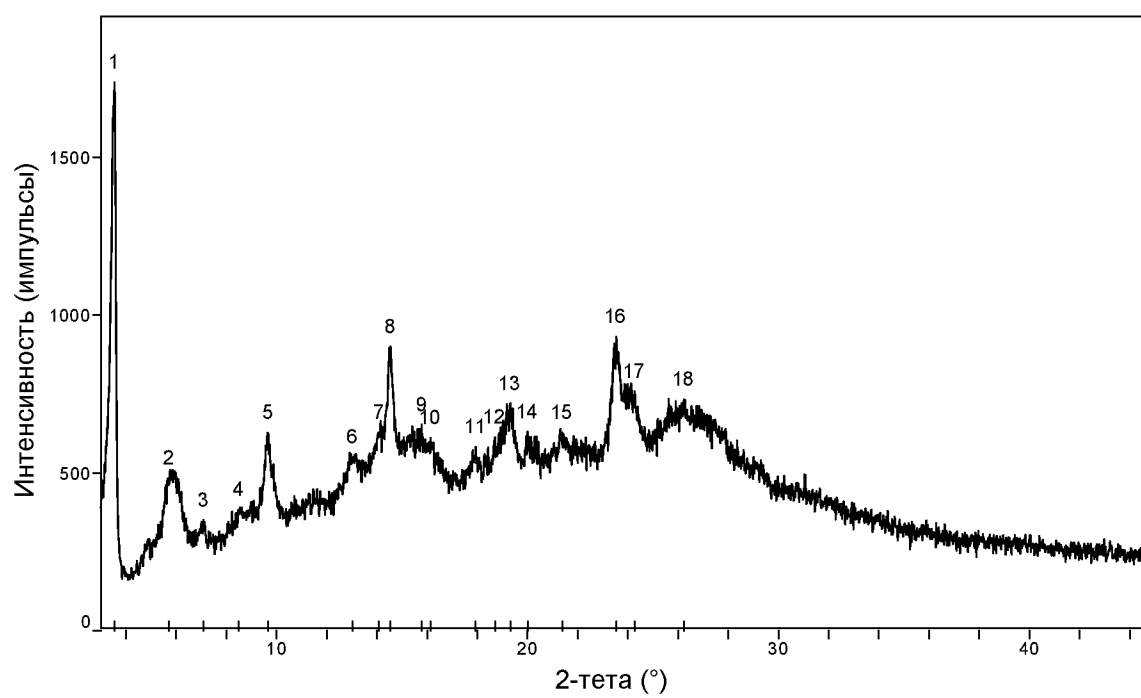
Фигура 14



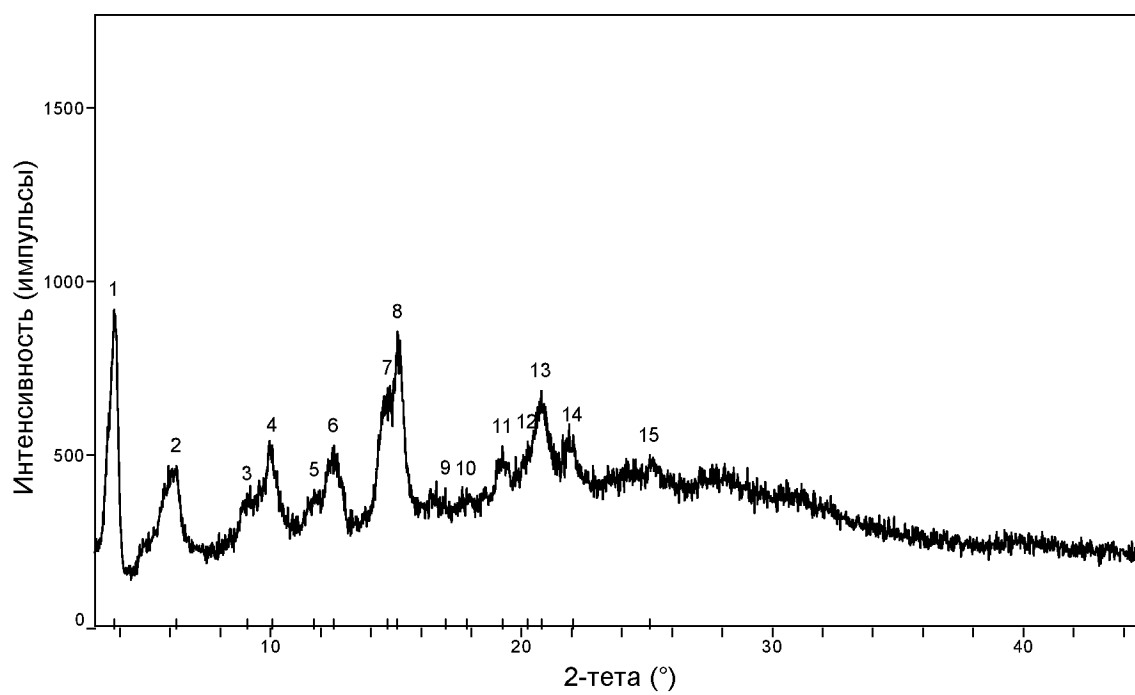
Фигура 15



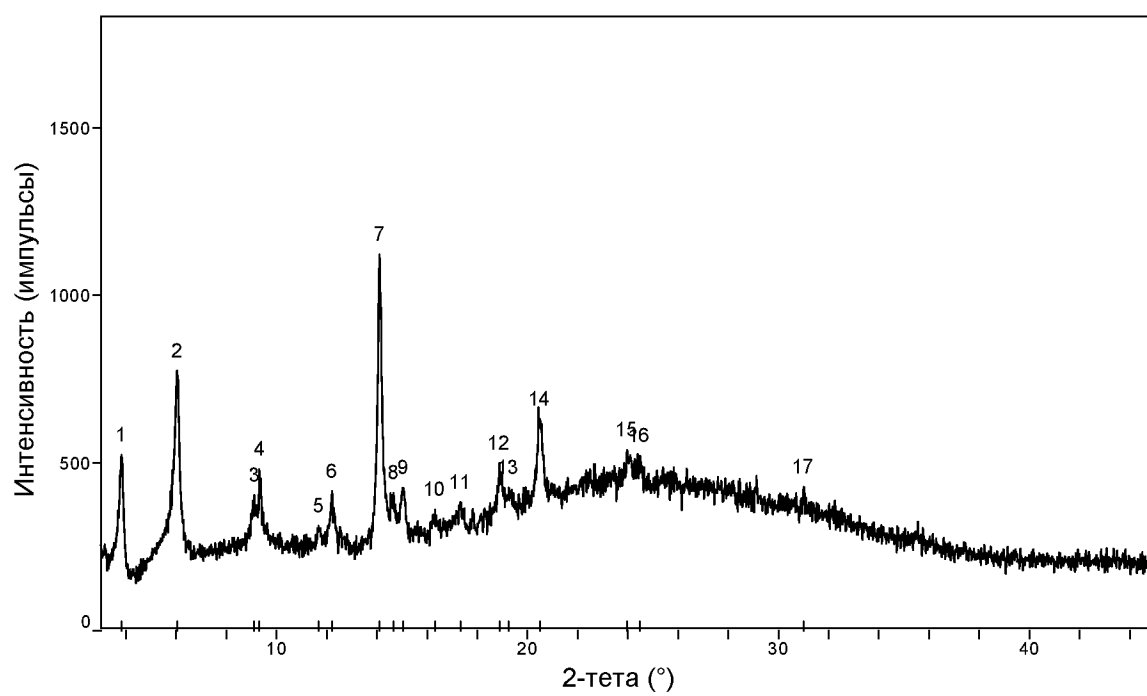
Фигура 16



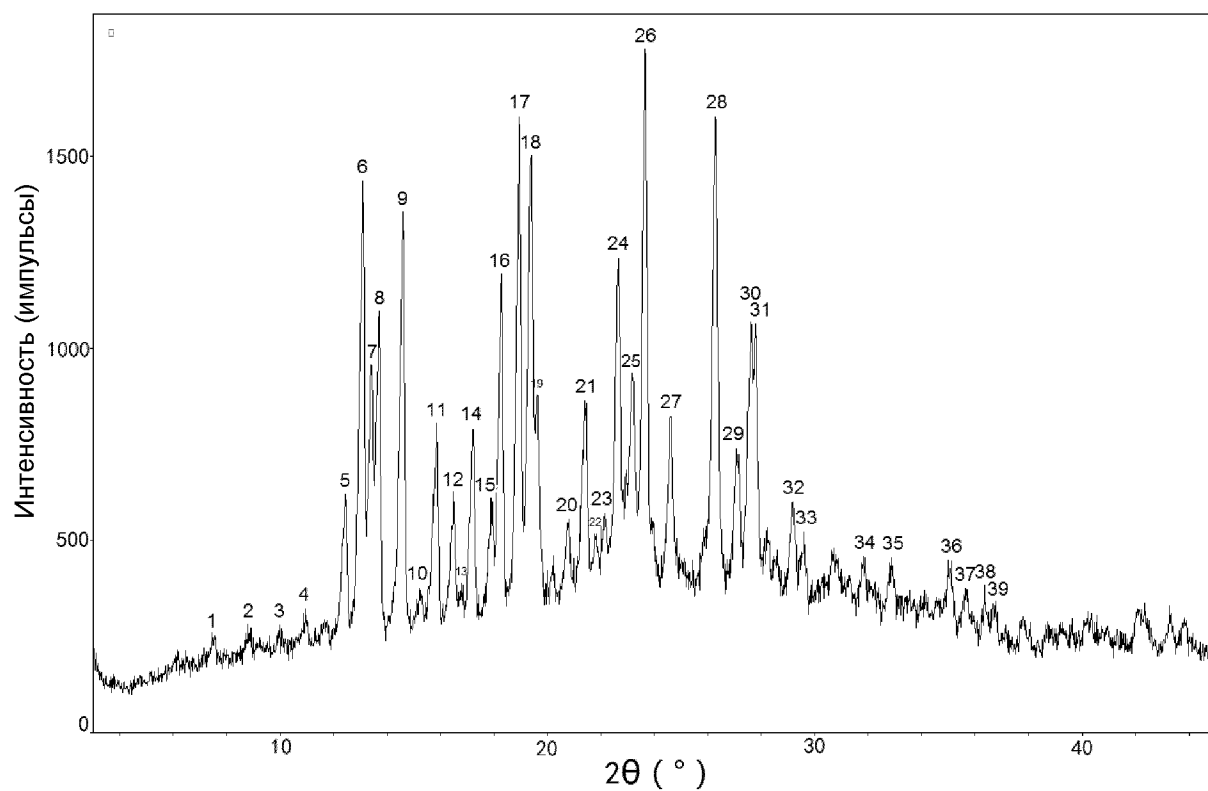
Фигура 17



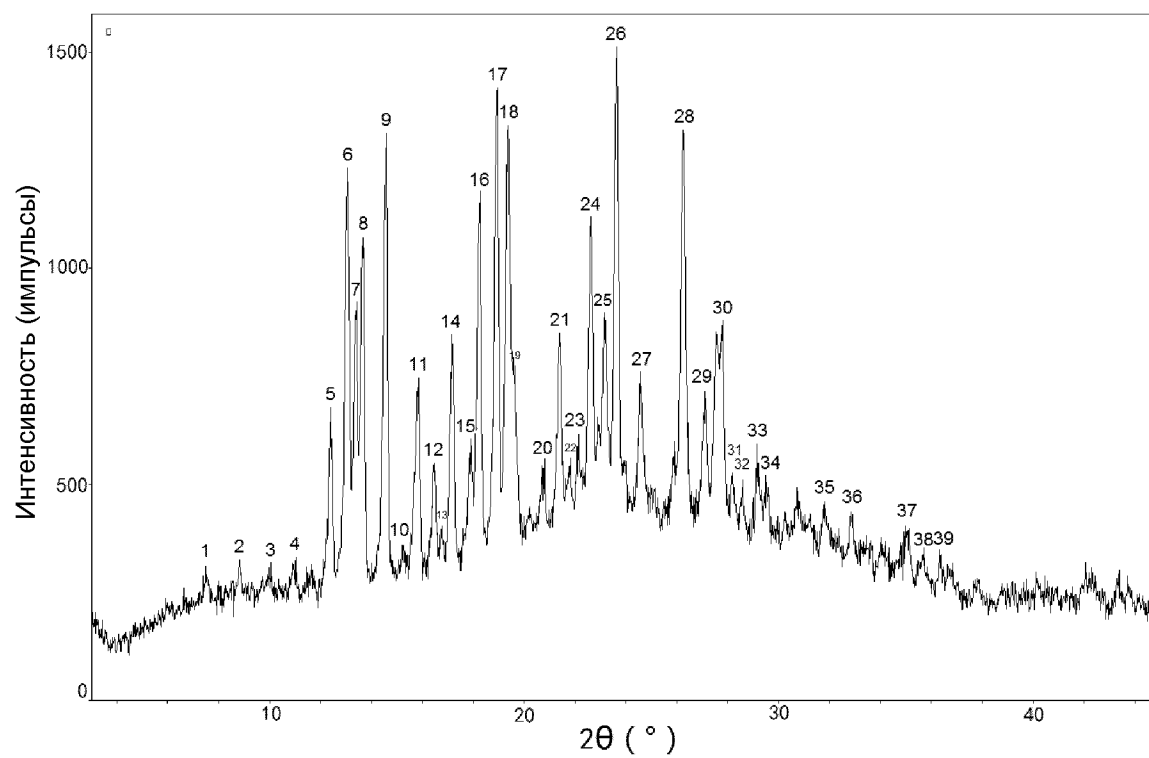
Фигура 18



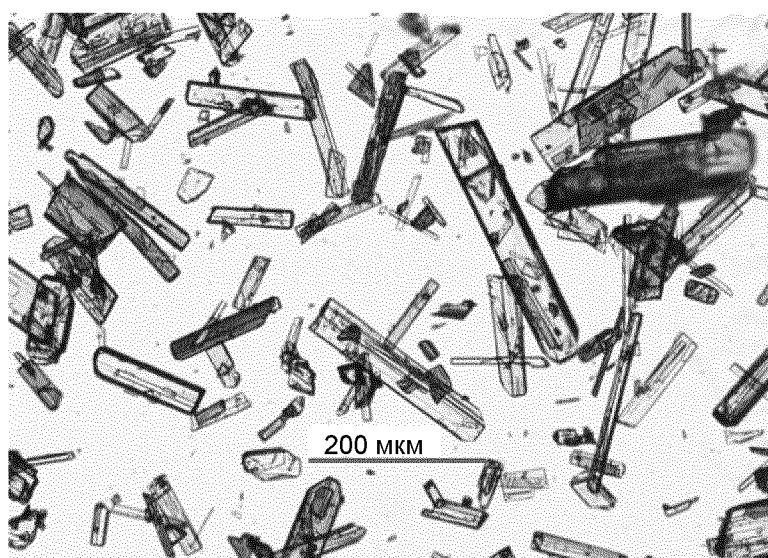
Фигура 19



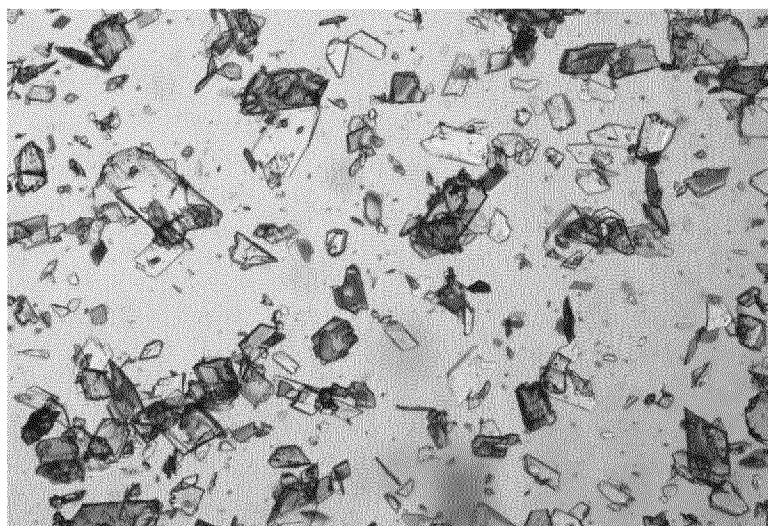
Фигура 20



Фигура 21



Фигура 22



Фигура 23